

ISSN 2588-0519

eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№ 1 2024

STORMS NEVER LAST

УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



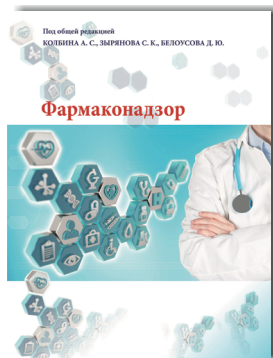
Учебное пособие описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ — кандидатов, клинических исследований лекарств — 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. Хохловой. — 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>

№ 1
2024



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.
Батурич В. А.	Незванов Н. Г.
Верлан Н. В.	Омельяновский В. В.
Вольская Е. А.	Решетько О. В.
Гуревич К. Г.	Спаский 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: **Магомедова Милана Руслановна**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Eirub)
Создание и поддержка сайта на платформе РКР OJS
Подписано в печать: 30.03.2024
Типография ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
117393, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Обручевский,
ул. Профсоюзная, д. 56, этаж 3, помещение XIX, ком. 321.
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

Журнал выходит с 2001 г.

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

ISSN 2588-0519

Журнал включён в перечень ВАК

Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис»
или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**
Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несёт ответственности за достоверность
информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru
Patient-Oriented.ru

Журналы

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

Web-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОР

Зырянов С. К. 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента
упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19

Зырянов С. К., Бутранова О. И., Абрамова А. А. 4

НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Возможности применения телемедицины по опыту
пандемии COVID-19

Малыхин Ф. Т. 17

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Нежелательные явления лекарственных средств среди
госпитализированных пациентов с COVID-19.

Опыт использования инструмента Global Trigger Tool

Мишинова С. А., Колбин С. А., Вербицкая Е. В., Алексеева Н. П.,

Гомон Ю. М. 30

Взаимосвязь уровня маркеров почечного повреждения
с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий
и хронической болезнью почек, получающих ривароксабан

Шаталова Н. А., Остроумова О. Д., Короткова Т. Н., Ворожко И. В.,

Клычникова Е. В., Эбзеева Е. Ю., Годков М. А., Стародубова А. В.,

Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. 45

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ

Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина в реальной
клинической практике лечения пациентов с глубоким нагноением после
эндопротезирования тазобедренного сустава

Жукова О. В., Комаров Р. Н., Митрофанов В. Н., Воробьева О. А. 56

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Идеальная скорость набора пациентов в клинических исследованиях
II–III фаз

Милованов С. С. 62

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Маркетинговый анализ российского фармацевтического рынка
оксалиплатина

Гоциенко И. А., Зырянов С. К. 72

МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии
для лечения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого в рамках
системы здравоохранения РФ

Лактионов К. К., Зырянов С. К., Артамонова Е. В., Смолин А. В.,

Реутова Е. В., Журавлёва М. В., Колбин А. С., Фролов М. Ю. 78

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Циркадный маркер язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Эседов Э. М., Мусаева Л. Н. 86

НЕКРОЛОГ

Памяти Кукеса Владимира Григорьевича

От редакции 91

№ 1
2024



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: **Milana Magomedova**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

NEICON (Elpub lab)
Web site is powered by PKP OJS
Signed in print: 30.03.2024
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partinnyj 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.ru
PharmacoGenomics.ru

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

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

CONTENTS

FROM EDITOR

Zyryanov SK..... 3

CLINICAL PHARMACOLOGY

Efficacy of interleukin-6 inhibitors as a tool for preventive
anti-inflammatory therapy for COVID-19
Zyryanov SK, Butranova OI, Abramova AA..... 4

NEW HEALTH TECHNOLOGY

Opportunities for using telemedicine based on the COVID-19 pandemic
Malykhin FT..... 17

DRUG SAFETY

Adverse drug events among hospitalized COVID-19 patients.
Experience with the Global Trigger Tool
Mishinova SA, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Alekseeva NP, Gomom YM..... 30

Relationship between renal damage marker levels and the presence
of bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney
disease receiving rivaroxaban
*Shatalova NA, Ostroumova OD, Korotkova TN, Vorozhko IV, Klychnikova EV,
Ebzeeva EYu, Godkov MA, Starodubova AV, Mirzaev KB, Sychev DA*..... 45

THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Therapeutic drug monitoring of vancomycin in the real-world clinical
practice of treating patients with deep suppuration after hip arthroplasty
Zhukova OV, Komarov RN, Mitrofanov VN, Vorobeva OA..... 56

CLINICAL TRIALS

Ideal recruitment rate in clinical trials in phases II–III
Milovanov SS..... 62

DRUGS UTILIZATION RESEARCH

Marketing analysis of the Russian pharmaceutical market of oxaliplatin
Gopienko IA, Zyryanov SK..... 72

EXPERT OPINIONS

Current issues of increasing the availability of innovative therapy
for the treatment of patients with non-small cell lung cancer
within the Russian healthcare system
*Laktionov KK, Zyryanov SK, Artamonova EV, Smolin AV, Reutova EV,
Zhuravleva MV, Kolbin AS, Frolov MYu*..... 78

INTERNAL MEDICINE

Circadian marker in duodenal ulcer
Esedov EM, Musaeva LN..... 86

OBITUARY

In memory of Kukes Vladimir Grigorievich
From the editor..... 91



Дорогие коллеги!

Рад, что вы по-прежнему с нами и готовы обсуждать самые актуальные темы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Основная тема сегодняшнего номера — безопасность лекарств.

Действительно, со времён талидомидовой трагедии произошли кардинальные изменения в оценке профиля безопасности лекарственного средства. Организована глобальная сеть фармаконадзора под патронажем ВОЗ, коренным образом изменились требования к оценке переносимости и нежелательных реакций на предрегистрационном этапе. Однако важно понимать, что даже полное соблюдение всех жёстких регуляторных требований на этапе клинических исследований не может исключить в полной мере попадание на фармацевтический рынок лекарственных препаратов с неблагоприятным профилем безопасности.

Очевидно, что в полной мере мы узнаем о всех свойствах лекарственного препарата только в процессе его использования в реальной клинической практике.

Безусловно, способствует пониманию профиля безопасности анализ больших данных из медицинских информационных систем. Чрезвычайно важным клинико-фармакологическим инструментом, который снижает риски органной и системной токсичности, является терапевтический лекарственный мониторинг, вот почему сегодня важно говорить о необходимости его более активного внедрения в практику отечественного здравоохранения. Использование возможностей телемедицины позволяет собрать максимум информации об удалённых последствиях применения лекарственного средства. А формирование фармакогенетического портрета пациента снижает риски развития неблагоприятных событий. Обо всём этом — в нашем сегодняшнем номере.

Персонализация лекарственной терапии была одной из главных научных идей академика Владимира Григорьевича Кукеса. Многие из нас учились в университетах по его учебникам, имели счастье слушать его лекции и доклады. 5 февраля 2024 года В. Г. Кукеса не стало. Но, конечно, мы будем помнить его дела, идеи, проекты.

Академик В. Г. Кукес являлся инициатором введения должностей врачей-клинических фармакологов во всех лечебных учреждениях России. Благодаря Владимиру Григорьевичу в 1981 году удалось обосновать выделение клинической фармакологии в качестве отдельной научной специальности. Несомненно, он внёс весомый вклад в становление и развитие клинической фармакологии как науки. Впервые в стране им было предложено изучение комплексных вопросов клинической фармакологии, включающее исследование фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия и побочного действия лекарственных средств, разработаны и внедрены методы определения концентрации отечественных и зарубежных лекарственных средств в различных биологических средах организма, доказана необходимость проведения острого лекарственного теста для подбора эффективной и безопасной дозы препарата, прогнозирования его клинического эффекта и риска возможного побочного действия. Под его руководством и при непосредственном участии Владимира Григорьевича впервые в стране стали изучаться метаболизм и биоритмология лекарственных средств, методы гено- и фенотипирования ферментов биотрансформации и транспортёров лекарственных средств, лежащие в основе клинической фармакогенетики, их клиническое значение для оптимизации фармакотерапии, персонализированной медицины, молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных препаратов, клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, антидепрессантов, витаминов в комплексных лекарственных препаратах и биологических жидкостях.

Помним наших учителей, равняемся на них, развиваем их идеи...

С уважением,

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



Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19

© Зырянов С. К.^{1,2}, Бутранова О. И.¹, Абрамова А. А.¹

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

² — ГБУЗ «Городская клиническая больница No 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется поражением многих жизненно важных органов и систем наряду с лёгкими. Распространённость и выраженность возникающих повреждений определяются способностью вируса SARS-CoV-2 вызывать чрезмерную активацию иммунного ответа, сопровождающуюся изменениями как клеточного, так и гуморального звеньев. Среди гуморальных нарушений наиболее значимым является гиперсекреция цитокинов, включающих интерлейкины (ИЛ), в частности ИЛ-6 и ИЛ-1β. Повышенное содержание ИЛ-6 является одним из основных прогностических маркеров тяжёлого течения COVID-19 и летального исхода, соответственно, блокада эффектов данного цитокина имеет принципиальное значение для улучшения клинических исходов пациентов. Моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, либо, собственно, к ИЛ-6 широко изучены у больных с крайне тяжёлым течением COVID-19, в меньшей степени — при лёгком и среднетяжёлом течении. Вне зависимости от степени тяжести наибольшая эффективность достигается при условии максимально раннего введения данных препаратов, что позволило создать такое направление, как упреждающая противовоспалительная терапия. Упреждающее назначение препаратов, ингибирующих эффекты ИЛ-6, возможно не только на стационарном, но и на амбулаторном этапах ведения пациентов. Настоящий обзор посвящён оценке эффективности раннего применения ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с различными степенями тяжести COVID-19, проходящими лечение как в стационаре, так и амбулаторно.

Ключевые слова: интерлейкин-6; COVID-19; цитокиновой шторм; упреждающая противовоспалительная терапия; тоцилизумаб; сарилумаб; левилимаб; олокизумаб

Для цитирования: Зырянов С. К., Бутранова О. И., Абрамова А. А. Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):4–16. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-4-16>. EDN: DSVZBR

Поступила: 23.01.2024. **В доработанном виде:** 11.02.2024. **Принята к печати:** 17.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024

Efficacy of interleukin-6 inhibitors as a tool for preventive anti-inflammatory therapy for COVID-19

© Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Olga I. Butranova¹, Anna A. Abramova¹

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

² — City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Abstract. The novel coronavirus infection (COVID-19) is characterized by damage, along with the lungs, to many other vital organs and systems. The prevalence and severity of the resulting lesions are determined by the ability of the SARS-CoV-2 virus to cause excessive activation of the immune response, accompanied by changes in both cellular and humoral components. Among humoral disorders, the most significant is the hypersecretion of cytokines, including interleukins (IL), in particular IL-6 and IL-1β. Elevated levels of IL-6 are one of the main predictors of severe COVID-19 and death. So, blocking the effects of this cytokine is of fundamental importance for improving the clinical outcomes of patients. Monoclonal antibodies against human interleukin-6 receptor or against IL-6 have been widely studied in patients with extremely severe COVID-19, and to a lesser extent in mild and moderate severity. Regardless of the severity, maximum effectiveness is achieved when these drugs are administered as early as possible, which made it possible to create such a tool as preventive anti-inflammatory therapy. Preventive prescription of IL-6 inhibitors may be useful not only for hospitalized inpatients, but also for outpatients. This review is aimed to assess the effectiveness of early use of IL-6 inhibitors both in hospitalized and ambulatory patients with varying degrees of severity of COVID-19.

Keywords: interleukin-6; COVID-19; cytokine storm; preventive anti-inflammatory therapy; tocilizumab; sarilumab; levilimab; olokizumab

For citation: Zyryanov SK, Butranova OI, Abramova AA. Efficacy of interleukin-6 inhibitors as a tool for preventive anti-inflammatory therapy for COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(1):4–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-4-16>. EDN: DSVZBR

Received: 23.01.2024. **Revision received:** 11.02.2024. **Accepted:** 17.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Вирус SARS-CoV-2 — возбудитель новой коронавирусной инфекции (COVID-19) — обладает способностью оказывать значимое воздействие на иммунную систему человека. SARS-CoV-2, как и ряд других респираторных вирусов, может ингибировать секрецию ряда интерферонов (ИФН), в частности, ИФН I типа, и угнетать гены, индуцируемые ИФН [1], и вызывать гиперактивацию системы комплемента, что нарушает иммунный ответ [2]. SARS-CoV-2 способен дополнительно истощать иммунную систему путём прямого воздействия на клетки врождённого иммунитета и клетки вторичных лимфоидных органов, путём ингибирования передачи сигналов рецепторов Т-клеток, что может усугублять инфекционный процесс, в частности, у пациентов пожилого и старческого возраста [3, 4]. Тем не менее, наибольшее значение в развитии поражений внутренних органов на фоне новой коронавирусной инфекции и её тяжёлом течении играет именно гипертрофированный ответ иммунной системы человека, выливающийся в чрезмерную воспалительную реакцию. Рассматривая клинические проявления COVID-19, необходимо отметить большую вариабельность тяжести течения заболевания, зависящую как от штамма доминирующего вируса, так и от индивидуального ответа организма пациента. Наибольшая летальность, согласно опубликованным данным, характерна для пациентов с гиперактивацией воспалительного ответа — развитием синдрома высвобождения цитокинов, т. н. «цитокинового шторма» (ЦШ) [5, 6]. Термин ЦШ используется для определения взрывного неконтролируемого иммунного ответа, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, приводящего к тяжёлым симптомам [5–7]. ЦШ может вносить значимый вклад в развитие тяжёлого системного воспаления, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности, что в совокупности повышает риск развития летального исхода [8–11]. К ключевым цитокинам, участвующим в генезе ЦШ, относят фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), ИФН- γ , гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий

фактор (GM-CSF), а также ИЛ-6, ИЛ-1 β [5]. Дискуссионным является вопрос возможной роли ИЛ-2 [12], ИЛ-10 [13] и ряда других (ИЛ-22, ИЛ-19, ИЛ-18, ИЛ-4). Большинство опубликованных исследований выделяет в качестве наиболее значимого цитокина, ассоциированного с высоким риском тяжёлого течения COVID-19, именно ИЛ-6 [14–16]. ИЛ-6 играет центральную роль в реализации реакций острого воспалительного ответа, оказывает воздействие на клеточный иммунитет, усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера, опосредует реакции синовиального воспаления, влияет на гемопоэз. Продукция ИЛ-6 может осуществляться клетками стромы и иммунной системы (В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, макрофагами, моноцитами, дендритными клетками, тучными клетками), а также фибробластами, эндотелиоцитами, кератиноцитами, и рядом других клеток [17]. Эффекты ИЛ-6 реализуются при его взаимодействии с рецептором, который существует в двух формах — трансмембранной и растворимой (циркулирующей). На мембране клетки образовавшийся комплекс ИЛ-6-рецептор связывается с трансмембранным гликопротеином gp130, вызывает его гомодимеризацию, что запускает передачу внутриклеточного сигнала. Образование комплекса между ИЛ-6 и растворимым рецептором позволяет оказывать данному цитокину воздействие на клетки, лишённые трансмембранных рецепторов к ИЛ-6, но экспрессирующие gp130 [17]. Подъём уровня ИЛ-6 является одним из основных прогностических маркеров летального исхода у пациентов с COVID-19 [18–20]. Было продемонстрировано, что риск тяжёлого течения COVID-19 возрастает при уровне ИЛ-6 более 55 пг/мл, а риск летального исхода — при уровне ИЛ-6 более 80 пг/мл [21].

Роль ИЛ-6 в развитии неблагоприятных исходов COVID-19 сделала его важной терапевтической мишенью в борьбе с тяжёлым течением данного заболевания. Созданные против ИЛ-6 препараты включают моноклональные антитела (МАТ) против рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб, вобарлизумаб) и против собственно ИЛ-6 (олокизумаб, клазакизумаб, силтуксимаб, сирукумаб). Также разработан препарат, способный блокировать растворимую форму рецептора ИЛ-6 — оламкицепт.

На сегодняшний день на российском рынке зарегистрированы две группы МАТ, направленных на ингибирование ИЛ-6:

- МАТ против различных субъединиц рецептора ИЛ-6:
 - тоцилизумаб;
 - сарилумаб;
 - левилимаб;
- МАТ против собственно ИЛ-6 — олокизумаб.

Эффективность применения указанных МАТ в терапии тяжёлого COVID-19 с развёрнутой клинической картиной ЦШ в большинстве опубликованных работ характеризуется как достаточно высокая [22–24]. Тем не менее, анализ уровня С-реактивного белка (СРБ) — основного биомаркера активности ИЛ-6 — выявил недостаточное ингибирование данного цитокина у пациентов, применявших анти-ИЛ-6 МАТ в стандартных дозах для терапии развёрнутой клинической картины ЦШ [25]. Опубликованные результаты указывают на то, что на фоне уже сформировавшихся высоких уровней ИЛ-6 в организме достаточно сложно обратить вспять комплекс патологических процессов, сопровождающих ЦШ [25]. В частности,

это может быть связано с аккумуляцией части ИЛ-6 в организме в виде комплекса с растворимым рецептором, что обеспечивает длительное циркулирование данного цитокина и пролонгацию его эффектов.

В этой связи перспективным представляется использование подходов, направленных на предотвращение избыточной продукции ИЛ-6 на ранних этапах развития инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2. Одним из вариантов подобного подхода может быть раннее введение анти-ИЛ-6 МАТ пациентам, чьё течение COVID-19 расценивается как лёгкое или среднетяжёлое, что может способствовать снижению рисков развития ЦШ. Целью данного обзора является анализ результатов опубликованных исследований, посвящённых оценке эффективности раннего применения анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с различной степенью тяжести течения COVID-19.

Анти-ИЛ-6 МАТ в клинических рекомендациях по ведению пациентов с COVID-19

Анти-ИЛ-6 МАТ являются одной из центральных групп препаратов, способных улучшать состояние пациентов с тяжёлым течением COVID-19, что на-

Таблица 1

Место анти-ИЛ-6 МАТ в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 в РФ (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».
Версия 18 (26.10.2023))

Table 1

The place of anti-IL-6 MAT in the treatment of hospitalized patients with COVID-19 in the Russian Federation (Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)".
Version 18 (10/26/2023))

Анти-ИЛ-6 МАТ	Лёгкое течение	Среднетяжёлое течение	Тяжёлое и крайне тяжёлое течение
Левелимаб	324 мг п/к, повторить при неэффективности через 24 часа п/к или в/в	324 мг п/к или в/в однократно, повторить при неэффективности через 24 часа	648 мг однократно в/в капельно в течение 60 минут
Олокизумаб	64 мг п/к, повторить при неэффективности через 24 часа п/к или в/в (суммарно не более 256 мг)	64–128 мг в/в капельно, повторить при неэффективности через 12 часов (суммарно не более 256 мг)	128 мг в/в капельно, повторить при неэффективности через 24 часа (суммарно не более 256 мг)
Тоцилизумаб	-	4 мг на кг массы тела в/в капельно	4–8 мг на кг массы тела в/в капельно, повторить при неэффективности через 12 часов (суммарно не более 800 мг)
Сарилумаб	-	200 мг в/в капельно, повторить при неэффективности через 12 часов	400 мг в/в капельно, повторить при неэффективности через 12 часов

Примечания: в/в — внутривенно, п/к — подкожно.

Notes: в/в — intravenously, п/к — subcutaneously.

шло отражение в клинических рекомендациях различных стран. В большинстве случаев анти-ИЛ-6 МАТ показаны при тяжёлом течении заболевания и клинической картине развёрнутого ЦШ. В частности, в 2023 году в рекомендациях ВОЗ [26] и в рекомендациях Национального института здравоохранения и передового опыта Великобритании (англ. The National Institute for Health and Care Excellence; NICE) в качестве единственного анти-ИЛ-6 МАТ указан тоцилизумаб, в рекомендациях Национального института здоровья США [27] и в австралийских рекомендациях [28] — тоцилизумаб и сарилумаб.

В отечественных клинических рекомендациях 2023 года (Временные методические рекомендации (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18 от 26.10.2023 [29]) анти-ИЛ-6 МАТ указаны как инструмент упреждающей противовоспалительной терапии, их можно назначать госпитализированным пациентам в том числе с лёгким течением COVID-19 (табл. 1).

Эффективность раннего применения анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с преимущественно тяжёлым течением COVID-19

Согласно опубликованным данным клинических исследований, анти-ИЛ-6 МАТ (прежде всего, тоцилизумаб) продемонстрировали наибольшую эффективность на фоне максимально раннего применения у различных категорий пациентов с COVID-19. Прежде всего это подтверждается результатами исследований, включавших пациентов с тяжёлым течением заболевания, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что предполагает ту или иную степень уже развившегося ЦШ. Так, по данным многоцентрового когортного исследования (в анализ вошло 3924 пациента, из них 433 получали тоцилизумаб) риск внутрибольничной смерти был ниже при назначении тоцилизумаба в первые 2 дня после поступления в ОРИТ по сравнению с отсутствием раннего применения препарата [30]. Ретроспективное наблюдательное когортное исследование, включавшее 50 пациентов с COVID-19 и тяжёлой пневмонией, а также лабораторными признаками развития ЦШ (аномальные уровни СРБ, ферритина, D-димера, ИЛ-6, лимфоцитов и прокальцитонина), показало, что раннее назначение тоцилизумаба приводило к выраженному снижению уровня СРБ ($-108,19$; 95% ДИ: от $-140,15$ до $-75,33$; $p < 0,05$), случаев летального исхода (25% в группе тоцилизумаба против 42,9% в группе контроля, $p = 0,021$) и потребности в госпитализации в ОРИТ (63,9% против 100,0%, $p = 0,021$) [31]. Одноцентровое ретро-

спективное наблюдательное исследование (Япония, $n=50$) оценивало эффективность двух режимов тоцилизумаба у пациентов с преимущественно тяжёлым течением COVID-19: раннего назначения (≤ 24 часов после старта терапии глюкокортикостероидами) и позднего назначения (> 24 часов после старта терапии глюкокортикостероидами). Результаты обнаружили, что в группе раннего назначения тоцилизумаба ($n=32$) лечение приводило к более выраженному снижению лейкоцитоза, выраженности лихорадки, а также потребности в кислороде (наблюдалось значительно большее число дней без кислородной поддержки), хотя уровень СРБ оставался более высоким, чем в группе позднего назначения [32].

Близкие данные были получены в более поздней работе *Aljuhani O, et al* (2023) — по данным авторов введение тоцилизумаба в первые 24 часа пребывания пациента в ОРИТ способствовало выраженному снижению дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии по сравнению с контрольной группой (стандартная терапия без анти-ИЛ-6 МАТ) при оценке на третий день: отношение шансов, ОШ: 0,52; 95% ДИ: от 0,31, до 0,91, $p=0,02$. 30-дневная и внутрибольничная смертность также были значительно ниже у пациентов, получавших тоцилизумаб в сравнении с контролем (ОШ: 0,56; 95% ДИ: от 0,37 до 0,85, $p=0,006$ и ОШ: 0,54; 95% ДИ: от 0,36 до 0,82, $p=0,003$ соответственно) [33].

Ретроспективная оценка эффективности раннего введения тоцилизумаба (1 или 2 дозы, в среднем на 3 день госпитализации) пациентам с COVID-19 среднетяжёлого и тяжёлого течения со средним показателем поражения лёгочной ткани 50% (min — 40, max — 70) продемонстрировала улучшение выживаемости пациентов, получивших тоцилизумаб (ОШ: 0,39; 95% ДИ: от 0,16 до 0,9), с параллельным снижением уровней основных маркеров воспаления, таких, как СРБ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и D-димер [34]. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование, включавшее пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19 ($n=266$) обнаружило, что 28-дневная смертность была значительно ниже при введении тоцилизумаба в течение первых 48 часов госпитализации по сравнению с более поздним введением (умерло 39% против 57%; $p=0,02$; ОШ: 0,63; 95% ДИ: от 0,41 до 0,99, $p=0,05$) [35].

Эффективность другого анти-ИЛ-6 МАТ, левилимаба, оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (CORONA), включавшем пациентов с тяжёлой формой COVID-19 ($n=206$). Левилимаб вводили однократно подкожно (доза 324 мг). Доля пациентов,

достигших устойчивого клинического улучшения на 14-й день и не нуждавшихся в назначении ургентной терапии составила 63,1% (65/103) в группе левелимаба против 42,7% (44/103) в группе плацебо, $p = 0,0017$). На 30 день аналогичный показатель составил 84,5% (87/103) и 55,3% (57/103), соответственно, $p < 0,0001$. Оценка лабораторных показателей выявила значительно более низкое содержание СРБ в группе левелимаба на 3, 5 и 7 сутки [36].

Положительная оценка применения левелимаба (324 мг подкожно в виде 2 инъекций) у пациентов с COVID-19 среднетяжёлого (56,4%) и тяжёлого (43,2%) течения была продемонстрирована в ретроспективном исследовании, включавшем 273 пациента (медиана возраста 62 года, 62,3% мужчин). Медиана назначения препарата составила 3 (2–5) суток, из них 38,1% получили препарат в первые 2 суток госпитализации. Исходы обнаружили выздоровление 92,7% пациентов и смерть 6,2% пациентов, 1,1% пациентов были переведены в другое лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ). Положительный ответ на терапию левелимабом был отмечен у 93,5% пациентов со стадией поражения лёгких КТ-1–3 и у 59,1% с КТ-4. Медиана длительности госпитализации составила 11 (9–14) суток. Авторы обнаружили, что введение левелимаба в первые двое суток госпитализации характеризовалось большей эффективностью по сравнению с его назначением спустя трое и более суток (было отмечено статистически значимое сокращение длительности госпитализации в первом случае, $p < 0,01$) [37].

Коморбидность является одним из значимых факторов риска тяжёлого течения и летального исхода COVID-19. Применение левелимаба у пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым течением COVID-19 на фоне тяжёлой сопутствующей патологии (хроническая болезнь почек 3А–4 стадий, $n=56$) продемонстрировало выраженное улучшение как лабораторных показателей, так и клинической картины. 94,6% пациентов были выписаны с выздоровлением в период с 4-х по 18-е сутки госпитализации, у 79% было отмечено улучшение почечной функции [38].

Использование данных реальной клинической практики для оценки клинической эффективности и экономической целесообразности применения левелимаба в лечении пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19 обнаружило клиническую и экономическую целесообразность в обоих случаях. Внутригоспитальная летальность при среднетяжёлом течении COVID-19 составила 6% в группе левелимаба против 10% в группе стандартной терапии (ОШ: 1,71; 95% ДИ: от 1,19 до 2,47; $p < 0,01$),

при тяжёлом течении — 63% и 82% соответственно (ОШ: 2,70; 95% ДИ: от 1,90 до 3,82; $p < 0,01$) [39].

Международное многоцентровое исследование REMAP-CAP оценивало эффективность назначения тоцилизумаба и сарилумаба в срок 24 часа после перевода в ОРИТ пациентов с тяжёлым течением COVID-19. Доля пациентов с летальным исходом для объединённой группы анти-ИЛ-6 МАТ составила 27% (108 из 395 пациентов) по сравнению с 36% (142 из 397 пациентов) в контрольной группе. Медианное скорректированное ОШ выживаемости составило 1,64 (95% ДИ: от 1,14 до 2,35) для тоцилизумаба и 2,01 (95% ДИ: от 1,18 до 4,71) для сарилумаба по сравнению с контролем [40].

Наибольший уровень доказательности полученных данных характерен для метаанализов. Среди опубликованных к декабрю 2023 г. работ отсутствуют метаанализы, посвящённые оценке эффективности именно раннего назначения анти-ИЛ-6 препаратов при COVID-19. Доступные публикации включают преимущественно рандомизированные клинические исследования (РКИ), оценивавшие эффективность и безопасность анти-ИЛ-6 МАТ при тяжёлом COVID-19 и развернутой картине ЦШ. Опубликованный в 2022 г. метаанализ 18 исследований, посвящённых эффективности тоцилизумаба при COVID-19, в целом подтверждает факты, заявленные в работах, оценивавших эффективность его раннего назначения, а именно, способность снижать смертность от всех причин, потребность в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и длительность госпитализации [41]. Более ранние работы демонстрируют преимущественно схожие результаты. Так, метаанализ опубликованный в 2021 году и включавший 13 исследований применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 ($n=2120$, из них тоцилизумаб получали 674), обнаружил более низкий риск летального исхода при применении данного препарата по сравнению с контролем/стандартной терапией (ОШ: 0,42; 95% ДИ: от 0,26 до 0,69, $p=0,0005$) [42]. Ещё один метаанализ 2021 года, включавший 8 РКИ, посвящённых тоцилизумабу ($n=6314$, группа тоцилизумаба — 3267), выявил, что смертность на 28-й день составила 24,4% для пациентов в группе тоцилизумаба и 29,9% для контрольной группы, что означало отсутствие существенной разницы в риске летального исхода (ОШ: 0,92; 95% ДИ: от 0,66 до 1,28). Тем не менее, было установлено, что пациенты, получавшие тоцилизумаб, имели меньшую потребность в ИВЛ и госпитализации в ОРИТ на 28-й день по сравнению с контрольной группой (ИВЛ: ОШ 0,75; 95% ДИ: от 0,62 до 0,90; поступление в ОРИТ: ОШ: 0,51; 95% ДИ: от 0,28 до 0,92) на фоне иден-

тичных показателей безопасности фармакотерапии [43]. Метаанализ 39 исследований ($n=15531$, из них группа тоцилизумаба — 3657), характеризовавших эффективность применения тоцилизумаба в первые 8 месяцев пандемии, указал на то, что нескорректированные данные (28 исследований) не выявили благоприятного влияния тоцилизумаба на смертность пациентов или потребность в ИВЛ, тогда как исследования со скорректированными оценками продемонстрировали выраженное снижение рисков летального исхода (ОШ: 0,50; 95% ДИ: от 0,38 до 0,64, $p<0,001$) и способности тоцилизумаба предотвращать госпитализацию в ОРИТ (ОШ: 0,16; 95% ДИ: от 0,06 до 0,43, $p<0,001$) [44]. Наиболее значимые результаты метаанализа 9 РКИ, посвящённых тоцилизумабу ($n=6428$) и 2 РКИ, посвящённых сарилумабу ($n=880$), обнаружили способность тоцилизумаба снижать смертность от всех причин на 28-й день по сравнению со стандартной терапией или плацебо (ОШ: 0,89; 95% ДИ: от 0,82 до 0,97), при этом для сарилумаба достоверного благоприятного влияния на показатели летального исхода выявлено не было [45].

Наиболее полный метаанализ исследований, посвящённых эффективности анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с COVID-19 был представлен в 2023 г. Он включал 32 РКИ, из них 20 были посвящены применению тоцилизумаба, 9 — сарилумаба, 2 — клазакизумаба, по 1 РКИ приходилось на силтуксимаб, олокизумаб и левилимаб [46]. Количество включённых исследований определило и результаты: достоверное снижение показателей смертности на 28 день по сравнению с плацебо было продемонстрировано только для тоцилизумаба (отношение рисков, ОР: 0,88; 95% ДИ: от 0,81 до 0,94; 18 РКИ, 7428 участников; доказательства высокой определённости) [46]. Ещё один метаанализ 2023 г., включавший исследования только тоцилизумаба (8 РКИ, 6139 пациентов) [47] обнаружил, что применение тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 способствовало снижению потребности в ИВЛ (ОР: 0,78; 95% ДИ: от 0,64 до 0,94; 6 исследований, 4705 пациентов), хотя выраженного положительного влияния в отношении снижения смертности для тоцилизумаба в данном случае не было продемонстрировано (ОР: 0,97; 95% ДИ: от 0,84 до 1,13; 8 исследований; 5950 участников) [47].

Эффективность раннего назначения анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения

Ингибирование ИЛ-6 у пациентов с начальными стадиями развития патологических изменений вследствие COVID-19 является перспективным на-

правлением ведения пациентов, направленным на предотвращение тяжёлого течения инфекционного процесса и повреждения как лёгких, так и других жизненно важных органов. Опубликованные данные освещают прежде всего результаты исследований, включавших пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19. Применению анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с лёгким течением заболевания посвящено меньшее число работ, тем не менее, их результаты могут иметь большое значение для создания рекомендаций по применению анти-ИЛ-6 МАТ с целью предотвращения ЦШ.

Интересны результаты ретроспективного когортного исследования, включавшего пациентов с COVID-19, двусторонней пневмонией и ранней стадией развития дыхательной недостаточности, проявлявшейся минимум одним из следующих признаков: частота дыхания ≥ 30 вдохов/мин; сатурация кислорода в периферических капиллярах (SpO_2) $\leq 93\%$ при дыхании атмосферным воздухом или отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракционной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (PaO_2/FiO_2) ≤ 300 мм рт. ст. ($n=158$, из них 90 получали тоцилизумаб). Исследование обнаружило, что назначение тоцилизумаба в начальный период развития дыхательной недостаточности способствовало значительному увеличению выживаемости пациентов (ОР: 0,057; 95% ДИ: 0,017–0,187, $p<0,001$) [48].

Раннее назначение тоцилизумаба пациентам с COVID-19 и двусторонней пневмонией — индекс тяжести пневмонии ≤ 130 (pneumonia severity index; PSI), — как было продемонстрировано в работе Antony SJ, et al. (2021), позволило снизить потребность в ИВЛ, что указывает на предотвращение развития тяжёлой дыхательной недостаточности. Важным аспектом данной работы было выраженное снижение уровня СРБ у пациентов с ранним назначением тоцилизумаба, а также снижение уровней ферритина, D-димера и ЛДГ [49].

Хрипун А. И. и др. (2022 г.) опубликовали результаты многоцентрового открытого обсервационного исследования эффективности и безопасности левилимаба в сочетании со стандартной терапией (СТ), СТ (1-я группа, $n=100$), барицитиниба в сочетании с СТ (2-я группа, $n=139$) или в сравнении с СТ (3-я группа, $n=200$) у амбулаторных пациентов с верифицированной пневмонией (паттерн КТ-1) вследствие COVID-19. Оценка потребности в госпитализации выявила минимальное значение для группы левилимаба — 26%, для группы СТ оно составило 28%, для группы барицитиниба — 38,85%. Анализ

частоты летальных исходов среди госпитализированных пациентов выявил отсутствие таковых для группы левелимаба, для группы барицитиниба этот показатель составил 4,17%, группа СТ продемонстрировала наихудшее значение — 9,8%. Раннее назначение левелимаба сопровождалось меньшей потребностью госпитализированных пациентов в кислородной поддержке и ИВЛ. Прогрессирование поражения лёгочной ткани до степени КТ-4 в группе левелимаба отсутствовало, в группе барицитиниба составляло 4,65%, в группе СТ — 15,69%. Таким образом, авторы продемонстрировали способность левелимаба и барицитиниба предотвращать тяжёлое течение COVID-19 при раннем назначении пациентам с исходно минимальным поражением лёгких (КТ-1) [50].

Одноцентровое ретроспективное когортное исследование оценки раннего применения тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 и двусторонней полисегментарной пневмонией среднетяжёлого течения ($n=30$) включало введение данного препарата на 2–4-е сутки госпитализации в дозе 4 мг на 1 кг массы тела внутривенно [51]. Результаты иммунологического обследования пациентов, получавших тоцилизумаб, обнаружили, что через 2 недели отмечалось увеличение содержания Т-хелперов и снижение количества натуральных киллеров, В-лимфоцитов и выраженности диспропорции в содержании таких иммуноглобулинов (Ig), как IgA, IgM и IgG. Улучшение иммунных показателей также сопровождалось благоприятной динамикой клинической картины [51].

В исследовании *Мальшиевой О. С. и др.* (2021 г.) [52] изучалась динамика лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 и интерстициальной пневмонией ($n=40$) после раннего введения олокизумаба (на 2 сутки госпитализации). Результаты свидетельствовали о достоверно более выраженном снижении показателей СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) на момент выписки в группе олокизумаба.

По данным ретроспективного исследования, включавшего госпитализированных пациентов с COVID-19 среднетяжёлого и тяжёлого течения, анти-ИЛ-6 МАТ применялись у 33,2% ($n=123$). Олокизумаб использовался чаще, чем другие анти-ИЛ-6 МАТ. Олокизумаб и левелимаб назначались пациентам со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания, тоцилизумаб применялся только при тяжёлом течении. В целом, применение анти-ИЛ-6 МАТ предотвратило переход COVID-19 в тяжёлую форму у 75,6% пациентов. Среди 24,4% пациентов с тяжёлым течением заболевания у большинства пе-

реход состоялся до назначения анти-ИЛ-6 МАТ, при этом после применения препаратов данной группы наблюдалась выраженная положительная динамика с улучшением состояния уже в первые сутки после их введения [53].

Эффективность раннего однократного подкожного введения олокизумаба (доза 60 мг/мл — 0,4 мл, медиана суток от начала заболевания на момент введения — 3 (2;7)) у пациентов со среднетяжёлой пневмонией вследствие COVID-19 анализировалась в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании (группа олокизумаба, $n=29$; группа контроля, $n=19$). Все пациенты имели близкие исходные лабораторные показатели и клинические симптомы и получали одинаковую противовирусную и антибактериальную терапию в рамках действовавших ВМР (версия 8.1. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»). Возраст пациентов составил 55 (51–54) лет в группе олокизумаба и 67 (60–73) лет в группе контроля. Авторы продемонстрировали, что однократное подкожное введение олокизумаба способствовало падению уровня СРБ на пятые сутки в 18,9 раз — с 106 (66,4–137) мг/мл до 5,6 (1,8–13,5) мг/мл. При этом в группе контроля уровень СРБ на пятые сутки снизился всего в 3,5 раза, с 80,7 (42,1–111) мг/мл до 23 (17–92,5) мг/мл. Также для группы олокизумаба было выявлено снижение содержания D-димера на пятые сутки в 1,8 раза на фоне практического отсутствия динамики данного параметра в группе контроля. Положительная динамика лабораторных показателей в группе олокизумаба сопровождалась лучшими исходами лечения: в исследуемой группе выжило 96,5%, в группе контроля — 78,9% [54].

Ряд работ не выявил преимуществ анти-ИЛ-6 МАТ по сравнению со стандартной терапией. В частности, в работе *Бургасовой О. А. и др.* (2022 г.) было продемонстрировано, что назначение тоцилизумаба пациентам со среднетяжёлым течением COVID-19 (в среднем на 10 день болезни) при сравнении с назначением стандартной поддерживающей терапии в сочетании с глюкокортикостероидами сопровождалось большей частотой летальных исходов (19,2% против 5%, соответственно). Вместе с тем была обнаружена схожая динамика снижения уровня СРБ (10-кратное снижение через 24 ч после введения тоцилизумаба и 11-кратное снижение после введения дексаметазона) и повышения количества тромбоцитов (от $156 \cdot 10^9/\text{л}$ исходно до $231 \cdot 10^9/\text{л}$ через 24 часа после введения тоцилизумаба и от $172 \cdot 10^9/\text{л}$ исходно до $274,5 \cdot 10^9/\text{л}$ после введения дексаметазона). Достоверного снижения риска прогрессирования забо-

левания до тяжёлой формы в сравниваемых группах авторами выявлено не было [55]. Проведённое в Италии РКИ, оценивавшее эффективность раннего превентивного введения тоцилизумаба по сравнению со стандартной терапией у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, не обнаружило достоверных отличий между исследуемой группой и контролем. Пациенты получали внутривенно тоцилизумаб в течение 8 часов после рандомизации (от 8 мг/кг до максимальной дозы 800 мг) с последующим введением второй дозы через 12 часов. Рандомизация осуществлялась в среднем на 2 сутки госпитализации, что соответствовало 8 дню от начала заболевания. Резуль-

таты обнаружили близкое значение доли пациентов с ухудшением в срок 14 дней после рандомизации (28,3% в группе тоцилизумаба против 27% в группе контроля). В течение 30 дней после рандомизации умерло 2 пациента в группе тоцилизумаба и 1 в контрольной группе [56].

Динамика лабораторных показателей — маркеров тяжёлого течения COVID-19 и собственно ЦШ — является тем субстратом, оценка которого позволяет судить о прогнозе пациента с COVID-19. Таблица 2 содержит данные о динамике основных лабораторных показателей на фоне применения наиболее распространённых анти-ИЛ-6 МАТ.

Таблица 2

Динамика основных лабораторных показателей на фоне применения анти-ИЛ-6 МАТ

Table 2

Dynamics of the main laboratory parameters against the background of the use of anti-IL-6 MAT

Анти-ИЛ-6 МАТ	Конечное изменение параметра в сравнении с исходной величиной								Ссылка
	СРБ		ИЛ-6		ЛДГ		Ферритин		
	Исследуемая группа	Группа сравнения	Исследуемая группа	Группа сравнения	Исследуемая группа	Группа сравнения	Исследуемая группа	Группа сравнения	
Тоцилизумаб	Снижение на 90,3%	Снижение на 91,9%	Повышение на 762,2%	Повышение на 33,3%	Повышение на 9,3%	Снижение на 36,4%	Повышение на 41,7%	Повышение на 292,5%	[55]
	Снижение на 63,1%	Снижение на 16,5%	Повышение на 165,2%	Снижение на 54,8%	-	-	Снижение на 7,1%	Повышение на 223,8%	[31]
	Снижение на 79,5%	Снижение на 2,4%	-	-	Снижение на 9,5%	Данные не приведены	-	-	[48]
Олокизумаб	Снижение на 92,5%	Снижение на 91,9%	-	-	-	-	Повышение на 11,1%	Снижение на 10,1%	[52]
	Снижение на 94,7%	Снижение на 71,5%	-	-	-	-	Снижение на 7,4%	Снижение на 31,7%	[54]
Левилимаб (24 часа после инъекции)	Снижение на 55%	Отсутствует группа сравнения	-	-	-	-	Увеличение на 69,5%	Отсутствует группа сравнения	[57]

Обсуждение / Discussion

Высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 ассоциирована с прогрессированием ОРДС, возрастающей потребностью в проведении ИВЛ, развитием дыхательной недостаточности и высоким риском летального исхода [58–60]. По данным метаанализа 2020 года, включавшего 10 исследований ($n=1798$), повышенная концентрация ИЛ-6 являлась значимым фактором

риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с COVID-19 [61]. Метаанализ 2023 года на основании 22 исследований ($n=1133$) подтверждает неблагоприятное влияние высокого уровня ИЛ-6 на исходы COVID-19: было отмечено повышение риска госпитализаций пациентов в ОРИТ, развития ОРДС и летального исхода [62].

Другой метаанализ, включавший 18 исследований ($n=570$) предполагает, что тяжёлые случаи коронавирусной инфекции, вызванные штаммами SARS

и MERS, были связаны с повышенным уровнем ИЛ-6. Таким образом, антиИЛ-6 препараты потенциально могут быть использованы в качестве терапевтической мишени для улучшения исходов лечения пациентов с COVID-19 [63].

Применение ингибиторов ИЛ-6 для лечения пациентов с COVID-19 нацелено на уменьшение выраженности ЦШ, что может предотвратить развитие дыхательной недостаточности и улучшить прогноз [59]. Превентивное назначение анти-ИЛ-6 МАТ пациентам с начальными стадиями COVID-19 является одним из перспективных направлений фармакотерапии данного заболевания, получившим название упреждающей противовоспалительной терапии (УПТ) [29].

История широкого применения анти-ИЛ-6 МАТ с целью борьбы с ЦШ практически совпадает с длительностью пандемии COVID-19. Ингибиторы ИЛ-6 начали использовать для терапии пациентов с COVID-19 практически с начала глобальной пандемии, т.е. опыт применения отдельных представителей анти-ИЛ-6 МАТ составляет более трёх лет [64]. В РФ во ВМР по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией анти-ИЛ-6 МАТ были включены, начиная с 5 версии [65].

Другой важнейшей фармакологической группой, доказавшей свою эффективность в качестве препаратов УПТ, являются глюкокортикостероиды (ГКС). Сетевой метаанализ 19 РКИ, включавших 9 схем применения ГКС у 10544 пациентов с COVID-19, продемонстрировал, что 28-дневная смертность от всех причин была наименьшей на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном (ОШ: 0,08; 95% ДИ: от 0,02 до 0,42). При этом преимуществ в продлении 28-дневной выживаемости пациентов не было выявлено для высоких доз метилпреднизолона (ОШ: 0,85; 95% ДИ: от 0,59 до 1,22), очень высоких доз дексаметазона (ОШ: 0,95; 95% ДИ: от 0,67 до 1,35), высоких доз гидрокортизона (ОШ: 0,64; 95% ДИ: от 0,34 до 1,22) и его средних доз (ОШ: 0,80; 95% ДИ: от 0,49 до 1,31) [66]. Сравнение эффективности ГКС и тоцилизумаба, выполненное в систематическом обзоре и метаанализе 13 РКИ и 24 исследований «случай-контроль» (всего 18702 пациента). Результаты метаанализа РКИ продемонстрировали благоприятное влияние на выживаемость пациентов тоцилизумаба и дексаметазона (ОШ снижения смертности: 0,71; 95% ДИ: от 0,55 до 0,92). Среди исследований «случай-контроль» снижение смертности было отмечено для тоцилизумаба и его комбинации с метилпреднизолоном (ОШ: 0,52; 95% ДИ: от 0,36 до 0,75). Как было показано, применение

метилпреднизолона вне комбинации не снижало смертность [67].

Согласно ВМР от 26.10.2023 г., в качестве ещё одной группы препаратов упреждающей противовоспалительной терапии могут использоваться ингибиторы янус-киназ. Во многих публикациях подтверждается эффективность ингибиторов янус-киназ в отношении снижения частоты летальных случаев у пациентов [68, 69]. Опубликованные данные подтверждают близкую эффективность анти-ИЛ-6 МАТ и ингибиторов янус-киназ. В метаанализе 2023 года, включавшем 10 исследований ($n=2517$), объединённые данные показали отсутствие статистически значимой разницы в показателях 28-дневной смертности и длительности пребывания в стационаре между тоцилизумабом и барицитинибом (ОШ: 1,10; 95% ДИ: от 0,80 до 1,51, $p=0,57$; ОШ: — 0,68; 95% ДИ: от -2,24 до -0,87, $p=0,39$) [22].

Выраженное противовоспалительное действие также было продемонстрировано для ингибиторов ИЛ-1, в частности, в случае применения анакинры. Ингибиторы ИЛ-1 способны подавлять симптоматику ЦШ и предотвращать развитие полиорганной недостаточности у пациентов, начиная с лёгкой степени проявлений новой коронавирусной инфекции в условиях стационара. Механизм действия анакинры направлен на блокирование биологической активности ИЛ-1 α и ИЛ-1 β путём конкурентного ингибирования связывания ИЛ-1 с рецептором ИЛ-1 [70]. В ранних исследованиях не подтверждалась эффективность анакинры по сравнению со стандартным лечением. РКИ, включавшее 153 пациента со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19, проведённое во Франции в 2020 году, обнаружило, что на 14-й день 28 (47%; 95% ДИ: от 33 до 59) пациентов в группе анакинры и 28 (51%; 95% ДИ: от 36 до 62) в группе стандартной терапии имели потребность в ИВЛ, либо летальный исход; на 90-й день умерло 16 (27%) пациентов в группе анакинры и 15 (27%) в группе стандартной терапии [71]. В метаанализе 2021 года (33 исследования, $n=3073$) уже было обнаружено снижение смертности после назначения анакинры (ОШ: 0,41; 95% ДИ: от 0,19 до 0,85; $p=0,017$), хотя и несколько меньшее, чем после назначения тоцилизумаба (ОШ: 0,74; 95% ДИ: от 0,58 до 0,94, $p=0,013$) [72]. Отдельные РКИ ($n=235$) заявляют об отсутствии разницы между антиИЛ-6 и антиИЛ-1 препаратами при анализе 28-дневной смертности, госпитальной смертности, потребности в кислороде с высоким расходом, частоте поступления в отделение интенсивной терапии и частоте ИВЛ [24].

Заключение / Conclusion

Современные стратегии ведения пациентов с COVID-19 ориентированы на предупреждение массивного повреждения органов и систем, вызванного ЦШ. Упреждающая противовоспалительная терапия является важным инструментом, позволяющим увеличить выживаемость пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Раннее назначение анти-ИЛ-6 МАТ представляет перспективное направление терапии пациентов с различной степенью тяжести течения COVID-19. Эффективность анти-ИЛ-6 МАТ продемонстрирована как у критически больных пациентов, находящихся в ОРИТ, т. е., у пациентов с развёрнутой картиной ЦШ, так и у пациентов с начальной стадией развития патологического процесса. Анализируя возможности превентивного назначения

анти-ИЛ-6 МАТ пациентам с лёгким и/или средне-тяжёлым течением COVID-19, можно отметить благоприятный эффект таких представителей данной группы препаратов, как левилимаб и олокизумаб, что предполагает их дальнейшее применение в качестве основы УПТ. Результаты проведённых клинических исследований открывают перспективы использования анти-ИЛ-6 МАТ не только на стационарном этапе, но и на амбулаторном, что может способствовать значимому улучшению клинических исходов пациентов. Проведение большего числа РКИ, оценивающих эффективность амбулаторного применения анти-ИЛ-6 МАТ, может позволить получить объективную картину снижения потребности в госпитализации и снижения объёма затрат бюджета здравоохранения на ведение пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович — 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 No 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

Бутранова Ольга Игоревна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

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

Абрамова Анна Андреевна — аспирант 2 года кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: abramova-aa@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5739-4610>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

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

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey K. Zyryanov — 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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

RSCI SPIN code: 2725-9981

Olga I. Butranova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation

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

Anna A. Abramova — aspirate of 2 year of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: abramova-aa@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5739-4610>

Список литературы / References

- Potamias G, Gkoublia P, Kanterakis A. The two-stage molecular scenery of SARS-CoV-2 infection with implications to disease severity: An in-silico quest. *Front Immunol*. 2023 Nov 21;14:1251067. doi: 10.3389/fimmu.2023.1251067.
- Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, et al. The state of complement in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2022 Feb;22(2):77-84. doi: 10.1038/s41577-021-00665-1
- Sigalov AB. SARS-CoV-2 may affect the immune response via direct inhibition of T cell receptor: Mechanistic hypothesis and rationale. *Biochimie*. 2022;195:86-89. doi: 10.1016/j.biochi.2021.11.005.
- Sun Y, Luo B, Liu Y, et al. Immune damage mechanisms of COVID-19 and novel strategies in prevention and control of epidemic. *Front Immunol*. 2023 Mar 7;14:1130398. doi: 10.3389/fimmu.2023.1130398.
- Dharra R, Kumar Sharma A, Datta S. Emerging aspects of cytokine storm in COVID-19: The role of proinflammatory cytokines and therapeutic prospects. *Cytokine*. 2023;169:156287. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156287.
- Laatifi M, Douzi S, Ezzine H, et al. Explanatory predictive model for COVID-19 severity risk employing machine learning, shapley addition, and LIME. *Sci Rep*. 2023 Apr 4;13(1):5481. doi: 10.1038/s41598-023-31542-7.
- Silva MJA, Ribeiro LR, Gouveia MIM, et al. Hyperinflammatory Response in COVID-19: A Systematic Review. *Viruses*. 2023 Feb 16;15(2):553. doi: 10.3390/v15020553.
- Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Dec;16(12):1159-1184. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, et al. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2431-41. doi: 10.1056/NEJMra032498.
- Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
- Ghanbari Naeini L, Abbasi L, Karimi F, et al. The Important Role of Interleukin-2 in COVID-19. *J Immunol Res*. 2023;2023:7097329. doi: 10.1155/2023/7097329.
- Islam H, Chamberlain TC, Mui AL, Little JP. Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory Action? *Front Immunol*. 2021 Jun 21;12:677008. doi: 10.3389/fimmu.2021.677008.
- Sebbar EH, Choukri M. Interleukin 6: A biomarker for COVID-19 progression. *Mater Today Proc*. 2023;72:3351-3355. doi: 10.1016/j.matpr.2022.07.387.
- Wang X, Tang G, Liu Y, et al. The role of IL-6 in coronavirus, especially in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2022;13:1033674. doi: 10.3389/fphar.2022.1033674.
- Ghofrani Nezhad M, Jami G, Kooshkaki O, et al. The Role of Inflammatory Cytokines (Interleukin-1 and Interleukin-6) as a Potential Biomarker in the Different Stages of COVID-19 (Mild, Severe, and Critical). *J Interferon Cytokine Res*. 2023;43(4):147-163. doi: 10.1089/jir.2022.0185.
- Di Spigna G, Spalletti Cernia D, Covelli B, et al. Interleukin-6 and Its Soluble Receptor Complex in Intensive Care Unit COVID-19 Patients: An Analysis of Second Wave Patients. *Pathogens*. 2023 Oct 20;12(10):1264. doi: 10.3390/pathogens12101264.
- Jamoussi A, Messaoud L, Jarraya F, et al. Interleukin6 prediction of mortality in critically ill COVID19 patients: A prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2023 Mar 1;18(3):e0279935. doi: 10.1371/journal.pone.0279935.
- Hafez W, Nasa P, Khairy A, et al. Interleukin-6 and the determinants of severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 10;102(45):e36037. doi: 10.1097/MD.00000000000036037.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Med*. 2020;180(1):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-261. [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin-6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-261. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261.
- Zhang J, Fan X, Zhang X, et al. Efficacy and safety of tocilizumab and baricitinib among patients hospitalized for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 22;14:1293331. doi: 10.3389/fphar.2023.1293331.
- Wang B, Wang Q, Liang Z, et al. Tocilizumab, an IL6-receptor antibody, proved effective as adjuvant therapy for cytokine storm induced by severe infection in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2023 Apr;102(4):961-966. doi: 10.1007/s00277-023-05146-0.
- Arcani R, Correard F, Suchon P, et al. Tocilizumab versus anakinra in COVID-19: results from propensity score matching. *Front Immunol*. 2023 May 26;14:1185716. doi: 10.3389/fimmu.2023.1185716.
- Rossi JF, Chiang HC, Lu ZY, et al. Optimisation of anti-interleukin-6 therapy: Precision medicine through mathematical modelling. *Front Immunol*. 2022 Jul 19;13:919489. doi: 10.3389/fimmu.2022.919489.
- WHO Clinical management of COVID-19: Living guideline, 18 August 2023. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>. Accessed January 14, 2024.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed January 14, 2024.
- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Available at <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An>. Accessed January 14, 2024.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and therapy of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 18 (26.10.2023). Министерство zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2023. (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf Ссылка активна на 14.01.2024.
- Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41-51. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252
- Sánchez-Rovira P, Pérez-Chica G, Ortega-Granados AL, et al. Early use of tocilizumab in patients with severe pneumonia secondary to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and poor prognostic criteria: Impact on mortality rate and intensive care unit admission. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(29):e26533. doi: 10.1097/MD.00000000000026533.
- Kawamata T, Tanino Y, Nikaido T, et al. Clinical effect of early administration of tocilizumab following the initiation of corticosteroid therapy for patients with COVID-19. *J Infect Chemother*. 2022;28(12):1639-1644. doi: 10.1016/j.jiac.2022.08.021.
- Aljuhani O, Korayem GB, Altbainawi AF, et al. Evaluation of Early Tocilizumab Effect on Multiorgan Dysfunction in Critically Ill Patients With COVID-19: A Propensity Score-Matched Study. *J Intensive Care Med*. 2023 Jun;38(6):534-543. doi: 10.1177/08850666221150886
- Radulescu A, Istrate A, Muntean M. Treatment with Tocilizumab in Adult Patients with Moderate to Critical COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Retrospective Study. *Int J Infect Dis*. 2022 Apr;117:1-7. doi: 10.1016/j.ijid.2022.01.048
- Salazar M, Varela Bano AN, González S, et al. Utilización precoz de tocilizumab en pacientes internados con COVID-19 grave y crítica: un estudio multicéntrico en la Provincia de Buenos Aires [Early use of tocilizumab in hospitalized patients with severe and critical COVID-19 in the Province of Buenos Aires: a multicentric study]. *Medicina (B Aires)*. 2023;83(2):190-201. Spanish.
- Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ven-

- tilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021;70(10-12):1233-1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5.
37. Тавлужева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А., и др. Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;(3):31-37. [Tavlujeva EV, Ivanov IG, Lytkina KA, et al. Primene-nie levilimaba u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) v real'noi klinicheskoi praktike. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;(3):31-37. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37.
38. Фролова Н.Ф., Томила Н.А., Усатюк С.С., и др. Применение инги-битора рецептора интерлейкина-6 левелимаба в лечении COVID-19 у больных хронической почечной недостаточностью. *Клиническая нефрология*. 2023;1:21-29. [Frolova NF, Tomilina NA, Usatyuk SS, et al. Interleukin-6 receptor inhibitor levilimab in the treatment of COVID-19 in patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2023;1:21-29. (In Russ.)]. doi: 10.18565/nephrology.2023.1.21-29.
39. Гомон Ю.М., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., и др. Эффективность применения левелимаба у пациентов со среднетяжелым и тяже-лым течением COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):36-47. [Go-mon YuM, Strizheletsky VV, Ivanov IG, et al. Efficiency of Levilimab in patients with moderate and severe COVID-19. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):36-47. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.164.
40. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
41. Piscoya A, Parra Del Riego A, Cerna-Viacava R, et al. Efficacy and harms of tocilizumab for the treatment of COVID-19 patients: A systemat-ic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Jun 3;17(6):e0269368. doi: 10.1371/journal.pone.0269368.
42. Sarfraz A, Sarfraz Z, Sarfraz M, et al. Tocilizumab and COVID-19: a me-ta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clin-ical trial methodologies. *Turk J Med Sci*. 2021 Jun 28;51(3):890-897. doi: 10.3906/sag-2010-131.
43. Lin WT, Hung SH, Lai CC, et al. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107602. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107602.
44. Mahroum N, Watad A, Bridgewood C, et al. Systematic Review and Me-ta-Analysis of Tocilizumab Therapy versus Standard of Care in over 15,000 COVID-19 Pneumonia Patients during the First Eight Months of the Pan-demic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9149. doi:10.3390/ijerph18179149.
45. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881.
46. Ghosn L, Assi R, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 1;6(6):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881.
47. Almeida PRL, Person OC, Puga MEDS, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of ran-domized clinical trials. *Sao Paulo Med J*. 2022 Sep 12;141(2):168-176. doi: 10.1590/1516-3180.2022.0170.R1.01072022.
48. De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, et al. Early use of low dose tocili-zumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100459. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100459.
49. Antony SJ, Davis MA, Davis MG, et al. Early use of tocilizumab in the prevention of adult respiratory failure in SARS-CoV-2 infections and the utilization of interleukin-6 levels in the management. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):491-498. doi: 10.1002/jmv.26288.
50. Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О., и др. Опыт примене-ния левелимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого тече-ния на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):668-674. [Khripun AI, Starshinin AV, Antipova YuO, et al. Levilimab and bar-icitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treat-ment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):668-674. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201676.
51. Сизязкина Л.П., Скрипкина Н.А., Антонова Е.А. и др. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с COVID-19, получа-ющих терапию с включением антагониста рецептора ИЛ-6. *Им-мунология*. 2022;43(2):188-196. [Sizyagina LP, Skripkina NA, Anton-ova EA, et al. Dynamics of immune status parameters in patients with COVID-19, receiving therapy with inclusion of an IL-6 receptor antag-onist. *Immunologiya*. 2022; 43 (2): 188-196. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022- 43-2-188-196.
52. Малышева О. С., Гома Т. В. Оценка эффективности применения пре-парата олокизумаб у пациентов с подтвержденной новой коронави-русной инфекцией, осложненной пневмонией среднетяжёлого тече-ния. *Заметки ученого*. 2021;(6-1):120-126. [Malysheva O. S., Goma T. V. Estimation of the effectiveness olokizumab administration in patients with COVID-19 pneumonia. *Zametki uchenogo*. 2021;(6-1):120-126. (In Russ.)].
53. Калач С.Е., Денисенко А.С., Рисс М.Е., и др. Опыт применения мо-ноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести. *Вест-ник НовГУ. Сер.: Медицинские науки*. 2022;2(127):103-106. [Kalach SE, Denisenko AS, Riss ME, et al. Experience with the use of monoclonal anti-bodies, interleukin-6 inhibitors, in patients with a new coronavirus infection of medium degree of severity. *Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences*. 2022;2 (127):103-106. (In Russ.)]. doi: 10.34680/2076-8052.2022.2(127).103-106.
54. Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В., и др. Эффектив-ность таргетной терапии ингибитором ИЛ-6 (олокизумаб) в ку-пировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2. *Фундаментальная и клини-ческая медицина*. 2020;5(4):8-13. [Ganyukova NG, Likstanov MI, Ko-sinova MV, et al. Efficiency of IL-6 inhibitor (olokizumab) in suppress-ing inflammation in patients with moderate COVID-19 pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(4):8-13. (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13.
55. Бургасова О.А., Долинный С.В., Тетова В.Б., и др. Опыт применения тоцилизумаба у стационарных пациентов со среднетяжелым тече-нием COVID-19. *Вестник РГМУ*. 2022;(2):47-53. [Burgasova OA, Dolinniy SV, Tetova VB, et al. Experience of tocilizumab in hospital patients with moderate COVID-19. *BULLETIN OF RSMU*. 2022;(2):47-53. (In Russ.)]. doi: 10.24075/vrgmu.2022.015.
56. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
57. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В., и др. Особенности упре-ждающей противовоспалительной терапии левелимабом при COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):14-23. [Gorodin VN, Moissova DL, Zotov SV, et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(3):14-23. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23.
58. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cy-tokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021 Jan 1;11(1):316-329. doi: 10.7150/thno.49713.
59. Wang J, Yang X, Li Y, et al. Specific cytokines in the inflammatory cytokine storm of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome and extrapulmonary multiple-organ dysfunction. *Virol J*. 2021 Jun 4;18(1):117. doi: 10.1186/s12985-021-01588-y.
60. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systemat-ic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jun 29;16(6):e0253894. doi: 10.1371/journal.pone.0253894.
61. Coomes EA, Haghighbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic re-view and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Nov;30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141.
62. Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2023 Apr 24;12(1):43. doi: 10.1186/s40249-023-01086-z.
63. Zawawi A, Naser AY, Alwafi H, et al. Profile of Circulatory Cytokines and Chemokines in Human Coronaviruses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021 May 5;12:666223. doi: 10.3389/fimmu.2021.666223
64. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт приме-нения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив*.

- 2020;92(12):148-154. [Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):148-154. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522.
65. Петров В.И., Рязанова А.Ю., Пономарева А.В., и др. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):198-206. [Petrov VI, Ryazanova AYU, Ponomareva AV, et al. Clinical and economic analysis of genetically engineered biologics consumption by patients with COVID-19. *Pharmacy and Pharmacology*. 2022;10(2):198-206. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206.
66. He Q, Wang C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids use in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):896. doi: 10.1186/s12879-023-08874-w.
67. Lim PC, Wong KL, Rajah R, et al. Comparing the efficacy of tocilizumab with corticosteroid therapy in treating COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Daru*. 2022;30(1):211-228. doi: 10.1007/s40199-021-00430-8.
68. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jul 29;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643.
69. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub 2021 Sep 1. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):e102.
70. Отделенов В.А., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Возможность применения анакинры при COVID-19. *Качественная Клиническая Практика*. 2020;(4S):60-63. [Otdelenov VA, Matveev AV, Sychev DA. Possibilities for the use of anakinra in COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(4S):60-63. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-60-63.
71. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.
72. Peng J, Fu M, Mei H, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022 May;32(3):e2295. doi: 10.1002/rmv.2295.



Возможности применения телемедицины по опыту пандемии COVID-19

© *Малыхин Ф. Т.*

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ставрополь, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) выдвинула на первый план использование телемедицины при оказании медицинской помощи во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения для дистанционной оценки состояния больного и оказания медицинской помощи пациентам, уже инфицированным коронавирусом, или тем, кто боится заражения COVID-19 посредством личных контактов.

Цель. Исследовать реакцию систем здравоохранения мира и входящих в них медицинских учреждений на ситуацию, вызванную пандемией COVID-19, с использованием телемедицины, каковы её практическое применение и вклад в здравоохранение в эпоху пандемии COVID-19.

Методы. Поисковый анализ опубликованных литературных данных проводился, в том числе при помощи англоязычной базы медицинских и биологических публикаций PubMed. Наиболее актуальная информация получена с некоторых тематических веб-сайтов.

Результаты. Обсуждены понятие телемедицины, законодательные основы и текущие тенденции практического её применения. Подтверждено, что в ответ на пандемию COVID-19 и необходимость управления инфекционным процессом наблюдался резкий рост использования телемедицины и мобильных приложений. Оценены реформы политики поставщиков медицинских услуг и медицинского страхования, а также аптечных сетей в ряде стран мира для интеграции телемедицины в практику в ответ на пандемию COVID-19. Установлено, что расширение применения телемедицины в эпоху COVID-19 поставило общество в целом перед необходимостью решения ряда практических задач, препятствующих прогрессу в этой сфере. Проанализированы рекомендации профессиональных медицинских организаций по телемедицине в период пандемии COVID-19, высказаны попытки решения проблем передовой телемедицинской практики.

Заключение. Использование телемедицины бесспорно эффективно в продвижении социального дистанцирования и изоляции/карантина пациентов, что является проверенным средством усиления позиций общественного здравоохранения в ходе противодействия распространения коронавируса. Необходимость социального дистанцирования сделала телемедицину решающим фактором в борьбе против пандемического распространения COVID-19.

Ключевые слова: телемедицина; цифровое здравоохранение; COVID-19; социальное дистанцирование; реабилитация с использованием Интернета; удалённый мониторинг; вмешательства

Для цитирования: Малыхин Ф. Т. Возможности применения телемедицины по опыту пандемии COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):17-29. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-17-29>. EDN: GUPNJW

Поступила: 21.12.2023. В доработанном виде: 17.01.2024. Принята к печати: 15.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024.

Opportunities for using telemedicine based on the COVID-19 pandemic

© Fedor T. Malykhin

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Abstract. Relevance. The SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic highlighted the use of telemedicine in healthcare delivery during a public health emergency to remotely assess and provide care to patients already infected with the coronavirus or those fearing exposure to COVID-19 through face-to-face contact.

Objective. Explore the response of the world's health systems and their medical institutions to the situation caused by the COVID-19 pandemic using telemedicine and its practical application and contribution to health care in the era of the COVID-19 pandemic.

Methods. A search analysis of published literature data was conducted using the English-language database of medical and biological publications PubMed. The most up-to-date information is obtained from relevant websites.

Results. The concept of telemedicine, its legislative framework, and current trends in its practical application are discussed. It has been confirmed that there has been a sharp increase in the use of telemedicine and mobile applications in response to the COVID-19 pandemic and the need for infection control. Assessed healthcare provider, health insurance, and pharmacy policy reforms in several

countries to integrate telemedicine into practice in response to the COVID-19 pandemic. It has been established that the expansion of the use of telemedicine in the COVID-19 era has confronted society as a whole with the need to solve some practical problems that impede progress in this area. The recommendations of professional medical organizations regarding telemedicine during the COVID-19 pandemic were analyzed, and attempts were made to solve the problems of advanced telemedicine practice.

Conclusion. The use of telemedicine is undeniably effective in promoting social distancing and isolation/quarantine of patients, which is a proven means of strengthening the public health position in countering the spread of coronavirus. The need for social distancing has made telemedicine a critical factor in the fight against the pandemic spread of COVID-19.

Keywords: telemedicine; digital health; COVID-19; social distancing; internet-enabled rehabilitation; remote monitoring; interventions

For citation: Malykhin FT. Opportunities for using telemedicine based on the COVID-19 pandemic. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(1):17-29. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-17-29>. EDN: GUPNJW

Received: 21.12.2023. **Revision received:** 17.01.2024. **Accepted:** 15.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Для обеспечения удалённого равного доступа к различным видам медицинской помощи в настоящее время предлагается широкое применение цифровых информационно-коммуникационных технологий (телемедицины), ставших на сегодня неотъемлемой частью современного здравоохранения [1]. Мировая пандемия COVID-19 выдвинула на первый план использование телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения для дистанционной оценки состояния больного и оказания необходимой медицинской помощи пациентам, уже инфицированным коронавирусом, или тем, кто опасается заражения COVID-19 посредством личных контактов (особенно тем, у кого повышен риск заражения коронавирусом) [2]. К последней категории относятся, прежде всего, пожилые пациенты с уже имеющейся патологией, у них при инфицировании коронавирусом развиваются опасные для жизни или даже смертельные проявления данного заболевания [3]. Вследствие этого телемедицина для них жизненно важна, потому что только она гарантирует, что пожилые пациенты продолжают получать необходимую им медицинскую помощь, не подвергаясь зачастую смертельному риску заражения новым коронавирусом.

Цель / Objective

Цель данного обзора — исследовать реакцию систем здравоохранения мира и входящих в них медицинских учреждений на ситуацию, вызванную пандемией SARS-CoV-2 (COVID-19) с использованием телемедицины, каковы её применение и вклад в здравоохранение в эпоху пандемии COVID-19. Особое внимание в статье уделяется мерам, предпринятым

мировой и отечественной системами здравоохранения и отдельными медицинскими учреждениями для проведения интеграции телемедицинских возможностей в проводимые ими меры экстренного реагирования на пандемию коронавируса. Оценить текущие тенденции использования телемедицины во время пандемии COVID-19, обсудить изменения в законодательстве ряда стран и в политике, связанные с телемедициной, в том числе на уровне поставщиков медицинских и страховых услуг, а также аптекных сетей, проанализировать рекомендации профессиональных медицинских организаций, оценить проблемы передовой телемедицинской практики и рекомендации по их решению.

Материалы и методы / Materials and methods

Поисковый анализ опубликованных литературных данных проводился, в том числе, с помощью англоязычной базы медицинских и биологических публикаций PubMed. Требованиями для поиска в ней были англоязычные статьи. Основная глубина поиска составила 5 лет (2019–2023 гг.). Ключевыми словами для поиска являлись «COVID-19» и «mHealth». При поиске отечественных источников использованы также русскоязычные аналоги этих терминов (новая коронавирусная инфекция, телемедицина или цифровое здравоохранение, мобильное/электронное здравоохранение, социальное дистанцирование, реабилитация на основе Интернета, удалённый мониторинг и вмешательства, интеллектуальное/персонализированное здравоохранение). Соответственно, процитированные русскоязычные статьи принадлежат преимущественно отечественным исследователям. Наиболее актуальная информация получена не только из рецензируемых журналов, но и с некоторых тематических веб-сайтов. В обзор включены 84 литературных источника.

Результаты / Results

Понятие о телемедицине и законодательные основы её применения

Понятие «телемедицина» обычно подразумевает применение компьютеров, смартфонов и других гаджетов для обеспечения быстрой связи между больными и поставщиками медицинской помощи этим пациентам без каких-либо существенных ограничений по месту и времени осуществления контакта между ними [4]. По официальному определению, данному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) ещё в 1997 году: телемедицина — это предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими информационно-коммуникационные технологии для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ [5]. В соответствии с мнением отечественных учёных, телемедицина (от *греч.* *tele* — дистанция; *лат.* *meder* — излечение) — это «... инструмент здравоохранения, использующий телекоммуникационные и электронные информационные (компьютерные) технологии для предоставления медицинской помощи и услуг в точке необходимости (в тех случаях, когда географическое расстояние между медицинским работником и пациентом является критическим фактором)» [6].

Таким образом, телемедицина создана на стыке трёх областей науки и техники — медицинской науки, телекоммуникационных и информационных технологий [7]. Мобильное/электронное здравоохранение (синоним: mHealth) в последние годы стало перспективным инструментом для так называемых поставщиков медицинских услуг с целью дистанционного ведения пациентов с хроническими заболеваниями. Помимо этого, многие пациенты в настоящее время сами проявляют готовность использовать возможности своих смартфонов в процессе лечения имеющихся у них хронических заболеваний, в том числе патологии органов дыхания [8]. Вместе с тем, в Японии проведение телемедицинских консультаций с применением возможностей смартфонов существенно возросло только после проведённого обнародования Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения страны в 2018 году «Руководства по телемедицине» [9]. Очевидно, что применение телемедицинских технологий актуально

для медицины в целом, но наиболее полезными они являются для использования в рамках самых сложных и быстро развивающихся её направлений (как, например, нейрохирургия) [10].

Такие достижения информационных технологий, как дистанционная запись на приём к врачу, электронная очередь и ряд других уже достаточно давно внедрены в поликлиниках России. Основная цель этого внедрения — достижение повышения качества обслуживания больных и роста эффективности работы медперсонала, а также снижение расходов медучреждений в ходе процесса оказания медуслуг [11]. Экономия средств пациентов за счёт отказа от поездок работающих больных в отдалённые медцентры существенно превышает затраты, понесённые ими на организацию и проведение консультации на расстоянии. Отказ от поездок актуален и для пациентов, которым поездка в медицинские центры (в том числе специализированные) весьма затруднительна физически (для детей, престарелых больных, а также пациентов с тяжёлым течением заболевания, инвалидов). Телемедицинские консультации существенно увеличивают скорость принятия необходимых решений и в тех ситуациях, когда в проведении лечения больных фактор времени становится решающим, даже в сравнении с использованием санитарной авиации. Главными достоинствами телемедицины считаются существенно более высокая скорость передачи медицинской информации и относительно низкая её стоимость по сравнению с суммарными затратами пациентов на поездки [11].

Основные законодательные основы и ведущие подходы к применению в России электронного здравоохранения обозначены в статье 36.2. «Особенности медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий» (введена Федеральным законом от 29.07.2017 № 242-ФЗ, с последующими редакциями) Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Порядок выписывания рецептов на лекарственные препараты (включая сильнодействующие и психотропные средства); принципы создания электронных медицинских документов с применением квалифицированной электронной подписи; а также порядок проведения и документирования дистанционных консилиумов и консультаций; дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента конкретизирует Федеральный закон от 29.07.2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здо-

ровья». Требования и процессы при использовании электронного здравоохранения для дистанционного взаимодействия с пациентами регламентирует Приказ Минздрава Российской Федерации от 30.11.2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» [12–14].

Современные варианты практического применения телемедицины

Наиболее распространёнными вариантами практического применения телемедицины в настоящее время являются:

Телеконсультации — процесс передачи медицинской информации при этом может осуществляться как по электронной почте (Email, «асинхронная» передача), так и в онлайн-режиме («синхронная» передача) [15]. При этом консультации в онлайн-режиме проводятся с применением широкополосного Интернета и видеоаппаратуры на фактически любом расстоянии и позволяют передавать любую необходимую для создания квалифицированного врачебного заключения медицинскую информацию/данные обследования больных.

Близким к телеконсультациям понятием является проведение **интерактивных консилиумов**. Телеконсультации считаются весьма социально значимыми и наиболее потенциально экономически эффективными вариантами применения телемедицины [16].

Домашняя телемедицина и телереабилитация (дистанционное оказание различных видов медицинской помощи больному, получающему курс той или иной терапии/реабилитации на дому). Предполагается использование ещё и индивидуальной программы реабилитации, назначенной больному врачом при выписке пациента из стационара или с учётом его рекомендаций в амбулаторно-поликлиническом ЛПУ, желательно под контролем аппаратуры для проведения мониторинга физиологических показателей (таких, как электрокардиограмма, артериальное давление, масса тела, пульс и степень оксигенации, частота дыхательных движений), оптимально с наличием функции передачи полученной при этом информации в медицинское учреждение [17].

Телеобучение/дистанционное обучение/электронное обучение с использованием телекоммуникационного оборудования (в виде лекций, вебинаров, различных видеосимпозиумов с применением разнообразных видов современных телекоммуникационных устройств). Кроме того, может осуществляться трансляция хода, как правило, технически сложных хирургических операций (в том числе по

типу осуществления «теленаставничества»). Важными преимуществами использования дистанционного обучения медицинских работников на последипломном этапе являются: обеспечение высокого качества учебного процесса с участием авторитетных российских и/или зарубежных специалистов для всех участников учёбы без их выезда за пределы их места жительства/работы с возможностью использования самых современных информационных систем. Дистанционное образование высокоэффективно и при использовании его для обучения пациентов [18]. В то же время, в практике додипломного образования в медицинских учебных заведениях общепризнано преимущество непосредственного контакта обучающихся с их преподавателем и пациентами в ходе учебного процесса [19].

Негласный контроль состояния здоровья персонала/личного состава — в случае развития острых патологий или при обострении хронических видов применение телемедицины позволяет решить вопрос о срочном оказании необходимой медпомощи сотруднику или обоснованно принять решение о его досрочном отзыве [20].

Мобильные телемедицинские комплексы — использование переносных диагностических комплексов там и тогда, где и когда имеется потребность в их применении [21].

Системы дистанционного биомониторинга/дистанционный телемониторинг — применение дистанционного измерения функциональных показателей пациентов с хронической патологией с последующей передачей полученных результатов (например, использование смартфона с функцией регистрации электрокардиограммы и отправки её для расшифровки в медицинский центр вместе с информацией о месте нахождения пациента (геолокацией) для необходимой реакции медработников в случае возникновения опасности для жизни больного) [21, 22].

Дистанционная телефонная поддержка — разновидность дистанционного телемониторинга показателей здоровья больных, проходящих лечение на дому, посредством применения проводной телефонной связи (по типу дистанционного патронажа). Помимо этого, больные могут получать информацию по электронной почте или в виде телефонных SMS [23].

Мобильные приложения для сохранения или улучшения здоровья — в частности, персонифицированные продукты электронного здравоохранения из тематических групп «Фитнес и здоровый образ жизни» (отслеживание данных о своём здоровье, жизненно важных его показателях), «Женское здоровье», «Контроль состояния организма» и т. д. [24].

Управленческое применение: проведение видеоселекторных совещаний различного уровня, использование электронных технологий для рассылки официальных документов [25].

Технологии искусственного интеллекта в системе здравоохранения наиболее широко внедряются в таких разделах деятельности как диагностика, лечение и прогнозирование течения болезней, обучение медицинского персонала, выявление неизвестных пока закономерностей в течении заболеваний, выявление групп населения, потенциально наиболее подверженных некоторым заранее определённым видам патологии. Наибольшее количество технологических решений по принципу искусственного интеллекта в настоящее время применяется в сегменте «компьютерного/машинного зрения» по принципу «цифровой ассистент» в области лабораторно-инструментальной диагностики (анализ рентгеновских снимков, компьютерных и магниторезонансных томограмм, маммограмм, работа в «паре» с врачом-человеком). Имеются в настоящее время и столь необходимые в практической деятельности врача технологические разработки для проведения голосового заполнения медицинских карт в текстовом варианте [26, 27]. Во многих медучреждениях страны применяются электронные интеграционные системы данных по пациентам [28]. Президент Российской Федерации В. В. Путин Указом № 490 от 10.10.2019 утвердил «Национальную стратегию развития искусственного интеллекта на период до 2030 г.», направленную, в том числе на развитие рынка программных продуктов на основе искусственного интеллекта для здравоохранения России [29]. Министерство здравоохранения Российской Федерации предварительно оценивает возможности использования технологий искусственного интеллекта при создании новых тестов и ситуационных кейсов для проведения процедуры аккредитации медицинских и фармацевтических работников [30].

Учёные Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова создают **цифровые двойники пациентов** с моделированием наиболее социально значимых кардиологических и онкологических заболеваний. На таких виртуальных моделях пациентов предполагается проводить изучение различных видов патологии, тестирование лекарственных препаратов и методик лечения больных без возможного риска причинения ятрогении реальным людям [31]. Возможно применение телекоммуникационных технологий и для быстрого получения больших массивов данных по лицам, перенёсшим заболевание в период пандемии

COVID-19 и/или страдающих от проявлений постковидного синдрома [32].

Вместе с тем, при применении элементов технологий «искусственного интеллекта» в медицинской практике появился ряд актуальных юридических и технических вопросов:

1. Проблемы несения ответственности за принятие им решений и высказывание экспертных оценок [33].
2. Необходимость обеспечения для контакта врача и больного надёжно защищённых каналов связи и специальных информационных систем с сертифицированной и полностью гарантированной безопасностью передачи по ним медицинской информации/хранения её [34].
3. Достижение увеличения степени доверия пациентов к телемедицинской помощи, в большей степени оно в настоящее время наблюдается у молодёжи [11].
4. Решение проблемы обеспечения качества телемедицинской помощи [35].
5. Важным аспектом внедрения и использования телемедицины является создание качественного программного обеспечения [36].

Нельзя не напомнить и о трёх законах робототехники всемирно известного писателя-фантаста Айзека Азимова и провидческую (к счастью, на данный момент не полностью) франшизу о Терминаторе. Предложения по регулированию применения технологий искусственного интеллекта в практическом здравоохранении опубликованы ВОЗ в виде документа «Нормативные соображения, касающиеся использования искусственного интеллекта в интересах здравоохранения» [37]. В публикации намечены такие направления регулирования технологий искусственного интеллекта, как информационная прозрачность; комплексное решение вопросов назначения технологий искусственного интеллекта; внешняя **валидизация данных**; обеспечения конфиденциальности и защиты данных; укрепление **сотрудничества** между всеми заинтересованными сторонами процесса применения технологий искусственного интеллекта. Из-за обширности территории Российской Федерации, неоднородной и зачастую низкой плотности её населения в разных регионах встречается достаточно разный уровень качества оказания медицинской помощи. За довольно короткий период её применения телемедицина показала, что является наиболее динамично развивающейся информационной технологией, направленной на обеспечение повы-

шения качества медицинской помощи, как в России, так и в мире в целом.

Тенденции использования сферы телемедицины в период пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 дала мощный импульс широкому развитию и внедрению телекоммуникационных технологий, как в России, так и в глобальном масштабе. Так, существенное воздействие на систему здравоохранения Соединенных Штатов Америки пандемии COVID-19 нарастало по ходу лавинообразного возрастания количества лиц с тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), этиологически связанным с инфицированием пациентов новым коронавирусом [38]. Негативные последствия пандемии COVID-19 для всей системы медицинской помощи США побудили власти и организаторов здравоохранения ввести социальное дистанцирование и самоизоляцию/карантин пациентов, чтобы, по возможности, минимизировать дальнейшее распространение высокозаразного и высокопатогенного варианта коронавируса [39]. Это сделало телемедицину одним из решающих факторов в борьбе с пандемией COVID-19. Обеспечение социального дистанцирования пациентов сыграло значимую роль в сокращении дальнейшего распространения вирусного начала COVID-19 и показало существенное значение телемедицины в **дистанционном обеспечении оптимизации ухода** за больными с коронавирусной инфекцией при одновременной минимизации риска воздействия вируса на людей и его передачи между ними. Ведущие отличия телемедицины показывают, что электронные платформы способны оптимизировать процесс ухода, обеспечивая при этом сохранение принципов общественного здравоохранения, проведения изоляции и социального дистанцирования пациентов [39].

В ответ на пандемию, вызванную COVID-19, и необходимость жёсткого управления прогрессирующим инфекционным процессом наблюдается значительный рост использования телемедицины в виде широкого применения **мобильных приложений**. Так, сама ВОЗ выступила одним из инициаторов их применения, запустив приложения «WHO Academy» («Академия ВОЗ») и «WHO Info» («Информация ВОЗ»). Приложение «WHO Academy» предусматривает наличие у медработников удалённого доступа к информации о COVID-19, включая виртуальные семинары, тренинги, инструменты и рекомендации по управлению пациентами и о возможностях самозащиты от заражения вирусом COVID-19. Данное приложение предоставляет возможность медицин-

ским специалистам всего мира без посредников получать информацию о COVID-19 и затем делиться полученными при этом знаниями. В него встроена функция использования системы глобального позиционирования GPS телефонов для предоставления гиперлокальной информации с целью отслеживания контактов пациентов [40]. Информационное приложение «WHO Info» предназначено для создания своевременного доступа к информации о новостях по COVID-19 и о последних разработках в сфере борьбы с пандемией. Кроме того, приложение «WHO Info» информирует пациентов о признаках и симптомах коронавирусной инфекции и направляет их в локальные центры тестирования для проведения исследования на наличие в организме возбудителя COVID-19 [41].

Помимо этого, компания по сбору данных о местоположении «Unacast» разработала интерактивную таблицу **социального дистанцирования**, позволяющую организациям проводить оценку эффективности социального дистанцирования на местном уровне. Таблица составлена в качестве ответа на рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний (*англ.* Centers for Disease Control and Prevention; CDC) и ВОЗ о применении социального дистанцирования как наиболее эффективного способа сдерживания дальнейшего распространения пандемической респираторной инфекции [42]. Компания отслеживает мобильные сигналы и взаимодействия, чтобы создать показатель индекса, сравнивающего социальное дистанцирование на уровне общества до и после развития пандемии COVID-19. Система показателей содержит интерактивную карту, на которой показаны оценки по буквам в каждом округе и штате США. Система показателей одновременно является частью нового набора инструментов Unacast для сбора данных о местонахождении больных вирусной инфекцией, предназначенного для использования данных о местоположении их мобильных телефонов с целью отображения закономерностей и тенденций развития пандемии COVID-19 [43].

Компания «Health Recovery Solutions» (HRS) внедрила первый **комплект телемедицины COVID-Kit**, доступный для всех поставщиков медицинских услуг. Этот телемедицинский комплект включает предварительно загруженные клинические пути при COVID-19, содержащие инструменты скрининга, направления опроса больного по симптомам заболевания, материалы для индивидуального обучения по лечению, тексты лучших клинических практик по коронавирусной инфекции 2019 года [44]. Мобильное приложение «PatientConnect» пользуется макси-

мальным спросом благодаря возможности с его помощью охватывать большее количество пациентов и поддерживать их во время глобального кризиса, вызванного пандемией COVID-19. Мобильное приложение «Mile» — это решение по принципу «Bring Your Own Device» («Принеси своё собственное устройство»; BYOD), которое позволяет расширить доступ ко всей популяции пациентов [45].

Производитель фитнес-трекеров (устройств или приложений, предназначенных для мониторинга показателей, связанных с фитнесом), компания «Whoop» (Бостон, США), также запустила мобильное приложение «Cardiogram» для отслеживания и мониторинга реакций организма на заболевание, вызванное вирусом COVID-19. «Cardiogram» — это приложение, позволяющее владельцам «умных» часов Apple Watch отслеживать реакции их организма, в частности, на заболевание, вызванное коронавирусом [46]. Появление мобильных приложений, специфичных для применения при инфекции COVID-19, подчеркнуло возрастающую роль телемедицины в ходе пандемии заболевания, что привело к существенным изменениям в законодательстве и политике.

Системы телемедицины в период пандемии COVID-19: проблемы и достижения

Системы здравоохранения достаточно давно прилагали существенные усилия по расширению использования возможностей электронной медицины в повседневной медицинской практике, но зачастую это происходило с весьма ограниченными успехами. Главными **проблемами** были обеспечение финансового возмещения затрат, готовность к осуществлению практического применения телемедицины самих врачей и системы здравоохранения (с реорганизацией имеющейся её структуры и принципов функционирования), они способствовали слишком медленному и фрагментарному применению телемедицинских технологий в условиях обычной ситуации с организацией медицинской помощи населению. Однако, начиная с 2020 г., пандемия COVID-19 бросила жёсткий вызов существовавшему к тому моменту положению вещей, показав незаменимую роль, которую телемедицина способна играть в такой период в повседневной медицинской практике [47].

Широкое применение телемедицины **ускори́лось** с невероятными ранее темпами из-за введённых на фоне пандемии COVID-19 существенных ограничений на проведение медицинской помощи населению [28, 48]. В РФ сегмент телемедицинской помощи общего рынка здравоохранения, как и в глобальном

масштабе, стал весьма важен в период пандемии COVID-19 [49]. Финансовые вложения в телемедицину в этот период серьёзно выросли. По прогнозам аналитиков из Российско-Белорусского фонда венчурных (относящихся к финансированию новых, неапробированных проектов, связанных с коммерческим риском) инвестиций VEB Ventures, размещённым на портале CNews, в ближайшие годы среднегодовой рост телемедицинской помощи способен достигнуть почти 100% [50].

В феврале 2022 года Министр здравоохранения Российской Федерации так оценил имевшуюся на тот момент ситуацию: «...Прежде всего, нагрузка приходится на амбулаторно-клинический этап, и фактически 92,5% [пациентов] получают помощь именно в поликлиниках. Беспрецедентно высокая нагрузка, высочайшая нагрузка на все амбулаторно-поликлиническое звено и на систему [здравоохранения] в целом». К этому времени количество заболевших медработников в два раза превышало число заражённых коронавирусом [медработников] осенью предыдущего года. Отсюда — принятие решения о возможности для субъектов Российской Федерации перевести поликлиники на удалённый вариант работы [51].

В результате, в России в столь сложный период проведено свыше 1,7 млн телемедицинских консультаций пациентам с диагнозами «COVID-19», «пневмония», «ОРВИ», «грипп». Более 197 тыс. пациентов находились под дистанционным наблюдением за состоянием их здоровья с применением технологий телемедицины. Национальными медицинскими исследовательскими центрами Министерства здравоохранения России по запросам врачей из региональных медицинских организаций проведено более 72 тыс. телемедицинских консультаций и консилиумов по сложным клиническим случаям. По данным государственного статистического наблюдения с использованием формы № 30 в 2020 году в субъектах Российской Федерации с применением телемедицины проведено более 567 тыс. консультаций в форме «врач — врач»; более 6,437 млн консультаций по системе «врач — пациент»; более 800 тыс. консультаций с целью вынесения заключения по результатам диагностических исследований; более 1,72 млн пациентов находились на дистанционном наблюдении за состоянием их здоровья; Федеральными дистанционными консультационными центрами анестезиологии-реаниматологии проведено 27,6 тыс. телемедицинских консультаций по обращениям специалистов из региональных дистанционных консультативных центров по сложным клиническим случаям [52].

Значительное увеличение использования технологий электронной медицины во время пандемии COVID-19 по сравнению с предшествующим периодом наблюдалось среди населения Японии как в целом, так и среди лиц старше 40 лет [53]. Кроме того, следует отметить возрастание потребности в телемедицинской помощи во время пандемии COVID-19 среди пациентов с ХОБЛ, которые подвергаются повышенному риску госпитализации вследствие заражения коронавирусом [54].

Вместе с тем при осуществлении профилактических и лечебных мероприятий во время пандемии COVID-19 возникало много проблем, включая и проблемы со стороны самих людей, живущих вдали от своих медработников/медучреждений и имеющих ограниченный доступ к медицинской помощи [28]. В связи с этим в качестве метода достижения снижения риска передачи вируса, как для пациентов, так и для медработников во время пандемии COVID-19, многие системы здравоохранения быстро перевели более 70% своих амбулаторных посещений на телемедицину с использованием телефонов или видеосвязи [55]. Благодаря такому переводу телемедицина в последние несколько лет стала объектом довольно интенсивных исследований [49]. Опубликованы не только руководства и практические советы по применению телемедицины у пациентов, пострадавших от COVID-19, находящихся дома, но и информация по техническим вопросам, проблемам этики и безопасности личных данных, практическим вопросам, данные клинических испытаний и протоколы этих испытаний [49, 56, 57].

С учётом масштабов пандемии COVID-19 и необходимости проведения изоляции/самоизоляции больных, возникла потребность в проведении **реабилитации** пациентов с применением телемедицинских технологий с целью устранения последствий заболевания [58]. В ходе проведения телереабилитации по поводу последствий COVID-19 участники её чувствовали себя комфортно и были удовлетворены достигнутыми результатами в краткосрочной перспективе, в том числе при отсутствии предшествующего опыта участия в проведении реабилитационной терапии в виртуальном варианте [49, 59, 60].

Предлагается особенно широкое применение телемедицины для устранения отрицательных влияний перенесённого COVID-19 на **психическое здоровье** пациентов [61, 62]. Часть из предлагаемых для пациентов рекомендаций предназначена как для больных с ранее имевшимися психическими заболеваниями, так и без таковых (с целью применения онлайн-материалов для проведения обучения

пациентов по проблемам психического здоровья) [63]. Другие онлайн-материалы представляют собой приложения по вопросам самопомощи пациентов [64]. Помимо этого, имеются и рекомендации по диагностике, консультированию и лечебным вмешательствам у пациентов с заболеваниями психической сферы [61, 65]. Пандемия COVID-19 способна стать «поворотным моментом» для применения телемедицины в области охраны психического здоровья пациентов и существенно увеличить её использование в этих целях [64]. В КНР — первом в мире государстве, реально столкнувшемся с пандемией COVID-19, в этот период наиболее широко использовались онлайн-технологии охраны психического здоровья [63]. А вот в ФРГ только под влиянием пандемии COVID-19 вступил в силу «Закон о цифровом здравоохранении», а Национальная ассоциация врачей обязательного медицинского страхования и Ассоциация обязательного медицинского страхования договорились о расширении возможностей по возмещению расходов на проведение видеоконсультаций [66].

Очевидно, что в ближайшем будущем для дальнейшей разработки стратегий охраны психического здоровья населения с помощью электронных технологий необходимо проведение междисциплинарных исследований, в которых особое внимание следует уделить последствиям социальной изоляции людей, возникающих во время пандемии экономических проблем и страха пациентов перед пандемийной инфекцией [67, 68].

Изменения политики поставщиков услуг медицинского страхования, медицинских услуг и аптечных сетей

Поставщики услуг медицинского страхования в США реформировали свою политику в отношении плательщиков (отказ от премий, доплат и совместного несения расходов), чтобы интегрировать электронную медицину в свою практику в ответ на пандемию COVID-19 [69]. Поставщики медицинских услуг по всей территории США внедряют и поощряют телемедицину. Например, клиника Кливленда сообщила об увеличении числа посещений с использованием телемедицины на 1665%, зарегистрировав 60000 посещений в марте 2020 г. по сравнению с 3400 визитов до пандемии новой коронавирусной инфекции [70]. Академический медицинский центр «NYU Langone Health», в свою очередь, сообщил об увеличении количества виртуальных посещений/день на 1700%, что является историческим достижением — увеличением более чем на порядок

с 50 визитов/день до пандемии COVID-19 до 900 посещений/день по состоянию на 23 марта 2020 года [70]. Региональная клиника в Остине (США) проводит виртуальные посещения для 50% своих больных по сравнению с 90% пациентов у поставщика медицинских услуг для пожилых людей с низким или умеренным доходом «ChenMed» [70].

Беспрецедентные изменения в политике поставщиков расширили доступ больных к услугам электронной медицины (в том числе удалённого мониторинга пациентов) и способствовали их продвижению; влияют на поведение, как больных, так и медицинских работников, о чём свидетельствует резкий рост использования больными мобильных медицинских приложений и решений, а также значительное увеличение охвата населения услугами телемедицинских технологий [71–73].

Многие аптеки в ответ на пандемию COVID-19 также расширили доступ нуждающихся в их услугах пациентов к услугам электронной медицины. Например, вторая по величине сеть аптек магазинов в Соединенных Штатах (после «CVS Health») «Walgreens Pharmacy» представила цифровое мобильное приложение «Order Ahead» («Заказ заранее»), которое способствует совершению покупок, в том числе в онлайн-режиме [74,75]. Кроме того, американская медицинская компания «CVS Health» анонсировала своё подразделение, предоставляющее услуги розничных клиник «MinuteClinic» («Минутная клиника»), позволяющее пациентам в большинстве штатов США проходить медицинские видеосмотры [76, 77]. Эти примеры показывают возможные варианты решений аптек сетей по деятельности в аспекте электронной медицины с целью расширения охвата тестированием, продвижения цифровой поддержки и интеграции телемедицинских технологий в предлагаемый ими спектр услуг.

Рекомендации профессиональных организаций по телемедицине в период пандемии COVID-19

Многие профессиональные медицинские организации по всей территории США, такие как Американская медицинская ассоциация (англ. American Medical Association; AMA) также рекомендовали применение услуг электронной медицины для борьбы с распространением инфекции COVID-19, включая разрешение на применение телемедицинских технологий для первых посещений и покрытие/оплату телемедицинских посещений, связанных с COVID-19, без совместного несения расходов [78]. Кроме того, ассоциации врачей также содействуют интеграции телемедицинских технологий в процесс лечения па-

циентов с COVID-19. В то же время, Американский колледж врачей (англ. American College of Physicians; ACP) представил онлайн-программу, направленную на поддержку врачей, намеренных начать или расширить применение в своей практике телемедицинских технологий [79].

Направления решения проблем телемедицинской практики

Рутинная медицинская помощь в анализируемый период продолжала страдать, поскольку основное внимание в эпоху пандемии COVID-19 уделялось расширению применения электронной медицины. Результаты опроса, в котором приняли участие 713 врачей первичной медико-санитарной помощи, медсестер и помощников врачей, показали, что 19% поставщиков медицинских услуг в США более не предлагали рутинную медицинскую помощь. Вместе с тем, более 75% респондентов сообщили, что значительным препятствием к более широкому применению телемедицины является неспособность ряда пациентов пользоваться телемедицинскими технологиями. Это было естественно, так как 72% респондентов сообщили о наличии пациентов с отсутствием компьютеров или возможности подключения к сети Интернет [80, 81]. Благоприятное восприятие больными электронной медицины требует улучшения как качества этого вида медпомощи, так и, для начала, её принятия потенциальными пациентами [82, 83].

Тем не менее, использование телемедицинских технологий будет эффективно только в том случае, если оно будет интегрировано в систему здравоохранения, включая устранение законодательных и практических барьеров [84]. Для поддержания прогресса в практическом использовании телемедицинской помощи следует устранить целый ряд практических проблем и препятствий (в частности, касающихся социально-экономических и демографических факторов; способов применения лекарственных препаратов; соответствия диагностических тестов или назначенной процедуры пациенту; решение финансовых вопросов).

Выводы / Conclusions

Роль телемедицинской помощи в период пандемии COVID-19 являлась неоспоримой в содействии соблюдению социальной дистанции, что является проверенным способом действий общественного здравоохранения для сдерживания распространения нового коронавируса.

Отмечено значительное расширение применения инструментов электронной медицины для усиления реагирования на пандемию COVID-19 при одновременной минимизации риска распространения вируса, особенно через использование тематических приложений для мобильных телефонов.

Изменения в политике поставщиков медицинских услуг, аптечных сетей и медицинских профессиональных организаций сыграли существенную роль в содействии внедрению и широкому использованию телемедицины в контексте пандемии COVID-19.

Беспрецедентный рост использования телемедицинских технологий породил ряд практических проблем и препятствий, которые следует устранить для поддержания прогресса в данной сфере.

Опыт применения телемедицины (отечественный и мировой) должен быть не только проанализирован, но и учтён, несмотря на отмену ВОЗ статуса пандемии для COVID-19, которая не означает, что коронавирус перестал представлять опасность для здоровья населения Земли. Кроме того, сохраняется опасность возникновения новых биологических угроз для человечества.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Малыхин Федор Тимофеевич — к. м. н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: fmalykhin@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7642-1256>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Fedor T. Malykhin — PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor, Associate Professor of the Department of propaedeutics of internal diseases, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: fmalykhin@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7642-1256>

Список литературы / References

1. Rockwell KL, Gilroy AS. Incorporating telemedicine as part of COVID-19 outbreak response systems. *Am J Manag Care*. 2020 Apr;26(4):147-148. doi: 10.37765/ajmc.2020.42784.
2. Zhang N. How coronavirus accelerated the rise of telemedicine. Cnbc.com. [Internet]. Published May 18, 2020. Available from: <https://www.cnbc.com/2020/05/18/coronavirus-how-covid-19-accelerated-the-rise-of-telemedicine.html>.
3. Saksena R. Doctors discover telehealth's silver lining in the Covid-19 crisis. Statnews.com. [Internet]. Published April 19, 2020. Available from: <https://www.statnews.com/2020/04/19/telehealth-silver-lining-discovered-covid-19-crisis/>.
4. Chauhan V, Galwankar S, Arquilla B, et al. Novel Coronavirus (COVID-19): Leveraging Telemedicine to Optimize Care While Minimizing Exposures and Viral Transmission. *J Emerg Trauma Shock*. 2020 Jan-Mar;13(1):20-24. doi: 10.4103/JETS.JETS_32_20.
5. WHO. A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11–16 December, Geneva, 1997. Geneva: World Health Organization; 1998.
6. Владимировский А.В., Лебедев Г.С. Телемедицина: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Vladimirovskii AV, Lebedev GS. Telemeditsina: monografiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)].
7. Писарева И.Г. О применении телемедицинских технологий при оказании экстренной консультативной медицинской помощи. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2019;79(1):40-43. [Pisaryeva IG. The use of telemedicine technologies in the provision of emergency advisory medical care. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2019;79(1):40-43. (In Russ.)]. doi: 10.33454/1728-1261-2019-1-40-43.
8. Dou K, Yu P, Deng N, et al. Patients' Acceptance of Smartphone Health Technology for Chronic Disease Management: A Theoretical Model and Empirical Test. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;06;5(12):e177 doi: [10.2196/mhealth.7886](https://doi.org/10.2196/mhealth.7886)
9. Ministry of Health LaW, Japan. Guidance for defined the procedure and requirement for telemedicine (Japanese). [Internet]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000201789.pdf2018>
10. Суфианов А.А., Якимов Ю.А., Гизатуллин М.Р., и др. Опыт комплексного обучения врачей-нейрохирургов. *Виртуальные технологии в медицине*. 2020;4(26):18-20. [Sufianov AA, Iakimov IuA, Gizatul'lin MR, et al. Experience of comprehensive training of neurosurgeons. *Virtual'nye tekhnologii v meditsine*. 2020;4(26):18-20. (In Russ.)]. doi: 10.46594/2687-0037_2020_4_1274.
11. Медведева Е.И., Александрова О.А., Крошилин С.В. Телемедицина в современных условиях: отношение социума и вектор развития.

- Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2022;15(3):200-222. [Medvedeva EI, Aleksandrova OA, Kroshilin SV. Telemedicine in modern conditions: the attitude of society and the vector of development. *Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz*. 2022;15(3):200-222. (In Russ.)]. DOI: 10.15838/esc.2022.3.81.11.
12. Дьякова А.О., Бессонов И.С. Телемедицинские технологии у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам по поводу острого инфаркта миокарда: обзор современных направлений. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(3):37-48. [Dyakova AO, Bessonov IS. Telemedicine technologies in patients undergoing percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction: a review of current trends. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):37-48. (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2023-39-3-37-48.
 13. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2023). [Интернет]. [Federal Law of November 21, 2011 N 323-FZ (as amended on July 24, 2023) "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation" (as amended and supplemented, entered into force on September 1, 2023). (In Russ.)].
 14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». [Интернет]. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 30, 2017 No. 965n "On approval of the procedure for organizing and providing medical care using telemedicine technologies." (In Russ.)]. Доступно по: <http://garant.ru> › Прайм › Документы ленты ПРАЙМ. Ссылка активна на 12.12.2023.
 15. Дьяченко В.Г., Кирик Ю.В. Персонализированная медицина и задачи высшей медицинской школы Дальнего Востока России по совершенствованию подготовки современного врача (обзор литературы). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020;2:79-87. [Dyachenko VG, Kirik YuV. Personalized medicine and the objectives of higher medical schools of the far east of Russia on improvement of training of modern doctor (literature review). *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2020;2:79-87. (In Russ.)]. doi: 10.35177/1994-5191-2020-2-78-86.
 16. Шестакова Е.А., Лазарева А.А., Мазурина Н.В., и др. Телемедицинские технологии в лечении ожирения как способ реализации междисциплинарного подхода. *Терапия*. 2023;(7):142-151. [Shestakova EA, Lazareva AA, Mazurina NV, et al. Telemedical technologies in the treatment of obesity as a way of interdisciplinary approach implementation. *Terapiya*. 2023;(7):142-151. (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2023.7.142-151.
 17. Кутергина Т.И., Андреева О.В., Туровникова Е.Ф., Клещевникова Т.М. Опыт применения телереабилитации после перенесенной инфекции COVID-19 на поликлиническом этапе в г. Тюмени. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;22.2(106):84-88. [Kutergina TI, Andreeva OV, Turovinina EF, Kleshchevnikova TM. Experience in the use of telerehabilitation after a COVID-19 infection at the polyclinic stage in Tyumen. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2021;22.2(106):84-88. (In Russ.)]. doi: 10.36361/1814-8999-2021-22-2-84-88.
 18. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, et al. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Jul;26(11):1166-1177. doi: 10.1177/2047487319832394.
 19. Малихин Ф.Т. Современные педагогические технологии в учебном процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней: изменения во время пандемии коронавируса. Медицинское образование в ситуации чрезвычайных социальных условий: от науки к практике (организационно-педагогический аспект). Сборник материалов междисциплинарной ONLINE научно-практической конференции. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2020:61-68. [Malykhin FT. Modern pedagogical technologies in the educational process of the Department of Propaeudics of Internal Medicine: changes during the coronavirus pandemic. *Meditsinskoe obrazovanie v situatsii chrezvychaynykh sotsial'nykh uslovii: ot nauki k praktike (organizatsionno-pedagogicheskii aspekt)*. (Conference proceedings) Sbornik materialov mezhdistsiplinarnoi ONLINE nauchno-prakticheskoi konferentsii. Stavropol: St. State Medical University Publishing House, 2020:61-68. (In Russ.)].
 20. Петреева А.С., Казарян И.Р. Телемедицина — новые возможности в здравоохранении. «Аспирант». Приложение к журналу «Вестник Забайкальского государственного университета». 2018;23(1):99-106. [Petreeva A, Kazaryan I. Telemedicine — new opportunities in healthcare. «Аспирант». *Prilozhenie k zhurnalu «Vestnik Zabaikal'skogo gosudarstvennogo universiteta»*. 2018;23(1):99-106. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_36526222_30932748.pdf
 21. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Голдобин В.В., и др. Перспективы применения портативного телемедицинского комплекса для оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с цереброваскулярной патологией. *Успехи геронтологии*. 2021;34(2):251-257. [Sayganov SA, Mazurov VI, Goldobin VV, et al. Portable telemedical complex usage perspectives for medical care of elderly and senile patients with cerebrovascular pathology. *Adv. geront.* 2021;34(2):251-257. (In Russ.)]. doi: 10.34922/AE.2021.34.2.010.
 22. Halpren-Ruder D, Chang AM, Hollander JE, Shah A. Quality Assurance in Telehealth: Adherence to Evidence-Based Indicators. *Telemed J E Health*. 2019 Jul;25(7):599-603. doi: 10.1089/tmj.2018.0149.
 23. Klimis H, Marschner S, Von Huben A, et al. Predictors of Smoking Cessation in a Lifestyle-Focused Text-Message Support Programme Delivered to People with Coronary Heart Disease: An Analysis From the Tobacco Exercise and Diet Messages (TEXTME) Randomised Clinical Trial. *Tob Use Insights*. 2020 Jan 28;13:1179173X20901486. doi: 10.1177/1179173X20901486.
 24. Лагутин М.Д., Чигирин В.П., Самофалов Д.А., и др. Анализ применения телемедицинских технологий в Российской Федерации в 2019–2022 годах. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2023;31(2):264-269. [Lagutin MD, Chigrina VP, Samofalov DA, et al. The analysis of application of telemedicine technologies in the Russian Federation in 2019–2022. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniiai Istor Med*. 2023;31(2):264-269. (In Russ.)]. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-2-264-269.
 25. Демина Н. В., Сабанова Л. В., Сабанова В. А. Видеоконференции и дистанционное обучение как основные виды телемедицинских услуг. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2019;(V2):1-6. [Demina NV, Sabanova LV, Sabanova VA. Videoconferencing and distance learning as the main types of telemedicine services. *Nauchno-metodicheskii elektronnyi zhurnal «Koncept»*. 2019;(V2):1-6. (In Russ.)]. Доступно по: <http://e-koncept.ru/2019/196014.htm>. Ссылка активна на 12.12.2023.
 26. Ваняева А.С. Технологии искусственного интеллекта в сфере медицины и отечественного здравоохранения: социологический аспект. *Общество: социология, психология, педагогика*. 2022;(6):70-75. [Vantyaeva AS. Artificial intelligence technologies in the field of medicine and domestic health: the sociological aspect. *Society: Sociology, Psychology, Pedagogics*. 2022;(6):70-75. (In Russ.)]. doi: 10.24158/spp.2022.6.8.
 27. Миронова О.Ю., Исаев Г.О., Бердышева М.В., Фомин В.В. Компьютерная томография в кардиологии: история и перспективы. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):818-821. [Mironova OYu, Isaev GO, Berdysheva MV, Fomin VV. Computed tomography in cardiology: history and perspectives. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):818-821. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.09.202377.
 28. Елфимов Д.А., Елфимова И.В., Долгова И.Г. и др. Применение информационных технологий в практическом здравоохранении. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019;20(1(97)):129-132. [Elfimov DA, Elfimova IV, Dolgova IG, et al. Application of information technologies in practical health care. *Medical science and education of Ural*. 2019;20(1(97)):129-132. (In Russ.)].
 29. Указ Президента Российской Федерации от 10.10.2019. [Интернет]. [Decree of the President of the Russian Federation dated October 10, 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <http://kremlin.ru/acts/bank/44731>. Ссылка активна на 12.12.2023.
 30. Погонцева Е. Эксперт спрогнозировал усложнение аккредитации при использовании ИИ для подготовки заданий. 02.11.2023. [Интернет]. [Pogontseva E. The expert predicted the complication of accreditation when using AI to prepare tasks. (In Russ.)]. Доступно по: <https://medvestnik.ru/content/news/Ekspert-sprognoziroval-uslojnenie-akkreditatsii-pri-ispolzovanii-II-dlya-podgotovki-zadaniy.html>. Ссылка активна на 12.12.2023.
 31. В Сеченовском Университете создают цифровые двойники кардиологических и онкологических заболеваний. [Интернет]. [Sechenov University is creating digital twins of cardiac and oncological diseases. (In Russ.)]. Доступно по: <https://minobrnauki.gov.ru/press-center/news/>

- [novosti-podvedomstvennykh-uchrezhdeniy/50272/](#). Ссылка активна на 12.12.2023.
32. Малехин Ф.Т. Симптоматология новой коронавирусной инфекции в остром периоде заболевания и постковидный синдром у студентов-медиков в период пандемии COVID-19. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022;10(33.1):38-43. [Malykhin FT. COVID-19 in medical students: acute phase clinical manifestations and post-COVID syndrome. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022; 10(33.1):38-43. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2311-1623-2022-33.1-38-43.
33. Морозов С.П., Владимирский А.В., Сименюра С.С. Качество первичных телемедицинских консультаций «пациент-врач» (по результатам тестирования телемедицинских сервисов). *Врач и информационные технологии*. 2020;(1):52-62. [Morozov SP, Vladzimirskiy AV, Simenyura SS. The quality of primary direct-to-consumer telemedicine consultations (by results of testing telemedicine services). *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2020;(1):52-62. (In Russ.)]. doi: 10.37690/1811-0193-2020-1-52-62.
34. Зингерман Б.В., Шкловский-Корди Н.Е., Воробьев А.И. О телемедицине «пациент – врач». *Врач и информационные технологии*. 2017;(1):61-79. [Zingerman BV, Shklovskii-Kordi NE, Vorobev AI. (2017). About telemedicine “Patient to Doctor”. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2017;(1):61-79. (In Russ.)]. Доступно по: <file:///d:/Users/user/Downloads/o-telemeditsine-patsient-vrach-1.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2023.
35. Shi Z, Mehrotra A, Gidengil CA, et al. Quality Of Care For Acute Respiratory Infections During Direct-To-Consumer Telemedicine Visits For Adults. *Health Aff (Millwood)*. 2018 Dec;37(12):2014-2023. doi: 10.1377/hlthaff.2018.05091.
36. Шадеркин И.А. Барьеры телемедицины и пути их преодоления. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2022;8(2):59-76. [Shaderkin IA. Telemedicine barriers and ways to overcome them. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health*. 2022;8(2):59-76. (In Russ.)]. doi: 10.29188/2712-9217-2022-8-2-59-76.
37. World Health Organization. Regulatory considerations on artificial intelligence for health. World Health Organization. 2023. [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/373421>.
38. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 — United States, January–February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 6;69(9):245–246. doi: 10.15585/mmwr.mm6909e1.
39. Malay DS. COVID-19, Pandemic, and Social Distancing. *J Foot Ankle Surg*. 2020 May-Jun;59(3):447–448. doi: 10.1053/j.jfas.2020.03.010.
40. World Federation of Occupational Therapists. WHO Academy’s COVID-19 mobile learning app is now available. Wfot.com. [Internet]. Published May 18, 2020. Available from: <https://wfot.org/covid-19-information-and-resources-for-occupational-therapists>
41. World Health Organization. Launch of the WHO Academy and the WHO Info mobile applications. Who.int. Published May 13, 2020. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/13-05-2020-launch-of-the-who-academy-and-the-who-info-mobile-applications>.
42. Scott V. Unacast. Social Distancing Scorecard. Unacast.com. [Internet]. Last updated December 13, 2022. Available from: <https://www.unacast.com/covid19/social-distancing-scoreboard>.
43. Morrison S. Like it or not, tech companies can use your phone location data to map social distancing: Is slowing the spread of coronavirus worth compromising your privacy? Vox.com. [Internet]. Published March 26, 2020. Available from: <https://www.vox.com/recode/2020/3/26/21192653/coronavirus-privacy-social-distancing-data-collection-unacast>.
44. Health Recovery Solutions. Health Recovery Solutions (HRS) launches COVID-Kit and COVID-Mobile to meet telehealth demand. Pnewswire.com. [Internet]. Published March 21, 2020. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/health-recovery-solutions-hrs-launches-covid-kit-and-covid-mobile-to-meet-telehealth-demand-301027782.html>.
45. Health Recovery Solutions. Comprehensive telehealth solutions for every patient. Healthrecovery.com. [Internet]. Published 2020. Available from: <https://www.healthrecovery.com/solutions>.
46. Peterson M. Apple Watch users can monitor their body's response to COVID-19, flu with Cardiogram app. Appleinsider.com. [Internet]. Published March 29, 2020. Available from: <https://appleinsider.com/articles/20/03/19/apple-watch-users-can-monitor-their-bodys-response-to-covid-19-flu-with-cardiogram-app>.
47. Burki T. Outbreak of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(3):292–293. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30076-1.
48. Sivan M, Halpin S, Hollingworth L, et al. Development of an integrated rehabilitation pathway for individuals recovering from COVID-19 in the community. *J Rehabil Med*. 2020;52(8):jrm00089. doi: 10.2340/16501977-2727.
49. Камынина Н.Н., Медведева Е.И. Рынок телемедицинских услуг в России. *Здоровье мегаполиса*. 2022;3(1):73–78. [Kamynina NN, Medvedeva EI. Telemedicine services in Russia. *City Healthcare*. (In Russ.)]. doi: 10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i1;73–78.
50. Суслов К. Минздрав выпустил рекомендации «по телемедицине». Насколько они выполнимы? Аналитические материалы Портала C-News. [Suslov K. The Ministry of Health has issued recommendations “on telemedicine”. How feasible are they? Analytical materials of the C-News Portal. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.cnews.ru/articles/2021-05-12/minzdrav-vypustil-rekomendatsii-po>. Ссылка активна на 12.12.2023.
51. Минздрав РФ отметил возросшую нагрузку на поликлиники РФ из-за COVID-19. Интерфакс. [The Ministry of Health of the Russian Federation noted the increased load on clinics in the Russian Federation due to COVID-19. Interfax. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.interfax.ru/russia/822481>. Ссылка активна на 12.12.2023.
52. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 году и задачах на 2021 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [On the results of the work of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020 and tasks for 2021. Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/642/original/MZRF_2021_All_08-04-2021-Preview.pdf?1619014721. Ссылка активна на 12.12.2023.
53. Miyawaki A, Tabuchi T, Ong MK, Tsugawa Y. Age and social disparities in the use of telemedicine during the COVID-19 pandemic in Japan: cross-sectional study. *J Med Internet Res*. 2021;23(7):e27982. doi: 10.2196/27982.
54. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report); 2022. [Internet]. Available from: <https://goldcopd.org/>.
55. Smith L. Telemedicine Improves Care Across. Johns Hopkins Medicine. 2021. 12. 15. [Internet]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/news/articles/2021/12/telemedicine-improves-care-across-johns-hopkins-medicine>
56. Endler M, Lavelanet A, Cleeve A, et al. Telemedicine for medical abortion: a systematic review. *BJOG*. 2019;126(9):1094–1102. doi: 10.1111/1471-0528.15684.
57. Gonzalez-Gerez JJ, Bernal-Utrera C, Anarte-Lazo E, et al. Therapeutic pulmonary telerehabilitation protocol for patients affected by COVID-19, confined to their homes: study protocol for a randomized controlled trial Therapeutic pulmonary telerehabilitation protocol for patients affected by COVID-19, confined to their homes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):588. doi: 10.1186/s13063-020-04494-w.
58. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 3 (01.11.2022). [Интернет]. [Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of Health of Russia. Version 3 (01.11.2022). (In Russ.)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358669/76f4d9e-5aebc059b3c9a26fb6e57e2951afc8aca/ [доступ от 12.12.2023].
59. Sondaal SF, Browne JL, Amoakoh-Coleman M, et al. Assessing the Effect of mHealth Interventions in Improving Maternal and Neonatal Care in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016 May 4;11(5):e0154664. doi: 10.1371/journal.pone.0154664.
60. UNFPA. Impact of the COVID-19 Pandemic on Family Planning and Ending Gender-Based Violence, Female Genital Mutilation and Child Marriage. 2020. [Internet]. Available from: https://www.unfpa.org/sites/default/files/resource-pdf/COVID-19_impact_brief_for_UNFPA_24_April_2020_1.pdf.
61. Гебель В., Лукис Р., Стрикер Й. COVID-19: последствия для психического здоровья и возможности применения электронных техноло-

- гий при оказании помощи. *Consortium Psychiatricum*. 2020;1(1): 3-7. [Gaebel W, Lukies R, Stricker J. COVID-19: consequences for mental health and the use of e-Mental health options. *Consortium Psychiatricum*. 2020;1(1): 3-7. (In Russ.)]. doi: [10.17650/2712-7672-2020-1-1-3-7](https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-1-3-7).
62. Zhou X, Snoswell CL, Harding LE, et al. The Role of Telehealth in Reducing the Mental Health Burden from COVID-19. *Telemed J E Health*. 2020 Apr;26(4):377-379. doi: 10.1089/tmj.2020.0068.
 63. Xiang YT, Yang Y, Li W, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):228-229. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30046-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30046-8).
 64. Liu S, Yang L, Zhang C, et al. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e17-e18. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30077-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30077-8).
 65. Wind TR, Rijkeboer M, Andersson G, Riper H. The COVID-19 pandemic: The 'black swan' for mental health care and a turning point for e-health. *Internet Interv*. 2020 Apr;20:100317. doi: 10.1016/j.invent.2020.100317.
 66. Xiao C. A Novel Approach of Consultation on 2019 Novel Coronavirus (COVID-19)-Related Psychological and Mental Problems: Structured Letter Therapy. *Psychiatry Investig*. 2020 Feb;17(2):175-176. doi: 10.30773/pi.2020.0047.
 67. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Coronavirus: Videosprechstunden unbegrenzt möglich [No limit to video consultation]. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.kbv.de/html/videosprech-stunde.php>
 68. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jun;7(6):547-560. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30168-1.
 69. AHIP. Health insurance providers respond to coronavirus (COVID-19). Ahip.org. [Internet]. Published Aug 27, 2021. Available from: <https://www.ahip.org/issues/coronavirus-covid-19>
 70. Galewitz P. Telemedicine surges, fueled by coronavirus fears and shift in payment rules. Physicianleaders.org. [Internet]. Published May 18, 2020. Available from: <https://www.physicianleaders.org/news/telemedicine-surges-fueled-by-coronavirus-fears-and-shift-in-payment-rules>.
 71. Noizet A. COVID-19: The rise and rise of telemedicine. Mobilehealthnews.com. [Internet]. Published May 27, 2020. Available from: <https://www.mobilehealthnews.com/news/europe/covid-19-rise-and-rise-telemedicine>.
 72. Harpaz J. 5 reasons why telehealth is here to stay (COVID-19 and beyond). Forbes.com. [Internet]. Published May 4, 2020. Available from: <https://www.forbes.com/sites/joeharpaz/2020/05/04/5-reasons-why-telehealth-here-to-stay-covid19/#5b8d472353fb>.
 73. Webster P. Virtual health care in the era of COVID-19. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1180-1181. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30818-7.
 74. Walgreens. Walgreens update on COVID-19 testing. Walgreens.com. [Internet]. Published March 22, 2020. Available from: <https://news.walgreens.com/covid-19/walgreens-update-on-covid-19-testing.htm>.
 75. COVID-19 Crisis: What is the Role of Telehealth? [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/353217162_COVID-19_Crisis_What_is_the_Role_of_Telehealth#fullTextFileContent
 76. CVS Health. CVS Health Announces COVID-19 Resources for Aetna Members: Diagnostic testing and telemedicine visits available with no co-pay. Prnewswire.com. [Internet]. Published March 6, 2020. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/cvs-health-announces-covid-19-resources-for-aetna-members-301018955.html>.
 77. COVID-19 Crisis: What is the Role of Telehealth? [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/353217162_COVID-19_Crisis_What_is_the_Role_of_Telehealth#fullTextFileContent.
 78. American Medical Association. Policy options for states to address COVID-19. Ama-assn.org. Published May 28, 2020. Available from: <https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/policy-options-states-address-covid-19>.
 79. American College of Physicians. COVID-19 State and Private Payer Policies. Aconline.org. Updated May 29, 2020. [Internet]. Available from: <https://www.acponline.org/practice-resources/covid-19-practice-management-resources/covid-19-state-and-private-payer-policies>.
 80. Primary Care Collaborative. Primary Care & COVID-19: Week 3 Survey. Primary care practices on their response to the COVID-19 crisis. Pcpcc.org. Published April 1, 2020. [Internet]. Available from: <https://thepcc.org/2020/04/01/primary-care-covid-19-week-3-survey>.
 81. Primary Care Collaborative. Primary Care & COVID-19: Week 4 Survey. Primary care practices on their response to the COVID-19 crisis. Pcpcc.org. [Internet]. <https://www.pcpcc.org/2020/04/08>
 82. Turner Lee N, Karsten J, Roberts J. Removing regulatory barriers to telehealth before and after COVID-19. Brookings.edu. Available from: <https://www.brookings.edu/articles/removing-regulatory-barriers-to-telehealth-before-and-after-covid-19/>. Published May 6, 2020.
 83. Reid V, Hurst T. 3 ways to ramp up telehealth to deal with Covid-19. Advisory.com. [Internet]. Published March 20, 2020. Available from: <https://www.advisory.com/blog/2020/03/telehealth-covid-19>.
 84. Velasques D, Mehrotra A. Ensuring the growth of telehealth during COVID-19 does not exacerbate disparities in care. Healthaffairs.org. Published May 8, 2020. [Internet]. Available from: <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlbg20200505.591306/full/>.



Нежелательные явления лекарственных средств среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Опыт использования инструмента Global Trigger Tool

© Мишинова С. А.¹, Колбин С. А.¹, Вербицкая Е. В.¹, Алексеева Н. П.^{1,2}, Гомон Ю. М.¹

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

² — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», математико-механический факультет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Global Trigger Tool — надёжный метод выявления нежелательных явлений, демонстрирующий положительную прогностическую ценность и значительную чувствительность в том числе среди пациентов с COVID-19.

Цель работы. Создание и применение адаптированного триггерного инструмента на основе Global Trigger Tool для выявления потенциальных нежелательных явлений среди госпитализированных пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19.

Материалы и методы. Исследование включало анализ литературы, анализ спонтанных сообщений в национальной базе Российской Федерации по показанию COVID-19 за период 2020–2022 гг. ($n=873$) и применение триггерного инструмента в одноцентровом ретроспективном исследовании ($n=329$). Статистическую обработку проводили методом диспропорциональности с определением коэффициента отношения шансов репортирования. Для выявления значимых эффектов воздействия ассоциаций лекарственных средств применяли симптомно-синдромальный метод, основанный на параметризации эффектов взаимодействия при помощи полиномов Жегалкина, для отбора наиболее значимых ассоциаций использовали точный критерий Фишера.

Результаты. Среди триггеров с частотой 10 и выше по уровню смертности ($\geq 80\%$) лидировали отёк лёгких, гипотензия, дыхательная недостаточность, что соответствует симптомам инфекции COVID-19. Диспропорционально высокая частота развития дыхательной недостаточности ассоциирована с применением фавипиравира. Лейкоцитоз ассоциирован с применением тофацитиниба, медикаментозное поражение печени — с применением тоцилизумаба.

Выводы. Выявленные потенциальные риски нежелательных реакций соответствуют современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: фармаконадзор; COVID-19; нежелательные реакции; сигнал; безопасность лекарственных средств; анализ диспропорциональности; количественные методы; лекарственные препараты; когортное исследование; ретроспективное исследование; Global Trigger Tool

Для цитирования: Мишинова С. А., Колбин С. А., Вербицкая Е. В., Алексеева Н. П., Гомон Ю. М. Нежелательные явления лекарственных средств среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Опыт использования инструмента Global Trigger Tool. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):30-44. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-30-44>. EDN: GXECQV

Поступила: 24.01.2024. В доработанном виде: 07.02.2024. Принята к печати: 15.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024

Adverse drug events among hospitalized COVID-19 patients. Experience with the Global Trigger Tool

© Sofya A. Mishinova¹, Aleksey S. Kolbin¹, Elena V. Verbitskaya¹, Nina P. Alekseeva^{1,2}, Yulia M. Gomon¹

¹ — First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian

² — St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. The Global Trigger Tool is a reliable method for detecting adverse events, demonstrating positive predictive value and significant sensitivity among patients with COVID-19.

The objective of this study was to develop and apply an adapted Global Trigger Tool to identify potential adverse events among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19.

Materials and methods. The study included a literature review, analysis of spontaneous reports $n=873$ in the national database of the Russian Federation for the COVID-19 indication for the period 2020–2022, and application of the trigger tool in a single-center retrospective study $n=329$. Statistical processing was performed by the method of disproportionality with the

determination of the odds ratio of reporting. The symptom-syndrome method based on parameterization of interaction effects using Zhegalkin polynomials was used to identify significant effects of drug associations; Fisher's exact test was used to select the most significant associations for occurrence.

Results. Among the triggers with a frequency of 10 or higher in terms of mortality rate ($\geq 80\%$), the leading ones were: pulmonary edema, hypotension, and respiratory failure, which is consistent with the COVID-19 clinical course of the disease. A disproportionately high incidence of respiratory failure was associated with favipiravir use. Leukocytosis associated with tofacitinib use and drug-induced liver damage associated with tocilizumab use.

Conclusions. The identified potential adverse events and their associated mortality risks among patients with moderate to severe COVID-19 allow for compliance with current clinical guidelines for the management of patients with COVID-19.

Keywords: pharmacovigilance; COVID-19; adverse drug reaction; signal; drug safety; disproportionality analysis; quantitative methods; drugs; cohort study; retrospective study; Global Trigger Tool

For citation: Mishinova SA, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Alekseeva NP, Gomom YM. Adverse drug events among hospitalized COVID-19 patients. Experience with the Global Trigger Tool. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):30-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-30-44>. EDN: GXECQV

Received: 24.01.2024. **Revision received:** 07.02.2024. **Accepted:** 15.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Нежелательные явления (НЯ) лекарственных средств (ЛС) — основная причина предотвратимого вреда, связанного с оказанием медицинской помощи. Ни один из существующих на данный момент методов текущей системы фармаконадзора, разработанной более 50 лет назад, не является универсальным и зачастую не применим к современным биотехнологическим ЛС.

Инструмент Global Trigger Tool (GTT), разработанный Институтом улучшения здравоохранения США (англ. Institute for Healthcare Improvement; IHI), используют для ретроспективного анализа медицинских записей, оценки и отслеживания частоты НЯ с течением времени. Триггеры — ключевые элементы, помогающие идентифицировать потенциальные НЯ [1]. Например, переливание крови — триггер кровотечения, связанного с установкой катетера или назначением антикоагулянта. GTT демонстрирует многообещающую надёжность [2], положительную прогностическую ценность 30,4% (95% ДИ: 13,3–47,6%), и значительную чувствительность по сравнению с методом спонтанной отчётности [3].

Пациент, находящийся в отделениях интенсивной терапии в тяжёлом состоянии, подвергается большому риску развития НЯ из-за седации и необходимости использования внутрисосудистых и/или дыхательных устройств [4]. К основным клинически значимым факторам риска НЯ у пациентов с COVID-19 относят длительность пребывания в стационаре, комбинированное противовирусное лечение [5]. Частота развития НЯ у пациентов с COVID-19, которую зафиксировали исследователи с помощью GTT, составила от 37,8 до 74,2% [6].

Цель работы / The objective of this study

Создание и применение адаптированного триггерного инструмента на основе GTT для выявления потенциальных НЯ среди госпитализированных пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19. Определение наличия связи между выявленными НЯ и риском смертельного исхода среди пациентов.

Материалы и методы / Materials and methods

Создание адаптированного триггерного инструмента на основе GTT включало анализ литературы в международных базах данных Medline, PubMed, ClinicalTrials.gov и Cochrane Library [7], анализ спонтанных сообщений ($n=873$) в национальной базе Российской Федерации (АИС РЗН) по показанию COVID-19 за период 2020–2022 гг. [8] и применение триггерного инструмента в одноцентровом ретроспективном исследовании [9], которое было одобрено локальным этическим комитетом при СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (выписка из протокола № 6 от 22.12.2020 г.). Подписание информированного согласия участников не требовалось: отбор карточек пациентов осуществлял местный координатор, с проведением рандомизации по дате выписки.

Адаптированный триггерный инструмент был дополнен небайесовским частотным количественным статистическим методом с определением коэффициента отношения шансов репортирования (англ. reporting odds ratio; ROR) для пар «интересуемое НЯ — интересуемое ЛС» [10, 11]. Для выявления ста-

статистически значимых эффектов воздействия ассоциаций ЛС применяли симптомно-синдромальный метод [12], основанный на параметризации эффектов взаимодействия с использованием полиномов Жегалкина, для отбора наиболее значимых для возникновения НЯ ассоциаций ЛС использовали точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В качестве НЯ рассматривали любой инцидент, причинивший вред с точки зрения пациента, требующий любого мониторинга или вмешательства, даже минимального. Алгоритм выявления потенциальных НР представлен на рисунке.

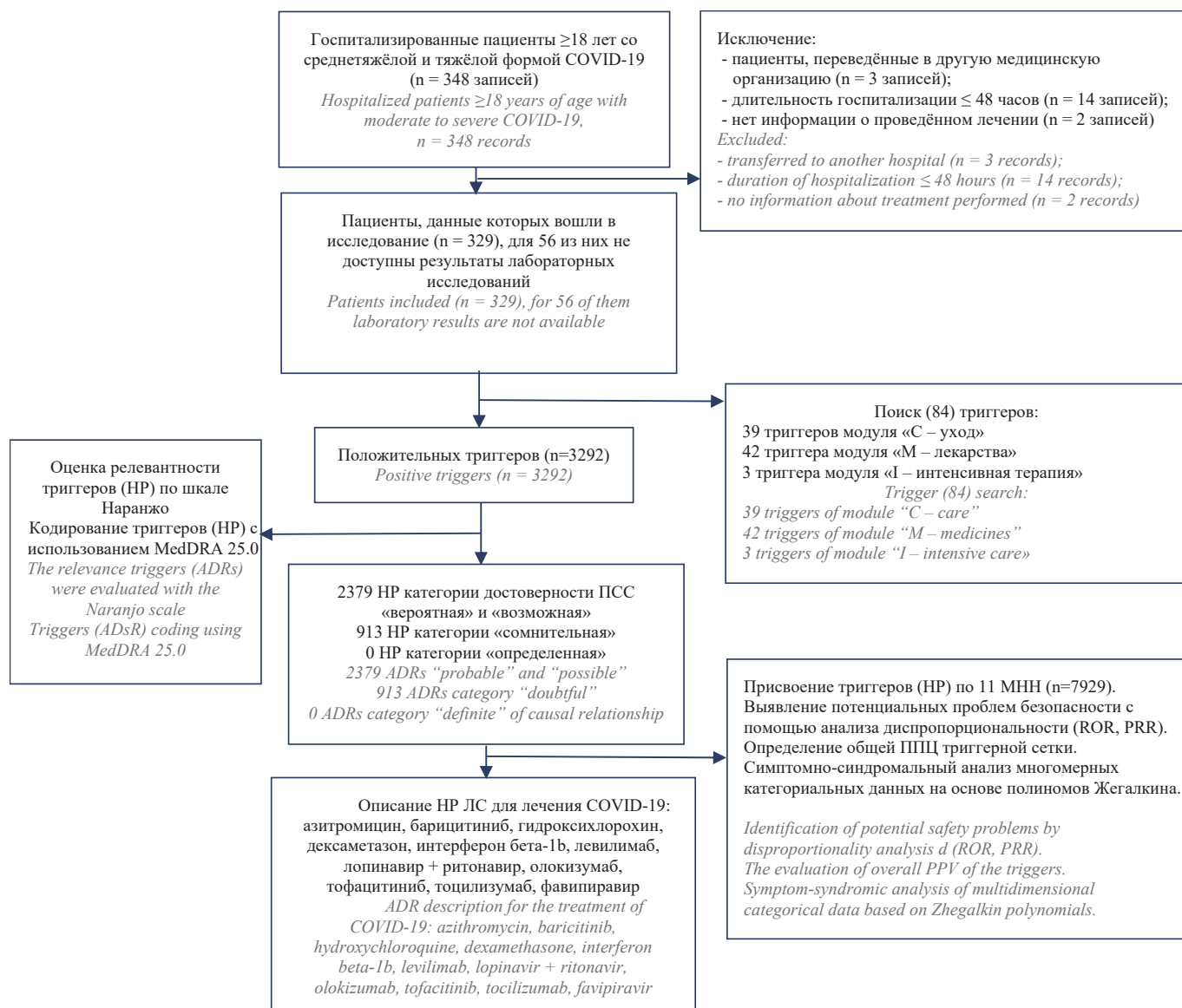


Рис. Алгоритм применения триггерного инструмента среди пациентов с COVID-19

Fig. Algorithm for use of the trigger tool among patients with COVID-19

Примечания: НР — нежелательная реакция; ПСС — причинно-следственная связь; ППЦ — положительная прогностическая ценность; MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; ROR — коэффициент отношения шансов репортирования (reporting odds ratio); PRR — коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio).

Notes: ADR — adverse drug reaction; PPV — positive predictive value; MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; ROR — reporting odds ratio; PRR — proportional reporting ratio.

На основании анализа 329 историй болезни было выявлено 3292 положительных триггера, общий по-

ложительный прогностический потенциал данного инструмента был равен 72% (см. табл. 1).

Таблица 1

Распределение триггеров ($n=3292$) среди пациентов ($n=329$) с COVID 19
по основным системно-органным классам MedDRA

Table 1

Distribution of triggers ($n=3,292$) among patients ($n=329$) with COVID-19 by main System Organ Class MedDRA

Системно-органные классы по MedDRA System organ classes according to MedDRA	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 Trigger as a lower-level term according to MedDRA	Модуль GTT GTT module	Положительный триггер N=3292 Positive trigger	Связь возможная или вероятная N=2379 Possible or probable connection	Связь сомнительная N=913 Doubtful	ППЦ (%) PPV (%)	Умерли N=178 Died	Выписаны N=151 Discharged	Смертность (%) Mortality (%)
Лабораторные и инструментальные данные Investigations	Повышение уровня молочной кислоты в крови $\geq 2,2$ ммоль/л								
	Высокий уровень мочевины в крови ≥ 16 ммоль/л								
	Пониженное содержание эритроцитов $\leq 3,80 \cdot 10^{12}/л$								
	Повышение уровня аланинаминотрансферазы ≥ 80 Ед./л								
	Отклонение от нормы соотношения АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса $> 1,75$)								
	Повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке ≥ 200 Ед./л								
	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы ≥ 100 Ед./л								
	Низкий уровень гемоглобина ≤ 100 г/л среди пациентов без анемии в анамнезе	С	51	28	23	55	20	8	71
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме ≥ 500 мс	М	18	15	3	83	12	3	80
	Увеличение АЧТВ > 100 секунд	М	15	11	4	73	11	0	100
	Повышенное международное нормализованное отношение МНО > 6	М	4	3	1	75	2	1	67
Травмы, интоксикации и осложнения процедур Injury, poisoning and procedural complications	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренное инструкцией	М	306	306	0	100	165	141	54
	Неэффективность при применении по неутвержденному показанию [умерли РНК+ и получали азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, тофацитиниб, тоцилизумаб, интерферон бета-1b]	М	92	90	2	98	89	1	99
	Неправильный путь введения [тоцилизумаб]	М	7	7	0	100	0	7	0

Системно-органные классы по MedDRA <i>System organ classes according to MedDRA</i>	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 <i>Trigger as a lower-level term according to MedDRA</i>	Модуль GTT <i>GTT module</i>	Положительный триггер N=3292 <i>Positive trigger</i>	Связь возможная или вероятная N=2379 <i>Possible or probable connection</i>	Связь сомнительная N=913 <i>Doubtful</i>	ППЦ (%) <i>PPV (%)</i>	Умерли N=178 <i>Died</i>	Выписаны N=151 <i>Discharged</i>	Смертность (%) <i>Mortality (%)</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Blood and lymphatic system disorders</i>	Лейкоцитоз $\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$	C	208	148	60	71	81	67	55
	Лимфопения $\leq 1 \cdot 10^9/\text{л}$	C	230	101	129	44	57	44	56
	Тромбоцитопения $\leq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ (кроме пациентов на химиотерапии)	M	68	49	19	72	41	8	84
	Тромбоцитоз $> 400 \cdot 10^9/\text{л}$	C	54	45	9	83	10	35	22
	Лейкопения $\leq 4 \cdot 10^9/\text{л}$	C	60	17	43	28	11	6	65
	Нейтропения $\leq 2 \cdot 10^9/\text{л}$	M	30	13	17	43	9	4	69
	Недостаточность костного мозга: апластическая анемия, эритроциты $\leq 3,80 \cdot 10E^{12}/\text{л}$, лейкоцитов и тромбоцитов	M	22	11	11	50	10	1	91
	Лимфоцитоз $\geq 3,20 \cdot 10E^9/\text{л}$	C	12	9	3	75	2	7	22
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Отек лёгких	C	90	88	2	98	88	0	100
	Дыхательная недостаточность	C	73	62	11	85	62	0	100
	Лёгочная эмболия	C	31	30	1	97	30	0	100
	Острый респираторный дистресс-синдром	C	17	17	0	100	15	2	88
	Бронхоспазм	C	5	4	1	80	0	4	0
Инфекции и инвазии <i>Infections and infestations</i>	Бактериальная инфекция	I	297	102	195	34	59	43	58
	Внутрибольничная инфекция	I	65	57	8	88	46	11	81
	Сепсис	I	11	11	0	100	11	0	100
Нарушения метаболизма и питания <i>Metabolic and nutritional disorders</i>	Гипергликемия: $\geq 11,1$ ммоль/л среди пациентов без СД в анамнезе случайное определение в венозной плазме	M	75	61	14	81	45	16	74
	Гиперкреатинемия: ≥ 177 мкмоль/л	M	50	29	21	58	25	4	86
	Гиперамилаземия превышающая верхнюю границу нормы в три раза, ≥ 330 Ед./л	C	19	18	1	95	18	0	100
	Гипоальбуминемия	C	22	17	5	77	7	10	41
	Гипогликемия: глюкоза < 50 мг/дл (2,778 ммоль/л) среди пациентов без СД в анамнезе случайное определение в венозной плазме	M	17	15	2	88	12	3	80
	Ненамеренное снижение массы тела	M	3	3	0	100	3	0	100
	Гипокалиемия $> 6,5$ ммоль/л	M	5	2	3	40	2	0	100

Системно-органные классы по MedDRA System organ classes according to MedDRA	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 Trigger as a lower-level term according to MedDRA	Модуль GTT GTT module	Положительный триггер N=3292 Positive trigger	Связь возможная или вероятная N=2379 Possible or probable connection	Связь сомнительная N=913 Doubtful	ППЦ (%) PPV (%)	Умерли N=178 Died	Выписаны N=151 Discharged	Смертность (%) Mortality (%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Renal and urinary tract disorders	Лейкоцитурия	С	74	56	18	76	37	19	66
	Гликозурия	М	66	50	16	76	31	19	62
	Острая задержка мочи	М	6	3	3	50	1	2	33
	Макрогематурия	М	3	2	1	67	2	0	100
Нарушения со стороны сосудов Vascular disorders	Гипотензия, неуточненная	М	78	73	5	94	73	0	100
	Тромбоз	С	13	11	2	85	7	4	64
	Гематома мягких тканей	С	7	7	0	100	1	6	14
	Носовое кровотечение	М	4	4	0	100	4	0	100
	Артериальная гипертензия	С	3	3	0	100	1	2	33
	Острое нарушение мозгового кровообращения	С	3	3	0	100	3	0	100
	Фибрилляция предсердий	С	60	48	12	80	41	7	85
	Синусовая брадикардия	С	25	22	3	88	5	17	23
	Инфаркт миокарда	С	7	7	0	100	7	0	100
	Внутрижелудочковая блокада	С	9	4	5	44	1	3	25
	Синусовая тахикардия: ЧСС ≥ 100	С	6	4	2	67	2	2	50
	Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	С	8	3	5	38	2	1	67
	Трепетание предсердий	С	3	3	0	100	3	0	100
	Полная блокада правой ножки пучка Гиса	С	2	2	0	100	2	0	100
	Токсическая кардиомиопатия	С	2	2	0	100	2	0	100
	АВ-блокада второй степени	С	1	1	0	100	1	0	100
	Стенокардия	С	1	1	0	100	1	0	100
Хирургические и медицинские процедуры Surgical and medical procedures	Переливание препаратов крови и крови	С	35	29	6	83	22	7	76
	Остановка кровотечения	С	20	16	4	80	11	5	69
	Отмена лечения медицинским работником	М	21	11	10	52	4	7	36
	Терапия для нейтрализации антикоагулянта менадиона натрия бисульфит	М	13	11	2	85	10	1	91
	Терапия инсулином у пациента без сахарного диабета в анамнезе	М	19	11	8	58	9	2	82
	Ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети бедра	С	1	1	0	100	1	0	100

Системно-органные классы по MedDRA <i>System organ classes according to MedDRA</i>	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 <i>Trigger as a lower-level term according to MedDRA</i>	Модуль GTT <i>GTT module</i>	Положительный триггер N=3292 <i>Positive trigger</i>	Связь возможная или вероятная N=2379 <i>Possible or probable connection</i>	Связь сомнительная N=913 <i>Doubtful</i>	ППЦ (%) <i>PPV (%)</i>	Умерли N=178 <i>Died</i>	Выписаны N=151 <i>Discharged</i>	Смертность (%) <i>Mortality (%)</i>
Нарушения со стороны нервной системы <i>Nervous system disorders</i>	Отёк головного мозга	С	46	45	1	98	45	0	100
	Психомоторное возбуждение	М	25	22	3	88	14	8	64
	Головная боль	М	3	3	0	100	0	3	0
	Головокружение	М	3	3	0	100	1	2	33
Желудочно-кишечные нарушения <i>Gastrointestinal disorders</i>	Антибиотик-ассоциированная диарея	М	28	23	5	82	8	15	35
	Тошнота [домперидон, метоклопрамид]	М	21	18	3	86	12	6	67
	Запор	М	8	8	0	100	6	2	75
	Абдоминальный дискомфорт [дротаверин, папаверина гидрохлорид]	С	8	7	1	88	3	4	43
	Диарея	М	8	7	1	88	3	4	43
	Желудочно-кишечное кровотечение	М	7	5	2	71	3	2	60
	Асцит	С	3	1	2	33	1	0	100
Общие нарушения и реакции в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i>	Прогрессирование заболевания: отрицательная динамика на КТ и РГ	С	26	24	2	92	14	10	58
	Гипотермия: ≤ 36	М	16	14	2	88	12	2	86
	Полиорганная недостаточность	С	2	2	0	100	2	0	100
Нарушения со стороны иммунной системы <i>Immune system disorders</i>	Аллергия	М	11	11	0	100	6	5	55
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей <i>Hepatobiliary disorders</i>	Медикаментозное поражение печени	М	14	10	4	71	3	7	30
	Билирубинемия общий билирубин ≥120 мкмоль/л	М	3	1	2	33	1	0	100
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Декубитальная язва	С	8	8	0	100	8	0	100

Системно-органные классы по MedDRA System organ classes according to MedDRA	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 Trigger as a lower-level term according to MedDRA	Модуль GTT GTT module	Положительный триггер N=3292 Positive trigger	Связь возможная или вероятная N=2379 Possible or probable connection	Связь сомнительная N=913 Doubtful	ППЦ (%) PPV (%)	Умерли N=178 Died	Выписаны N=151 Discharged	Смертность (%) Mortality (%)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани Musculoskeletal and connective tissue disorders	Артралгия	М	1	1	0	100	0	1	0
	Миалгия	М	1	1	0	100	0	1	0

Примечания: PPV — положительная прогностическая ценность; С — модуль «уход»; М — модуль «лекарства»; I — модуль «интенсивная терапия».
Note: PPV — positive predictive value; C — module «care»; M — module «medicines»; I — module «intensive care»; MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs.

Как показано в табл. 1, из 2379 триггеров с возможной и вероятной причинно-следственной связью наиболее частыми были: изменение лабораторных и инструментальных показателей (465, 20%); травмы, интоксикации и осложнения процедур (403, 17%), из которых 306 случаев применения ЛС по неутверждённым показаниям; нарушения со стороны крови и лимфатической системы (393, 16%) в том числе лейкоцитоз и лимфопения.

С помощью t-критерия для двух независимых выборок подтвердили влияние патогенетического и этиотропного (противовирусного) лечения на количество обнаруженных триггеров (табл. 2). Среднее количество положительных триггеров на одного пациента в выборке получающих этиотропную и патогенетическую терапию COVID-19 ($n=316$) — составило 10 ± 6 , в выборке без патогенетического и этиотропного (противовирусного) лечения ($n=13$) 6 ± 4 триггеров, $t=3,84$; [$p=0,002$; 95% ДИ 6,736–1,913]. Была обнаружена статистическая значимость между средним количеством триггеров среди пациентов, получающих только 1 ЛС, и пациентов, получающих в качестве патогенетической и этиотропной терапии сочетание трёх и более ЛС 8 ± 3 и 11 ± 5 соответственно ($t=3,5$; $p<0,01$).

Среднее количество триггеров на одного умершего «пролеченного» пациента было больше, чем

среднее количество триггеров на одного выжившего «пролеченного» пациента и равно 13 ± 6 против 7 ± 3 , полученное эмпирическое значение $t=11,1$ находилось в зоне значимости $p<0,01$ и косвенно подтверждало, что количество триггеров коррелирует со смертностью. Как видно из табл. 2, пребывание пациента в ОРИТ влияло на количество выявленных триггеров ($t=9,8$; $p<0,01$), а длительность госпитализации не влияло ($t=1,6$; $p>0,05$).

Для обнаружения потенциальных проблем безопасности рассматриваемых ЛС патогенетической и этиотропной терапии COVID-19 каждый положительный триггер был присвоен конкретному ЛС в листе назначений конкретного пациента. Из 7929 потенциальных триггеров 5328 расценены как имевшие возможную или вероятную причинно-следственную связь с назначением конкретного ЛС. Максимальный удельный вес показал дексаметазон — 1651 потенциальных НР на 230 пациентов, на втором месте гидроксихлорохин — 886 потенциальных НР на 118 назначений, на третьем месте азитромицин — 882 потенциальных НР на 121 назначений, далее фавипиравир — 611, лопинавир+ритонавир — 410, интерферон бета-1b — 367, левилимаб — 280, тофацитиниб — 184, тоцилизумаб — 53, барицитиниб — 4, олокизумаб — 0 НР.

Таблица 2

Патогенетическая и этиотропная терапия COVID-19 как фактор риска нежелательных реакций

Table 2

Pathogenetic and etiotropic therapy COVID-19 as a risk factor for pharmacotherapy safety issues

Лечение <i>Treatment</i>	Исход <i>Outcome</i>	Количество пациентов, N=329			Количество положительных триггеров всех категорий ПСС, N= 3292 <i>Number of positive triggers of all categories of causality</i>
		Всего <i>Total</i>	Есть результаты лабораторных исследований, n= 274 <i>Lab results are available</i>	Нет результатов лабораторных исследований, n= 55 <i>Lab results are not available</i>	
Не получали этиотропную и патогенетическую терапию COVID-19 <i>Did not receive etiotropic and pathogenetic therapy COVID-19</i>	Всего <i>Total</i>	13	9	4	76
	Умерли <i>Dead</i>	7	4	3	45
	Выписаны <i>Discharged</i>	6	5	1	31
Получали этиотропную и патогенетическую терапию COVID-19 <i>Received etiotropic and pathogenetic therapy COVID-19</i>	Всего <i>Total</i>	316	264	51	3216
	Умерли <i>Dead</i>	171	136	34	2216
	Выписаны <i>Discharged</i>	145	128	17	1000
Пребывание в ОРИТ <i>Stay in the intensive care unit</i>	Всего <i>Total</i>	205	162	43	2481
	Умерли <i>Dead</i>	148	117	31	2015
	Выписаны <i>Discharged</i>	57	45	12	466
Не были в ОРИТ <i>Not hospitalized in the intensive care unit</i>	Всего <i>Total</i>	124	112	12	809
	Умерли <i>Dead</i>	30	23	7	244
	Выписаны <i>Discharged</i>	94	88	6	565
<10 дней госпитализации <10 days of hospitalization	Всего <i>Total</i>	110	91	20	1179
	Умерли <i>Dead</i>	91	73	18	1088
	Выписаны <i>Discharged</i>	19	17	2	91

Лечение <i>Treatment</i>	Исход <i>Outcome</i>	Количество пациентов, N=329			Количество положительных триггеров всех категорий ПСС, N= 3292 <i>Number of positive triggers of all categories of causality</i>
		Всего <i>Total</i>	Есть результаты лабораторных исследований, n= 274 <i>Lab results are available</i>	Нет результатов лабораторных исследований, n= 55 <i>Lab results are not available</i>	
≥10 дней госпитализации ≥10 days of hospitalization	Всего <i>Total</i>	219	183	36	2111
	Умерли <i>Dead</i>	88	68	20	1171
	Выписаны <i>Discharged</i>	131	116	15	940
≥3 МНН ≥3 INNs	Всего <i>Total</i>	149	124	25	1672
	Умерли <i>Dead</i>	84	69	15	1187
	Выписаны <i>Discharged</i>	65	55	10	485
2 МНН 2 INNs	Всего <i>Total</i>	113	96	17	1104
	Умерли <i>Dead</i>	65	50	15	787
	Выписаны <i>Discharged</i>	48	46	2	317
1 МНН 1 INNs	Всего <i>Total</i>	54	44	10	438
	Умерли <i>Dead</i>	22	17	5	240
	Выписаны <i>Discharged</i>	32	27	5	198
Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; ПСС — причинно-следственная связь. Notes: INN — international nonproprietary name; PSS — causal relationship.					

Среди клинических проявлений потенциальных НР лидировали изменения лабораторных и инструментальных показателей (1077 НР, 20% от общего числа выявленных НР), нарушения со стороны крови и лимфатической системы (841 НР, 16%) и нарушения со стороны дыхательной

системы, органов грудной клетки и средостения (474 НР, 9%).

Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности статистическим методом анализа диспропорциональности среди пациентов с COVID-19 представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности количественным методом у пациентов с COVID-19 по данным ретроспективного когортного исследования

Table 3

Results of detection of potential safety signals by quantitative method among patients with COVID-19 based on data from a retrospective cohort study

МНН INN	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA Trigger as a lower-level term according to MedDRA	a	b	c	d	χ^2	p	ROR	ROR (-)	ROR (+)
ТОФА	Лейкоцитоз	20	164	313	4832	6,153	0,013	1,883	1,167	3,037
ТОЦИ	Медикаментозное поражение печени	2	51	20	5256	7,609	0,006	10,306	2,347	45,251
ФАВИ	Дыхательная недостаточность	35	577	108	4609	24,396	0,000	2,589	1,751	3,827

Примечания: ТОФА — тофацитиниб; ТОЦИ — тоцилизумаб; ФАВИ — фавипиравир; a — число пар «интересуемая нежелательная реакция — подозреваемый лекарственный препарат»; b — число пар «другие нежелательные реакции — подозреваемый лекарственный препарат»; c — число пар «интересуемая нежелательная реакция — другие лекарственные препараты»; d — число пар «другие нежелательные реакции — другие лекарственные препараты»; χ^2 — значение критерия χ^2 Пирсона; p — уровень значимости; ROR — коэффициент отношения шансов репортирования (odds ratio of reporting); ROR (—) — нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ); ROR (+) — верхняя граница 95% ДИ.
Notes: TOFA — tofacitinib; TOCI — tocilizumab; FAVI — favipiravir; a is the number of pairs “the adverse reaction of interest — the suspected drug”; b — number of pairs “other adverse reactions — suspected drug”; c — the number of pairs “the adverse reaction of interest — other drugs”; d — number of pairs “other adverse reactions — other drugs”; χ^2 — Pearson’s χ^2 test value; p — p-value; ROR — odds ratio of reporting; ROR (—) — lower limit of the 95% confidence interval (CI); ROR (+) — the upper limit of the 95% CI.

Критериям статистических сигналов безопасности соответствовали 527 пар «интересуемая НР — подозреваемый ЛС». Обращает на себя внимание сравнительно высокая частота таких НР, как дыхательная недостаточность [ROR=2,59; 95% ДИ: 1,75–3,82], ассоциированная с применением фавипиравира; лейкоцитоз [ROR=1,88; 95% ДИ: 1,17–3,03], ассоциированный с применением тофацитиниба, и медикаментозное поражение печени [ROR=10,30; 95% ДИ: 2,35–45,25] при приёме тоцилизумаба (табл. 4).

Рассматриваемые противовирусные ЛС по-разному влияли на уровень смертности среди пациентов низкого и высокого риска неблагоприятного исхода (табл. 4).

Как видно из табл. 4, высокий уровень смертности был характерен для МНН: азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, фавипиравир, интерферон бета-1b. Напротив, применение барицитиниба, олокизумаба, тоцилизумаба, левилимаба, тофацитиниба имеет положительное влияние.

Важно уточнить, что в качестве терапии COVID-19 пациенты получали различные комбинации из 11 рассмотренных МНН, в среднем по 2±1,

что затрудняет выделение подгрупп пациентов для контроля клинической безопасности проводимой терапии COVID-19 традиционным методом. Использование параметризации ассоциаций МНН полиномами Жегалкина позволило организовать поиск наиболее значимо влияющих на смертность сочетаний ЛС, в том числе ассоциированных с показателем смертности, превышающим 80% (табл. 5.)

Включение в терапию одного из ЛС (олокизумаб, барицитиниб, тоцилизумаб) было связано со снижением риска отёка лёгкого ($p=0,037$) и повышением риска антибиотик-ассоциированной диареи ($p=0,001$). Применение наиболее часто используемой пары фавипиравир в комбинации с дексаметазоном было связано с статистически значимым повышением уровня тромбоцитов ($p=0,002$), креатинфосфокиназы ($p<0,001$), частоты возникновения внутрижелудочковой блокады ($p=0,006$), лейкоцитурии ($p=0,011$) и гипотермии ($p=0,034$). Назначение тройной схемы фавипиравир+левилимаб+дексаметазон приводило к статистически значимому снижению уровня глюкозы ($p=0,004$) и альбумина ($p=0,024$) и, наоборот, повышению уровня аланинаминотрансферазы ($p=0,017$) и тромбоцитов ($p=0,002$).

Таблица 4

Смертность в группах риска

Table 4

Mortality in risk groups

МНН	Общая смертность (%)		Смертность в группе низкого риска (%)		Смертность в группе высокого риска* (%)	
	Без лечения	С лечением	Без лечения	С лечением	Без лечения	С лечением
Азитромицин	51,4	58,7	39,2	52	85,5	90,5
Барицитиниб	54,6	0	44,8	0	-	-
Гидроксихлорохин	56,4	50	45,1	43	86,2	88,9
Дексаметазон	54,5	53,9	45	43,9	94,7	84,2
Левелимаб	54,8	50	45,6	36,1	87,1	85,7
Лопинавир+ритонавир	51,9	63,5	41,2	57,1	87,1	85,7
Олокизумаб	54,3	0	-	-	88	0
Тофацитиниб	56,1	32,1	46,3	22,7	88,6	66,7
Фавипиравир	50,4	63,7	43,1	48,3	83,7	90,9
Тоцилизумаб	55,3	0	45,3	0	88	0
Интерферон бета-1b	52	64,3	41,4	58,1	87,3	84,6

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; * — новообразования (C00 — D48), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушениями обмена веществ (E00 — E90), болезни нервной системы (G00 — G99), болезни системы кровообращения (I00 — I99), болезни органов дыхания (J00 — J99), комбинация ≥ 3 хронических заболеваний, возрасте ≥ 65 лет, госпитализация в ОРИТ.

Notes: INN — international nonproprietary name; * — neoplasms (C00 — D48), diseases of the endocrine system, nutritional disorders and metabolic disorders (E00 — E90), diseases of the nervous system (G00 — G99), diseases of the circulatory system (I00 — I99), diseases of the respiratory system (J00 — J99), combination of ≥ 3 chronic diseases, age ≥ 65 years, hospitalization in the ICU.

Таблица 5

Приращение триггеров с высокой смертностью при действии сочетания трёх лекарственных средств

Table 5

The increment of triggers with high mortality during the action of a combination of three drugs

Триггеры	Количество положительных триггеров	d. plus	Ассоциация	p. plus
Отек лёгких	88	39,441	Фавипиравир без дексаметазона и без тофацитиниба	0,041
Гипотензия	73	31,073	Азитромицин+фавипиравир без гидроксихлорохина	0,018
Уровень мочевины в крови ≥ 16 ммоль/л	65	21,678	Сочетание левелимаба с фавипиравиром без тофацитиниба	<0,0001
Отклонение от нормы соотношения АСТ/АЛТ	51	44,154	Гидроксихлорохин в сочетании с фавипиравиром без левелимаба	0,022
Отек головного мозга	45	20,272	Фавипиравир без тофацитиниба и левелимаба	0,003
Повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке ≥ 200 Ед./л	42	54,647	Гидроксихлорохин+ фавипиравир	0,044

Триггеры	Количество положительных триггеров	d. plus	Ассоциация	p. plus
Лёгочная эмболия	30	52,323	Тофацитиниб+фавипиравир без левелимаба	0,041
Гиперкреатинемия ≥ 177 мкмоль/л	29	92,620	Гидроксихлорохин+интерферон бета-16 без лопинавир+ритонавира	0,006
Гиперамилаземия ≥ 330 Ед./л	18	17,785	Азитромицин+дексаметазон без фавипиравира	0,014
Гипогликемия <50 мг/дл	15	44,796	Гидроксихлорохин+интерферон бета-16 без азитромицина	0,018
Удлинение интервала QT ≥ 500 мс	15	38,509	Фавипиравир без дексаметазона и без левелимаба	0,029
Гипотермия	14	22,078	Азитромицин +гидроксихлорохин+дексаметазон	0,005
Недостаточность костного мозга	11	66,077	Тофацитиниб+Фавипиравир без левелаба	0,003
Терапия для нейтрализации антикоагулянта	11	62,023	Гидроксихлорохин+интерферон бета-16 без азитромицина	$<0,0001$
Увеличение АЧТВ >100 секунд	11	27,708	Дексаметазон+интерферон бета-16 без азитромицина	$<0,0001$
		26,117	Дексаметазон+лопинавир+ритонавир без азитромицина	$<0,0001$

Примечания: d. plus — положительная разность между процентом триггеров при наличии указанной ассоциации МНН и без нее; p. plus — значимость отклонения от нуля этой разности.

Notes: d. plus — the positive difference between the percentage of triggers with and without the specified INN association; p. plus — the significance of the deviation from zero of this difference.

Заключение / Conclusion

Выявление факторов риска НР представляет практический интерес в отношении прогнозирования их развития в реальной клинической практике [5]. К подтверждённым клинически значимым факторам, увеличивающим риск НР у пациентов с COVID-19, отнесены наличие этиотропной и патогенетической терапии, особенно комбинированной в количестве 3 и более ЛС, пребывание пациента в ОРИТ.

Лидеры по числу спонтанных сообщений в АИС РЗН «нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей» в данном исследовании встречались редко ($n=11$), как и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта ($n=69$).

Среди триггеров, встречавшихся с частотой 10 и выше, по уровню смертности ($\geq 80\%$) лидировали: отёк лёгких, гипотензия, дыхательная недостаточность, что соответствует представлениям о кли-

ническом течении заболевания COVID-19. Диспропорционально высокая частота развития дыхательной недостаточности, ассоциирована с применением фавипиравира. Лейкоцитоз был ассоциирован с применением тофацитиниба, а медикаментозное поражение печени — с применением тоцилизумаба.

Выявленные с помощью адаптированного триггерного инструмента потенциальные НР и связанные с ними риски смертельного исхода среди пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19 позволяют заключить неудовлетворительный уровень безопасности, характерный для МНН: азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир, фавипиравир, интерферон бета-1b. Напротив, применение барицитиниба, олокизумаба, тоцилизумаба, левелимаба, тофацитиниба имеет положительное влияние на частоту значимых потенциальных НР и исход госпитализации, что соответствует современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Мишинова С. А.* — концепция исследования, написание текста рукописи; *Колбин А. С.* — концепция исследования, редактирование текста рукописи; *Вербицкая Е. В.* — статистический анализ данных; *Алексеева Н. П.* — симптомно-синдромальный анализ многомерных категориальных данных на основе полиномов Жегалкина; *Гомон Ю. М.* — концепция ретроспективного исследования, местная координация на базе исследовательского центра.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено на заседании локального независимого этического комитета при СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», протокол заседания № 6, 22.12.2020 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишинова Софья Андреевна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>

РИНЦ SPIN-код: 3719–8737

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

РИНЦ SPIN-код: 7966–0845

Вербицкая Елена Владимировна — к. б. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

РИНЦ SPIN-код: 4701–8118

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Mishinova SA* — study concept, manuscript writing; *Kolbin AS* — study concept, manuscript editing; *Verbitskaya EV* — statistical analysis of data; *Alexeeva NP* — Symptom-syndromal analysis of multivariate categorical data based on Zhegalkin polynomials; *Gomon JM* — retrospective study concept, local coordination on the basis of the research center.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

Ethics approval

The Bioethics Committee at the Local Independent Ethics Committee at St. George's City Hospital of St. George the Great Martyr, Minutes of Meeting No. 6, 22.12.2020.

ABOUT THE AUTHORS

Sofya A. Mishinova — Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>

RSCI SPIN code: 3719–8737

Aleksey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

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

RSCI SPIN code: 7966–0845

Elena V. Verbitskaya — PhD, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

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

RSCI SPIN code: 4701–8118

Алексеева Нина Петровна — к. ф.-м. н., доцент, Санкт-Петербургский Государственный Университет, математико-механический факультет, Российская Федерация, Санкт-Петербург

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8837-6739>

РИНЦ SPIN-код: 2478–2746

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

РИНЦ SPIN-код: 1839–9558

Nina P. Alexeyeva — PhD, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, St. Petersburg State University, Faculty of Mathematics and Mechanics, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8837-6739>

RSCI SPIN code: 2478–2746

Yulia M. Gomon — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

RSCI SPIN code: 1839–9558

Список литературы / References

- Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2009. (Available on www.IHI.org).
- Sharek PJ. The Emergence of the Trigger Tool as the Premier Measurement Strategy for Patient Safety. *AHRQ WebM&M*. 2012;2012(5):120.
- Naessens JM, Campbell CR, Huddleston JM, et al. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods. *Int J Qual Health Care*. 2009 Aug;21(4):301-7. doi: 10.1093/intqhc/mzp027.
- Dillner P, Eggenschwiler LC, Rutjes AWS, et al. Incidence and characteristics of adverse events in paediatric inpatient care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Qual Saf*. 2023 Mar;32(3):133-149. doi: 10.1136/bmjqs-2022-015298.
- Крюков А.В., Жирякова А.С., Шевчук Ю.В., и др. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):326-344. [Kryukov AV, Zhiryakova AS, Shevchuk YuV, et al. Safety of pharmacotherapy in COVID-19 patients: a literature review. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):326-344. (In Russ.)]. doi: [10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344).
- Alshehail B, Al Jamea Z, Chacko R, et al. Incidence and risk factors of adverse drug reactions in patients with coronavirus disease 2019: A pharmacovigilance experience utilizing an ADR trigger tool. *Saudi Pharm J*. 2022 Apr;30(4):407-413. doi: 10.1016/j.jsps.2022.01.021.
- Сыраева Г.И., Мишинова С.А., Колбин А.С., Еременко Е.О. Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(3):314-329. [Syraeva GI, Mishinova SA, Kolbin AS, Eremenko EO. Safety profile assessment of drug products used for the pathogenetic treatment of COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(3):314-329. (In Russ.)]. doi: [10.36488/cmhc.2021.3.314-329](https://doi.org/10.36488/cmhc.2021.3.314-329).
- Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., и др. Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(1):26-33. [Mishinova SA, Syraeva GI, Kolbin AS, et al. Report of the Russian database on adverse drug reactions for COVID-19-related drugs with a focus on favipiravir. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(1):26-33. (In Russ.)]. doi: [10.36488/cmhc.2023.1.26-33](https://doi.org/10.36488/cmhc.2023.1.26-33).
- Мишинова С.А., Гомон Ю.М., Колбин А.С., и др. Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19. *Качественная Клиническая Практика*. 2023;(1):34-46. [Mishinova SA, Gomon YuM, Kolbin AS, et al. Factors associated with adverse outcome among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(1):34-46. (In Russ.)]. doi: [10.37489/2588-0519-2023-1-34-46](https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-34-46).
- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(4):315-21. doi: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
- Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483-486. doi: [10.1002/pds.677](https://doi.org/10.1002/pds.677).
- Алексеева Н.П. Симптомно-синдромальный анализ многомерных категориальных данных на основе полиномов Жегалкина. *Вестник СПбГУ. Математика. Механика. Астрономия*. 2021;8(66)(3):394-405. [Alekseeva NP. The symptomsyndrome analysis of multivariate categorical data based on Zhegalkin polynomials. *Vestnik of Saint Petersburg University. Mathematics. Mechanics. Astronomy*. 2021;8(66)(3):394-405. (In Russ.)]. doi: [10.21638/spbu01.2021.302](https://doi.org/10.21638/spbu01.2021.302).



Взаимосвязь уровня маркеров почечного повреждения с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих ривароксабан

© Шаталова Н. А.¹, Остроумова О. Д.¹, Короткова Т. Н.², Ворожко И. В.², Клычникова Е. В.³,
Эбзеева Е. Ю.¹, Годков М. А.^{1,3}, Стародубова А. В.^{2,4}, Мирзаев К. Б.¹, Сычев Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
Москва, Российская Федерация

² — ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»,
Москва, Российская Федерация

³ — ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) часто является сопутствующей патологией у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Учитывая повышенный риск кровотечений у пациентов с ФП и ХБП при приеме антикоагулянтной терапии, требуется разработать новые методы прогнозирования риска развития кровотечений при назначении антикоагулянтов у данной категории пациентов.

Цель. Оценка возможной взаимосвязи между наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП С3–4 стадий, получающих ривароксабан, с уровнем маркеров почечного повреждения в моче.

Методы. В исследование включено 133 пациента с ФП и ХБП С3а–С4 в возрасте от 52 до 97 лет (медиана возраста 82 [74;86] лет); всем пациентам выполнены ретроспективная оценка наличия кровотечений, анализ экскреции маркеров почечного повреждения (альбумин; нефрин; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL); молекула первого типа почечного повреждения (kidney injury molecule-1; KIM-1)) с мочой. Дополнительно выполнен анализ уровня маркеров почечного повреждения в моче у 45 здоровых добровольцев.

Результаты. Уровни NGAL и KIM-1 в моче у пациентов с ФП и ХБП с наличием кровотечений в анамнезе (5,5 [3,81;23,83] нг/мл и 0,68 [0,27;1,10] нг/мл, соответственно) были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без кровотечений (4,19 [2,22;15,53] нг/мл, $p=0,039$, и 0,38 [0,13;0,66] нг/мл, $p=0,019$, соответственно) и здоровыми людьми (2,6 [1,9;4,3] нг/мл, $p<0,001$, и 0,21 [0,10;0,69], $p=0,003$, соответственно).

Заключение. У пациентов с ФП и ХБП С3а–С4, получающих ривароксабан, с наличием кровотечений в анамнезе отмечается более высокий уровень экскреции KIM-1 и NGAL с мочой.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; кровотечение; ривароксабан; нефрин; липокалин; ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; молекула первого типа почечного повреждения

Для цитирования: Шаталова Н. А., Остроумова О. Д., Короткова Т. Н., Ворожко И. В., Клычникова Е. В., Эбзеева Е. Ю., Годков М. А., Стародубова А. В., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. Взаимосвязь уровня маркеров почечного повреждения с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих ривароксабан. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):45-55. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-45-55>. EDN: NFMUDT

Поступила: 24.01.2024. В доработанном виде: 07.02.2024. Принята к печати: 15.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024

Relationship between renal damage marker levels and the presence of bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease receiving rivaroxaban

© Natalya A. Shatalova¹, Olga D. Ostroumova¹, Tatiana N. Korotkova², Ilya V. Vorozhko², Elena V. Klychnikova³, Elizaveta Yu. Ebzееva¹, Mikhail A. Godkov^{1,3}, Antonina V. Starodubova^{2,5}, Karin B. Mirzaev¹, Dmitriy A. Sychev¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² — Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

³ — Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ — N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Chronic kidney disease (CKD) is often concomitant pathology in patients with atrial fibrillation (AF). Because of the increased risk of bleeding in patients with AF and CKD while taking anticoagulant therapy, it is necessary to assess new methods for predicting the risk of bleeding when prescribing anticoagulants in this category of patients.

Objective. To evaluate the possible relationship between the presence of bleeding in patients with AF and CKD C3–4 receiving rivaroxaban and the level of renal damage markers in urine.

Methods. One hundred and thirty-three patients with AF and CKD C3a–C4 aged 52 to 97 years (median age 82 [74;86] years) were included in the study. All patients were assessed for bleeding and excretion of markers of renal damage (albumin; nephrin; neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and kidney injury molecule-1 (KIM-1)) in with urine have been identified. In addition, the levels of kidney injury markers in the urine of 45 healthy volunteers were analyzed.

Results. Urinary NGAL and KIM-1 levels in patients with AF and CKD with a history of bleeding (5.5 [3.81;23.83] ng/ml and 0.68 [0.27;1.10] ng/ml, respectively) were significantly higher than those in patients without bleeding (4.19 [2.22; 15.53] ng/ml, $p=0.039$, and 0.38 [0.13;0.66] ng/ml, $p=0.019$, respectively) and healthy subjects (2.6 [1.9;4.3] ng/ml, $p<0.001$, and 0.21 [0.10;0.69], $p=0.003$, respectively).

Conclusion. Patients with AF and CKD C3a — C4 on rivaroxaban treatment with a history of bleeding have higher urinary excretion of KIM-1 and NGAL.

Keywords: atrial fibrillation; chronic kidney disease; bleeding; rivaroxaban; nephrin; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; kidney injury molecule-1

For citation: Shatalova NA, Ostroumova OD, Korotkova TN, Vorozhko IV, Klychnikova EV, Ebzeeva EYu, Godkov MA, Starodubova AV, Mirzaev KB, Sychev DA. Relationship between renal damage marker levels and the presence of bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease receiving rivaroxaban. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):45-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-45-55>. EDN: NFMUDT

Received: 24.01.2024. **Revision received:** 07.02.2024. **Accepted:** 15.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых частых клинически значимых наджелудочковых тахикардий [1]. Особенно она распространена у лиц пожилого и старческого роста, и в связи с ростом ожидаемой продолжительности жизни количество больных с ФП только возрастёт [1]. ФП редко бывает единственной патологией [1] чаще всего она сочетается с другими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и др. [1]. К наиболее частым сопутствующим патологиям при с ФП относится и хроническая болезнь почек (ХБП): её частота у данной категории больных составляет 48–50% [1].

У пациентов с ФП наличие сопутствующей ХБП обуславливает повышение как риска развития тромбоэмболических осложнений [1], так и риска кровотечений, ассоциированных с применением антитромботических препаратов [2]. Ассоциацией нефрологов для оценки тяжести и прогноза ХБП рекомендовано использовать расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень альбуминурии [3]. Однако в шкале HAS-BLED, которая реко-

мендована для оценки риска развития кровотечений у пациентов с ФП, учитывается только уровень креатинина [1].

В настоящее время выделен ряд маркеров повреждения почечных клубочков (альбуминурия, нефрин) и канальцевого аппарата почек (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (англ. neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL), молекула первого типа почечного повреждения (англ. kidney injury molecule-1; KIM-1) и др. [4], однако взаимосвязь уровня их экскреции с мочой с наличием кровотечений у пациентов с ФП, получающими антикоагулянты, ранее практически не изучалась.

Исходя из вышеизложенного целью настоящего исследования была оценка возможной взаимосвязи между наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП С3–4 стадий, получающих ривароксабан, с уровнем маркеров почечного повреждения в моче.

Материалы и методы / Materials and methods

Этические аспекты исследования. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 15 от 25 октября 2021 г.).

Исследование проводилось с ноября 2021 г. по июнь 2023 г. на базе отделений терапевтического профиля ГБУЗ «ГВВ №2 ДЗМ» (г. Москва).

Дизайн исследования: ретроспективное.

Критерии включения: пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП неклапанной этиологии с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, принимающие ривароксабан, в сочетании с ХБП 3а, 3б и 4 стадиями в соответствии с определением KDIGO 2012 г. [5], наличие подписанного информированного согласия.

Критерии не включения: возраст <18 лет, беременность, лактация, пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжёлой степени, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта <15 мл/мин., обратимые причины ФП, постоянный приём антиагрегантных препаратов, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесённого геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией), внутричерепное кровоте-

чение (ВЧК) в анамнезе, анемия (Hb ≤ 100 г/л) или тромбоцитопения (тромбоциты $\leq 90 \times 10^9$ /л) любой этиологии, пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов, наличие некоторых сопутствующих заболеваний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печёночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), тяжёлые психические расстройства), длительный приём препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием.

В конечном итоге в исследование были включены 133 пациента в возрасте от 52 до 97 лет: 70 пациентов с ФП в сочетании с ХБП С3а (медиана возраста 82 [74;85] лет, из них женщин — 51 (71,8%) и 63 пациента с ФП в сочетании с ХБП С3б и 4 (медиана возраста 82 [74;88] лет, 45 женщин (71%)). Пациенты принимали ривароксабан в дозировке 15 мг 1 раз в день и 20 мг 1 раз в день, в зависимости от клиренса креатинина согласно инструкции к препарату. Клинические характеристики пациентов, включённых в исследование, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1

Clinical characteristics of patients included in the study

Параметр	Пациенты, включённые в исследование n=133
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	95 (71,4%) / 38 (28,6%)
Средний возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	82 [74;86]
Пароксизмальная форма ФП	70 (52,6%)
Персистирующая форма ФП	13 (9,7%)
Постоянная форма ФП	50 (37,5%)
Средний балл по CHA (2) DS (2) — VASc, баллы, Ме [Q1; Q3]	5 [4;6]
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений [#] , абс. (%)	124 (93,2%)
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]	2 [2;3]
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	25 (18,7%)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	31 [26;34]
Систолическое АД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	132 [122;140]
Диастолическое АД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	80 [72;82]
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1; Q3]	76,5 [68,2;82]
Креатинин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	105 [94,5;129,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	45 [40;53]
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4,3 [3,8;5,2]
Глюкоза, ммоль, Ме [Q1; Q3]	5,5 [4,9;6,5]

Параметр	Пациенты, включённые в исследование n=133
АГ	132 (99,2%)
ИБС: ПИКС	38 (28,5%)
Инсульт в анамнезе	23 (17,2%)
ХСН ФК I–III NYHA	125 (9,9%)
Сахарный диабет 2 типа	88 (66,1%)
Анемия	39 (29,3%)

Примечания: * — различия между группами статистически значимы; ТЭО — тромбоэмболические осложнения; # — высокий риск тромбоэмболических осложнений — балл по CHA (2) DS (2) — VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин; АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; САД — систолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФП — фибрилляция предсердий; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТЭО — тромбоэмболические осложнения; ЧСС — частота сердечных сокращений; NYHA — New York Heart Association.

Notes: * — differences between groups are statistically significant; TEC — thromboembolic complications; # — high risk of thromboembolic complications — CHA (2) DS (2) — VASc score ≥ 3 points for women and ≥ 2 points for men; АН — arterial hypertension; DBP — diastolic blood pressure; CHD — coronary heart disease; PICS — post-infarction cardiosclerosis; SBP — systolic blood pressure; GFR — glomerular filtration rate; AF — atrial fibrillation; DBP — diastolic blood pressure; TEC — thromboembolic complications; HR — heart rate; NYHA — New York Heart Association.

Анализ наличия кровотечений на фоне приёма ривароксабана проводили с помощью специального опросника по кровотечениям [6]. Ретроспективная оценка наличия кровотечений осуществлялась за весь период приёма ривароксабана, но не более чем за 12 месяцев, предшествующих первому визиту.

Также произведён сбор мочи у 45 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 35 лет (23 женщины (51,1%), 22 мужчины (48,8%)) — контрольная группа.

Для определения в моче уровней маркеров почечного повреждения (альбуминурия, нефрин, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL); молекула первого типа почечного повреждения (KIM-1)) у больных собирали среднюю порцию мочи при первом утреннем мочеиспускании с соблюдением рекомендаций гигиенического туалета в стерильный пластиковый контейнер (контейнер одноразовый медицинский полимерный стерильный 100 мл с встроенным держателем под вакуумную пробирку с завинчиваемой крышкой). В течение 4 часов в части утренней порции мочи определялось соотношение альбумин/креатинин иммунотурбидиметрическим методом, другую часть утренней мочи центрифугировали в течение 15 мин. при 1500 об./мин., затем алиquotировали в пробирки типа Эппендорф и замораживали при температуре -70°C . После размораживания мочи количественным иммунологическим методом определяли концентрацию неф-

рина, NGAL, KIM-1. Для определения в крови уровня нефрина, NGAL и KIM-1 использовался метод иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение среднего (SD). При отклонении распределения параметров от нормы данные представляли в виде медианы (Med) с указанием 25- и 75-го перцентилей. Оценка различий ненормально распределённых показателей проводилась с помощью U-критерия Манна-Уитни, различия между переменными, распределение которых подчинялось нормальному распределению, анализировали с использованием t-критерия Стьюдента. В случае непараметрических критериев статистическую значимость различий определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Согласно результатам анкеты кровотечений пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты имеющие 1 и более баллов со-

гласно анкете кровотечений (46 пациентов (34,8%), медиана возраста 80 [71,7;85,2] лет). Во вторую группу были включены пациенты, имеющие 0 баллов по опроснику кровотечений: 87 пациентов (65,2%), медиана возраста 81 [74,7;86,0] год. Самыми частым видом кровотечения являлись синяки, они встречались у 26 пациентов (19%), у 11 пациентов (8,3%) в анамнезе были носовые кровотечения, у 6 пациентов отмечены кровотечения из мелких ран (4,3%), у 3 пациентов — мышечные гематомы (2,2%), у 3 пациентов — кровотечения из полости рта (2,2%) и у 1 (0,75%) пациента диагностировано геморроидальное кровотечение.

Группы пациентов с наличием/отсутствием кровотечений были сопоставимы по возрасту, клиническим характеристикам (возраст, статус курения, уровни АД, ЧСС, индекс массы тела и др.), спектру сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии, лабораторным параметрам (уровни гемоглобина, общего белка, альбумина, активность печёночных ферментов, количество эритроцитов, тромбоцитов в крови и др.). Однако в группе с наличием кровотечений в анамнезе процент женщин был статистически значимо больше, по сравнению с группой без кровотечений (39 (84,8%) женщин против 56(65,5%) женщин, $p=0,018$).

Уровень креатинина и СКФ также были сопоставимы в группах пациентов с наличием и отсутствием кровотечений в анамнезе (106,5 [94,5;130,2] ммоль/л

и 105,0 [93,7;130,0] ммоль/л соответственно; 46 [40;53] мл/мин/1,73 м² и 45,5 [40,7;53] мл/мин/1,73 м² соответственно).

При оценке уровня экскреции альбумина с мочой статистической разницы между группами выявлено не было (10,3 [6,4;22,2] и 12,0 [5,6;24,4] мкг/мг креатинина соответственно); также не обнаружено статистически значимых различий в количестве пациентов с микроальбуминурией (30–300 мкг/мг креатинина) в этих двух группах (19,6% и 20,7% соответственно).

Уровень одного из маркеров канальцевого повреждения (NGAL) в моче был статистически значимо выше в группе пациентов с наличием кровотечений в анамнезе (табл. 2) по сравнению как с пациентами без кровотечений в анамнезе, так и со здоровыми лицами. Уровень другого маркера канальцевого повреждения (KIM-1) у пациентов с кровотечениями в анамнезе также был статистически значимо выше, чем у больных без геморрагических осложнений, но при этом уровень экскреции KIM-1 с мочой у пациентов без кровотечений был сопоставим с таковым у здоровых лиц (табл. 2). Уровень подоцитарного повреждения (нефрин) в моче не различался у пациентов с наличием/отсутствием кровотечений, но при этом в обеих группах пациентов с ФП и ХБП С3–4 он был статистически значимо выше, чем у здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2

Уровень экскреции маркеров повреждения почек с мочой у пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (Me [Q1; Q3])

Table 2

Level of excretion of markers of kidney damage in urine in patients with AF and CKD stages 3 and 4 depending on the results of the bleeding questionnaire (Me [Q1; Q3])

Параметр	Контрольная группа (здоровые лица)	1 группа ≥ 1 баллов $n = 46$	2 группа 0 баллов $n = 87$	P 1–2	P 1–3	P 2–3
Нефрин (Human Nephryn), нг/мл	0,24 [0,22;0,29]	0,86 [0,32;1,33]	0,62 [0,30;1,01]	<0,001*	<0,001*	0,16
NGAL (Human Lipocalin-2), нг/мл	2,6 [1,9;4,3]	5,5 [3,81;23,83]	4,19 [2,22;15,53]	<0,001*	0,006*	0,039*
KIM-1 (Human Urinary TIM-1/KIM-1), нг/мл	0,21 [0,10;0,69]	0,68 [0,27;1,10]	0,38 [0,13;0,66]	0,003*	0,17	0,019*

Примечания: * — различия между группами статистически значимы; P1–2 — различия между первой и контрольной группами; P1–3 — различия между второй и контрольной группами; P2–3 — различия между первой и второй группами.

Notes: * — differences between groups are statistically significant; P1–2 — differences between the first and control groups; P1–3 — differences between the second and control groups; P2–3 — differences between the first and second groups.

Обсуждение / Discussion

Механизм развития гипокоагуляции у пациентов с ХБП включает несколько звеньев [7]. Во-первых, дисфункция тромбоцитов, которая часто встречается при ХБП, может ухудшать гемостаз, способствуя развитию прогеморрагического состояния [8]. К изменению функции и активации тромбоцитов приводят изменение состава α -гранул, аномальная мобилизация кальция, нарушение регуляции метаболизма арахидоновой кислоты и усиление окислительного стресса [8]. Агрегация тромбоцитов также нарушается за счёт конкурентного ингибирования рецепторного комплекса GPIIb/IIIa циркулирующими фрагментами фибриногена, присутствующими при уремии, а также за счёт изменения функции рецепторного комплекса [8].

При анализе параметров, отражающих коагуляционный гемостаз, отмечено, что у пациентов с ХБП повышен уровень фибриногена, этот факт ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных маркеров, таких как, например, С-реактивный белок и интерлейкин-6 [9]. Кроме того, у пациентов с почечной недостаточностью выявлены повышенные уровни тромбоцитарного тканевого фактора, который присутствует в субэндотелиальной ткани и лейкоцитах [10]. Помимо коагуляции, он также принимает участие в процессах воспаления, поскольку тромбоцитарный тканевой фактор индуцирует провоспалительный фактор транскрипции Nf- κ B, а также активируемый протеазой рецептор-1 [11]. Также было показано, что у пациентов с почечной недостаточностью повышается концентрация в крови факторов свёртывания крови XIIa и VIIa, а также активированного комплекса протеина С и комплексов тромбин-антитромбин [12]. С другой стороны, у таких пациентов снижается активность антитромбина [12], что тоже способствует гиперкоагуляции.

В настоящее время опубликованы результаты лишь одного исследования, в котором изучался риск возникновения кровотечений у пациентов с ФП и ХБП на фоне антикоагулянтной терапии: *Батюкина С. В. и соавт.* [13] включили в исследование 142 пациента с ФП и ХБП С3а-С4, получавших терапию апиксабаном. Авторы обнаружили, что у пациентов с кровотечениями отмечался более высокий уровень нефрина в моче, по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе, при этом уровни NGAL и KIM-1 в моче у пациентов с наличием кровотечений в анамнезе и без таковых не различались. Необходимо отметить, что пациенты в исследовании *Батюкиной С. В. и соавт.* получали апиксабан, кото-

рый выводится почками с мочой в меньшем количестве по сравнению с ривароксабаном [14].

Мы изучали возможную взаимосвязь определённых маркеров почечного повреждения с наличием кровотечений у пациентов с сочетанием ФП и ХБП С3–4, получающих антикоагулянтную терапию ривароксабаном [15] и обнаружили, что у пациентов с ФП и ХБП при наличии кровотечений в анамнезе уровни экскреции с мочой NGAL и KIM-1, но не альбумина и нефрина, были статистически значимо выше, чем у пациентов с их отсутствием.

Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), представляет собой белок, секретируемый активированными нейтрофилами [16]. Хотя нейтрофилы являются основным источником NGAL, их экспрессия также обнаружена во многих тканях человека, включая клетки почечных канальцев, сердца, лёгких, печени, желудка, толстой кишки, эпителиальные клетки, макрофаги и адипоциты [17]. NGAL секретируется повреждёнными клетками почек и, принимая участие в пролиферативных процессах и апоптозе, отвечает за функционирование клеток канальцев [18]. Он опосредует передачу сигналов рецептора эпидермального фактора роста, активация которого стимулирует фактор, индуцируемый гипоксией (*англ.* factor hypoxia-inducible factor-1 subunit α ; HIF-1 α), и усиливает пролиферацию, цитогенез, повреждение почек и прогрессирование ХБП [19].

Согласно результатам исследований последних лет, NGAL является не только маркером почечного повреждения, но и предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [20]. Так, NGAL может экспрессироваться в тканях сердца и атеросклеротических бляшках [20]. Его уровни в плазме крови повышаются при ИБС, а также при острой и хронической сердечной недостаточности [21]. Так, в исследовании, выполненном *Каретниковой В. Н. и соавт.* [22], оценивался уровень NGAL в крови у пациентов с острым инфарктом миокарда, и было обнаружено, что более высокий уровень сывороточного NGAL был ассоциирован с более высоким риском неблагоприятных госпитальных исходов (рецидив инфаркта миокарда, ранняя постинфарктная стенокардия, инсульт, летальный исход). Результаты исследования *Kafkas N и соавт.* [23], в которое было включено 140 пациентов с ИБС, свидетельствуют о том, что концентрации NGAL в сыворотке крови повышаются параллельно с нарастанием тяжести ИБС — стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST (ИМ-бпST), инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST ((ИМпST)) — с самым высоким значением у паци-

ентов с ИМпСТ. *Avci A и соавт.* [24] (235 пациентов с ИМпСТ) обнаружили, что концентрации NGAL в плазме крови были статистически значимо выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими участниками. Кроме того, у пациентов со сниженной фракцией выброса уровни NGAL в сыворотке крови были статистически значимо выше по сравнению с участниками с сохраненной фракцией выброса. Повышенные уровни NGAL в сыворотке крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями могут быть связаны с почечной дисфункцией; однако в ряде исследований высокие концентрации NGAL у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями были обнаружены и в отсутствие повреждения почек [25].

В научной литературе имеются и единичные исследования, посвященные изучению прогностической значимости NGAL у пациентов с ФП. Так, *Mlodawska E и соавт.* [26] (83 пациента с персистирующей ФП) не обнаружили связи уровня сывороточного NGAL и NGAL мочи с рецидивом ФП, однако выявили, что при увеличении концентрации комплекса MMR-NGAL на 1 нг/мл вероятность рецидива ФП увеличивается на 4%. Следует отметить, что средний уровень СКФ у пациентов, принимавших участие в данном исследовании, составлял 61 ± 15 мл/мин/1,73 м², в то время как медиана СКФ в нашем исследовании составила 45,5 [40,0;53,0] мл/мин/1,73 м².

В работе *Sonmez O и соавт.* [27] не было выявлено связи между высоким уровнем NGAL в сыворотке крови и наличием ФП: в работе сравнивались группы пациентов с синусовым ритмом и с ФП. И в этом исследовании у пациентов отсутствовала сопутствующая ХБП.

С другой стороны, известно, что увеличение уровня NGAL в моче отражает тяжесть течения ХБП и четко коррелирует с длительностью и тяжестью почечного повреждения [28].

KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, принадлежит к семейству белков Т-клеточного иммуноглобулинового домена и муцинового домена, (семейство рецепторов, экспрессируемых на Т-клетках, которые играют важную роль в клеточном иммунитете) [29]. KIM-1 представлен на иммунных клетках и участвуют в регуляции иммунных реакций [30]. Однако, в отличие от других членов данного семейства, KIM-1 экспрессируется не только иммунокомпетентными клетками, но и эпителиальными клетками [31]. KIM-1 локализуется на плазматической мембране, образуя внеклеточные, трансмембранные и цитоплазматические домены [32].

Egli P и соавт. [32] в популяционном исследовании (2060 условно здоровых людей в возрасте 25–41 года) выявили, что уровни KIM-1 в плазме крови не коррелируют с уровнями креатинина и цистатина С в этой популяции, но статистически значимо ассоциированы с наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: уровнем систолического и диастолического артериального давления, содержанием в крови липопротеидов низкой и высокой плотности, С-реактивного белка, возрастом пациентов, индексом массы тела, статусом курения. *Wybraniec MT и соавт.* [34] в своем исследовании наблюдали 95 пациентов со стабильной и нестабильной ИБС, которым до и после проведения коронарографии определяли уровень KIM-1 в моче, и установили, что увеличение KIM-1 в моче после коронарографии (острое повреждение почек) у пациентов с ИБС является независимым предиктором развития инфаркта или инсульта за период наблюдения (12 месяцев).

Toprak B и соавт. [35] в своем исследовании обнаружили, что уровень KIM-1 в крови в момент госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом статистически значимо ассоциирован с развитием «больших» неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация в кардиологический стационар, повторный инфаркт миокарда, эпизод повторного стентирования) в течение последующего 1 года наблюдения.

Анализ данных пяти когортных проспективных исследований, включавших пациентов с атеросклерозом, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек, а также лиц пожилого возраста, отнесенных к общепринятым группам риска, показал, что повышение уровня KIM-1 в моче коррелирует со снижением СКФ, уровнем альбуминурии и риском развития хронической почечной недостаточности, что подтверждает тесную взаимосвязь между клубочковой и канальцевой дисфункцией [58].

Однако в настоящее время клиническая и прогностическая значимость уровня KIM-1 в моче у пациентов с ХБП и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями нуждается в уточнении, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Как уже было упомянуто выше, в настоящий момент опубликованы результаты лишь одного исследования, в котором изучалась взаимосвязь уровня KIM-1 в моче с наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП, получающих прямой оральный антикоагулянт [13], и она не была обнаружена автора-

ми. В нашем исследовании пациенты с ФП и ХБП 3–4 стадий в качестве антикоагулянтной терапии получали ривароксабан, а, как известно, примерно 36% дозы ривароксабана выводится почками в неизменном виде, посредством активной транспортер-опосредованной секреции Р-гликопротеина и BCRP в проксимальных почечных канальцах [36] (для сравнения почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса [37]). NGAL и KIM-1 синтезируются в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, поэтому повышение их уровня в моче отражает поражение именно данной части нефрона [38]. Можно предположить, что при поражении проксимальных канальцев уменьшается выведение ривароксабана и, следовательно, возрастает концентрация препарата в плазме крови. Это, в свою очередь, обуславливает повышение риска кровотечений.

Заключение / Conclusion

Полученные нами результаты исследования говорят о наличии статистически значимой ассоциации между наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП 3–4 стадий, получающих ривароксабан, с уровнем маркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL в моче. Выявленный нами факт диктует необходимость проведения новых, более масштабных исследований, посвящённых данной проблеме. Однако уже сейчас можно говорить о том, что изучение биомаркеров повреждения почек является перспективным направлением для определения дополнительных факторов риска развития кровотечений, помимо уже известных на сегодняшний день, ассоциированных с применением прямых оральных антикоагулянтов, что, в конечном итоге, позволит повысить безопасность антикоагулянтной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. *Шаталова Н. А.* — сбор и обработка материала, написание текста рукописи, работа с замечаниями, оформление финального варианта текста; *Остроумова Д. О.* — формирование концепции работы, контроль написания материала, редактирование текста, критический пересмотр содержания, координация работы соавторов, утверждение финального варианта материала; *Короткова Т. Н., Клычникова Е. В.* — обработка материала, консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания; *Ворожко И. В.* — выполнение лабораторных исследований, консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания; *Годков М. А.* — консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания, утверждение финального варианта материала; *Стародубова А. В.* — редактирование текста, критический пересмотр содержания, утверждение финального варианта материала; *Эбзеева Е. Ю.* — редактирование текста рукописи, оформление финального варианта текста; *Сычев Д. А.* — формирование концепции обзорной работы, контроль написания материала, редактирование текста, критический пересмотр содержания, координация работы соавторов, утверждение финального варианта материала; *Мирзаев К. Б.* — редактирование текста рукописи, оформление финального варианта текста, утверждение финального варианта материала.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship. *Shatalova NA* — collection and processing of material, writing the text of the manuscript, working with comments, designing the final version of the text; *Ostroumova DO* — formation of the concept of the work, control of the writing of the material, text editing, critical revision of the content, coordination of the work of co-authors, approval of the final version of the material; *Korotkova TN, Klychnikova EV* — material processing, consulting on aspects of laboratory diagnostics; critical content analysis; *Vorozhko IV* — performing laboratory tests, consulting on aspects of laboratory diagnostics; critical content analysis; *Godkov MA* — consulting on aspects of laboratory diagnostics; critical analysis of the content, approval of the final version of the material; *Starodubova AV* — text editing, critical revision of content, approval of the final version of the material; *Ebzeeva EYu* — editing the text of the manuscript, design of the final version of the text; *Sychev DA* — formation of the concept of the review work, control of the writing of the material, text editing, critical revision of the content, coordination of the work of co-authors, approval of the final version of the material; *Mirzaev KB* — editing the text of the manuscript, designing the final version of the text, approving the final version of the material.

Финансирование

Работа поддержана грантом РНФ № 22–15–00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода».

Соответствие принципам этики

Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация (Протокол № 15 от 25 октября 2021 г.).

Ограничение исследования

В исследовании отсутствовала группа пациентов с ФП без ХБП / с нормальной СКФ, мы не оценивали уровень NGAL и KIM-1 в плазме крови.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шаталова Наталья Андреевна — ассистент, кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: natalia.sh2018@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

РИНЦ SPIN-код: 2456–6361

Остроумова Ольга Дмитриевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

РИНЦ SPIN-код: 3910–6585

Короткова Татьяна Николаевна — к. м. н., заведующий лабораторией биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

РИНЦ SPIN-код: 6502–3727

Ворожко Илья Викторович — к. м. н., с. н. с. лаборатории биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>

РИНЦ SPIN-код: 9117–5890

Клычникова Елена Валерьевна — к. м. н., заведующая клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>

РИНЦ SPIN-код: 6311–6795

Financing

The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22–15–00251 “Personalized use of direct oral anticoagulants based on a pharmacogenomic approach.”

Ethics approval

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation (Protocol No. 15 of October 25, 2021).

Limitation of the study

The study did not include a group of patients with AF without CKD/with normal GFR, and we did not evaluate plasma NGAL and KIM-1 levels.

ABOUT THE AUTHORS

Natalya A. Shatalova — Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: natalia.sh2018@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

RSCI SPIN code: 2456–6361

Olga D. Ostroumova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

RSCI SPIN code: 3910–6585

Tatiana N. Korotkova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

RSCI SPIN code: 6502–3727

Ilya V. Vorozhko — PhD, Cand. Sci. (Med.), senior research fellow of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>

RSCI SPIN code: 9117–5890

Elena V. Klychnikova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>

RSCI SPIN code: 6311–6795

Эбзеева Елизавета Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

РИНЦ SPIN-код: 2011–6362

Годков Михаил Андреевич — д. м. н., профессор, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>

Стародубова Антонина Владимировна — д. м. н., зав. отделением сердечно-сосудистой патологии, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

РИНЦ SPIN-код: 3538–6196

Мирзаев Карин Бадавиевич — д. м. н., проректор по научной работе и инновациям, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

РИНЦ SPIN-код: 8308–7599

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

РИНЦ SPIN-код: 4525–7556

Elizaveta Yu. Ebzeeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

RSCI SPIN code: 2011–6362

Mikhail A. Godkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Laboratory Diagnostics Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>

Antonina V. Starodubova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; Professor, Chair of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

RSCI SPIN code: 3538–6196

Karin B. Mirzaev — Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Director of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

RSCI SPIN code: 8308–7599

Dmitry A. Sychev — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician RAS, Head, Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala, Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

RSCI SPIN code: 4525–7556

Список литературы / References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4701. [Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. (In Russ.) (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.
2. Ocak G, Khairoun M, Khairoun O, et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: A dangerous combination. *PLoS One*. 2022 Apr 7;17(4):e0266046. doi: 10.1371/journal.pone.0266046.

3. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.)]. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
4. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Mar;219(3):554-572. doi: 10.1111/apha.12764.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. suppl.* 2013;3(1): 1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.48.
6. Bowman M, Mundell G, Grabell J, et al. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2008 Dec;6(12):2062-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03182.x.
7. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 2011 Nov;25(6):271-8. doi: 10.1016/j.blre.2011.07.001.
8. Baaten CCFM, Sternkopf M, Henning T, et al. Platelet Function in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jul;32(7):1583-1598. doi: 10.1681/ASN.2020101440.
9. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003 Jan 7;107(1):87-92. doi: 10.1161/01.cir.0000042700.48769.59.
10. Pawlak K, Tankiewicz J, Mysliwiec M, Pawlak D. Tissue factor/its pathway inhibitor system and kynurenes in chronic kidney disease patients on conservative treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009 Oct;20(7):590-4. doi: 10.1097/MBC.0b013e32832da16d.
11. Matsuo T, Koide M, Kario K, et al. Extrinsic coagulation factors and tissue factor pathway inhibitor in end-stage chronic renal failure. *Haemostasis.* 1997 Jul-Aug;27(4):163-7. doi: 10.1159/000217449.
12. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F, et al. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment. *Thromb Res.* 1991 Oct 1;64(1):81-90. doi: 10.1016/0049-3848(91)90207-d.
13. Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Короткова Т.Н. и др. Изучение возможной взаимосвязи между уровнем ранних маркеров почечного повреждения и наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, находящихся на терапии апиксабаном. *Нефрология и диализ*. 2023. 25(4):515-526. [Batyukina SV, Ostroumova OD, Korotkova TN et al. Study of the possible relationship between early markers of renal damage and bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease on apixaban therapy. *Nephrology and Dialysis*. 2023. 25(4):515-526. (In Russ.)]. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-515-526.
14. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Oct;58(10):1265-1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z.
15. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 29;74(17):2204-2215. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031.
16. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993 May 15;268(14):10425-32.
17. Jaber SA, Cohen A, D'Souza C, et al. Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomed Pharmacother.* 2021 Oct;142:112002. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112002.
18. Smith ER, Lee D, Cai MM, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non-proteinuric Stages 3 and 4 chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jun;28(6):1569-79. doi: 10.1093/ndt/gfs586.
19. Ntrinas T, Papasotiriou M, Balta L, et al. Biomarkers in Progressive Chronic Kidney Disease. Still a Long Way to Go. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2019 Dec 1;40(3):27-39. doi: 10.2478/prilozi-2020-0002.
20. Palazzuoli A, Beltrami M, Pellegrini M, Nuti R. Natriuretic peptides and NGAL in heart failure: does a link exist? *Clin Chim Acta.* 2012 Nov 20;413(23-24):1832-8. doi: 10.1016/j.cca.2012.07.010.
21. Yang HH, Wang X, Li S, et al. Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther.* 2023 Apr;244:108385. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108385.
22. Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсеева М.В., и др. Роль сывороточного NGAL в оценке госпитального прогноза у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2015;6(122):61-67. [Karetnikova VN, Osokina AV, Evseeva MV, et al. Role of the serum NGAL for assessment of hospital prognosis in men with ST elevation myocardial infarction. *Russ J Cardiol.* 2015;6(122):61-67. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-6-61-67.
23. Kafkas N, Demponeras C, Zouboulouglou F, et al. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease. *Int J Inflam.* 2012;2012:189797. doi: 10.1155/2012/189797.
24. Avci A, Ozturk B, Demir K, et al. The Prognostic Utility of Plasma NGAL Levels in ST Segment Elevation in Myocardial Infarction Patients. *Adv Prev Med.* 2020;2020:4637043. doi: 10.1155/2020/4637043.
25. Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 20;59(12):1101-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.046.
26. Mlodawska E, Tomaszuk-Kazberuk A, Lopatowska P, et al. Matrix Metalloproteinase Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Complex Predicts Atrial Fibrillation Recurrence after Electrical Cardioversion in Obese Patients. *Cardiorenal Med.* 2016 Nov;7(1):11-20. doi: 10.1159/000448225.
27. Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit.* 2014 Mar 21;20:463-70. doi: 10.12659/MSM.890635.
28. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., и др. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2017;21(2):24-32. [Kuzmin OB, Zhezh VV, Belaynin VV. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(2):24-32. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32.
29. Lu X. Structure and Functions of T-cell Immunoglobulin-domain and Mucin- domain Protein 3 in Cancer. *Curr Med Chem.* 2022;29(11):1851-1865. doi: 10.2174/0929867328666210806120904.
30. Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021;13(3):64-78. doi: 10.17691/stm2021.13.3.08.
31. Song J, Yu J, Prayogo GW, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res.* 2019 Mar 15;11(3):1219-1229.
32. Egli P, Aeschbacher S, Bossard M, et al. Relationships of kidney injury molecule-1 with renal function and cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Chim Acta.* 2018 Mar;478:13-17. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.019.
33. Wybraniec MT, Chudek J, Mizia-Stec K. Association between elevated urinary levels of kidney injury molecule type 1 and adverse cardiovascular events at 12 months in patients with coronary artery disease. *Pol Arch Intern Med.* 2018 May 30;128(5):301-309. doi: 10.20452/pamw.4242.
34. Toprak B, Weimann J, Lehman J, et al. Prognostic utility of a multi-biomarker panel in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2023 Dec 11. doi: 10.1007/s00392-023-02345-7.
35. Waikar SS, Sabbisetti V, Årnlöv J, et al. Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Sep;31(9):1460-70. doi: 10.1093/ndt/gfw203.
36. Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos.* 2009 May;37(5):1056-64. doi: 10.1124/dmd.108.025569.
37. Инструкция по применению лекарственного препарата Эликвис® для медицинского применения. [Instructions for the use of the drug Elikvis® for medical use. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/apiksaban-3099>. Ссылка активна на 02.02.2024.
38. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. *Нефрология*. 2014;18(4):25-35. [Proletov IaYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. Communication I. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014;18(4):25-35. (In Russ.)].



Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина в реальной клинической практике лечения пациентов с глубоким нагноением после эндопротезирования тазобедренного сустава

© Жукова О. В., Комаров Р. Н., Митрофанов В. Н., Воробьева О. А.

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

Аннотация. Актуальность. Ванкомицин, как и другие гликопептидные антибиотики, по своему фармакокинетическому и фармакодинамическому профилю характеризуются как времязависимым, так и концентрационно-зависимым бактерицидным эффектом. Его оптимальное достижение обеспечивается за счёт поддержания концентрации препарата, превышающей в несколько раз минимальную подавляющую концентрацию (МПК). Превышение пиковых концентраций ванкомицина (> 20 мкг/мл) способствуют повышению риска развития нефротоксичности, а экстремально низкие ($< 9,9$ мкг/мл) — селекции резистентных форм грамположительных микроорганизмов.

Целью исследования является оценка достижения целевого уровня концентрации ванкомицина в плазме крови пациентов с глубоким нагноением после эндопротезирования тазобедренного сустава на основании терапевтического лекарственного мониторинга.

Методы. В исследование были включены пациенты, получавшие инфузионную терапию ванкомицином в гнойном отделении травматологии и ортопедии Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета по поводу глубокого нагноения после эндопротезирования тазобедренного сустава в период с 01.03.2023 г. по 30.06.2023 г. Исследование проводилось без поправки на торговое название ванкомицина. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) проводился на третьи сутки после начала терапии (после 4-го введения). Взятие крови осуществлялось через 1 час после инфузии и за 1 час до последующей инфузии. Определение ванкомицина в плазме крови осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием хроматографа «LC-20 Prominence» (Shimadzu, Japan) в обращённо-фазовом режиме с матричным фотодиодным детектором УФ и видимого спектров (SPD-M20A).

Результаты. В исследование было включено 14 пациентов, из них 6 мужчин и 8 женщин. Средний возраст пациентов составил $60,36 \pm 12,38$ лет. Бактериальная флора была обнаружена у всех включённых в исследование пациентов. Высевались резистентные грамположительные микроорганизмы: *St. aureus* (MRSA) — 5, у 9 пациентов — коагулазонегативные стафилококки (*St. epidermidis* (MRSE) — 7, *St. simulans* — 2). Терапевтические концентрации как начальные, так и остаточные были достигнуты в 28,57% случаев. В 71,43% случаев остаточные концентрации имели значения < 10 мкг/мл, что соответствовало экстремально низким значениям, недостаточным для проявления клинической эффективности, связанного с эрадикацией возбудителя при МПК = 1 мкг/мл. При этом начальные концентрации ванкомицина определялись как экстремально низкие в 14,29% случаев, а в 42,86% — как превышающие терапевтический диапазон. Концентрации ванкомицина в терапевтическом диапазоне от 10 до 20 мкг/мл через 1 час после инфузии (начальные концентрации) были определены у 42,86% пациентов.

Заключение. Полученные результаты ТЛМ ванкомицина у пациентов с глубоким нагноением после эндопротезирования тазобедренного сустава показывают широкий разброс концентраций. При этом отмечена высокая доля остаточных концентраций на уровне экстремально низких ($< 9,9$ мкг/мл), что согласуется с результатами других исследований и подтверждает необходимость проведения ТЛМ у каждого пациента, получающего терапию ванкомицином.

Ключевые слова: ванкомицин; терапевтический лекарственный мониторинг; минимальная подавляющая концентрация; эндопротезирование тазобедренного сустава

Для цитирования: Жукова О. В., Комаров Р. Н., Митрофанов В. Н., Воробьева О. А. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина в реальной клинической практике лечения пациентов с глубоким нагноением после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):56-62. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-56-62>. EDN: JEKFGW

Поступила: 01.03.2024. В доработанном виде: 15.03.2024. Принята к печати: 20.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024

Therapeutic drug monitoring of vancomycin in the real-world clinical practice of treating patients with deep suppuration after hip arthroplasty

© Olga V. Zhukova, Roman N. Komarov, Vyacheslav N. Mitrofanov, Olga A. Vorobeve
Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Abstract. Relevance. Vancomycin, like other glycopeptide antibiotics, is characterized by its pharmacokinetic and pharmacodynamic profile by both time-dependent and concentration-dependent bactericidal effect. Its optimal achievement is ensured by maintaining the drug concentration several times higher than the minimum inhibitory concentration (MIC). Exceeding peak concentrations of vancomycin ($> 20 \mu\text{g/ml}$) increase the risk of nephrotoxicity, and extremely low ($<9.9 \mu\text{g/ml}$) — selection of resistant forms of Gram-positive microorganisms.

Objective of this study is to evaluate the achievement of target level of vancomycin concentration in plasma of patients with deep suppuration after hip arthroplasty based on therapeutic drug monitoring.

Methods. The study included patients who received infusion therapy with vancomycin in the purulent department of traumatology and orthopedics of the University Clinic of the Privolzhsky Research Medical University for deep suppuration after hip arthroplasty in the period from 01.03.2023 to 30.06.2023. The study was conducted without correction for the trade name of vancomycin. Therapeutic drug monitoring was performed on the third day after the start of therapy (after the 4th administration). Blood sampling was performed 1 hour after infusion and 1 hour before subsequent infusion. Vancomycin in blood plasma was determined by high-performance liquid chromatography using a chromatograph "LC-20 Prominence" (Shimadzu, Japan) in reverse phase mode with matrix photodiode detector of UV and visible spectra (SPD-M20A).

Results. A total of 14 patients were included in the study, including 6 males and 8 females. The mean age of the patients was 60.36 ± 12.38 years. Bacterial flora was detected in all patients included in the study. Resistant Gram-positive microorganisms were isolated: *St. aureus* (MRSA) — 5, in 9 patients — coagulase-negative staphylococci (*St. epidermidis* (MRSE) — 7, *St. simulans* — 2). Therapeutic concentrations of both initial and residual concentrations were achieved in 28.57% of cases. In 71.43% of cases residual concentrations had values $<10 \mu\text{g/ml}$, which corresponded to extremely low values, not sufficient for clinical effect associated with eradication of the pathogen at MPC = $1 \mu\text{g/ml}$. At the same time initial concentrations of vancomycin were defined as extremely low in 14.29% of cases, and in 42.86% — as exceeding the therapeutic range. Vancomycin concentrations in the therapeutic range of 10 to $20 \mu\text{g/ml}$ 1 hour after infusion (initial concentrations) were determined in 42.86% of patients.

Conclusion. The results of therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients with deep suppuration after hip arthroplasty show a wide range of concentrations. A high proportion of residual concentrations at extremely low levels ($<9.9 \mu\text{g/ml}$) was observed, which is consistent with the results of other studies and confirms the need for therapeutic drug monitoring in every patient receiving vancomycin therapy.

Keywords: vancomycin; therapeutic drug monitoring; minimum suppressive concentration; hip arthroplasty

For citation: Zhukova OV, Komarov RN, Mitrofanov VN, Vorobeve OA. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in the real-world clinical practice of treating patients with deep suppuration after hip arthroplasty. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(1):56-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-56-62>. EDN: JEKFGW

Received: 01.03.2024. **Revision received:** 15.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Ванкомицин был официально зарегистрирован в 1958 году FDA после проведения нескольких пилотных клинических исследований. Данные, полученные в ходе этих исследований, подтвердили эффективность ванкомицина при лечении инфекций, ассоциированных с *Staphylococcus* spp. Клиническая эффективность ванкомицина была подтверждена последующими исследованиями, однако было отмечено значительное количество нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в т. ч. у больных с нарушением функции почек. Высокая «токсичность» ванкомицина привела к тому, что данный препарат был внесён в список резервных препаратов.

Целью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) ванкомицина является получение информации о его концентрации в плазме крови конкретного пациента и принятие на основании этих данных решения о необходимости изменения режима дозирования для этого конкретного пациента. Коррекция может осуществляться путём увеличения/уменьшения интервалов между введениями либо путём увеличения/уменьшения разовой дозы препарата. Поэтому «оптимизация антибиотикотерапии» подразумевает:

- поддержание адекватного уровня системной экспозиции на протяжении всего периода терапии;
- обеспечение эффективной элиминации инфекционного возбудителя;

- минимизация риска НЛР (в случае ванкомицина — нефротоксичности и, в меньшей степени, ототоксичности);
- предупреждение развития приобретённой антибиотикорезистентности.

Ванкомицин, как и другие гликопептидные антибиотики, по своему фармакокинетическому и фармакодинамическому профилю характеризуются как времязависимым, так и концентрационно-зависимым бактерицидным эффектом. Его оптимальное достижение обеспечивается за счёт поддержания концентрации препарата, превышающей в несколько раз минимальную подавляющую концентрацию (МПК), в силу чего наиболее распространённой стратегией ТЛМ для оценки системной экспозиции по-прежнему является определение остаточной (минимальной) концентрации (C_{trough}) препарата непосредственно перед введением следующей дозы после 4-х инфузий.

Различные рекомендации по ТЛМ ванкомицина содержат указание о необходимости поддержания в крови ванкомицина на уровне 10–20 мг/л, в зависимости от очага инфекции и чувствительности микроорганизма. При выделении возбудителя со значением МПК ≥ 1 мг/л этот диапазон рекомендуется сузить до 15–20 мг/л для воздействия на большее число чувствительных микроорганизмов либо пересмотреть тактику антибиотикотерапии и сменить препарат.

Американское общество инфекционных заболеваний (англ. Infectious Diseases Society of America), Общество фармацевтов, работающих в области инфекционных заболеваний (англ. Society of Infectious Diseases Pharmacists) и Американское общество фармацевтов системы здравоохранения (англ. American Society of Health-System Pharmacists) в журнале “Clinical Infectious Disease” опубликовали консенсусные рекомендации по ТЛМ уровня ванкомицина в сыворотке крови при лечении инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, у взрослых пациентов [1]. Пересмотр данных рекомендаций от 2020 г. рекомендует соотношение ПФК₂₄/МПК на уровне 400–600 мг* час/л (при условии, что МПК составляет 1 мг/л) для достижения клинической эффективности и обеспечения безопасности для пациентов, проходящих лечение серьёзных метициллин-резистентных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* [2]. В 2020 г. было также обновлено Руководство по терапевтическому лекарственному мониторингу ванкомицина на основе фактических данных, подготовленное отделом терапевтического мониторинга лекарственных средств Китайского фармакологического общества [3]. Настоятельной рекомендацией является

поддержание концентрации ванкомицина на уровне 10–15 мг/л у взрослых пациентов. Также авторы рекомендуют поддерживать стабильную концентрацию в дозе 10–20 мг/л у взрослых пациентов с тяжёлыми MRSA — инфекциями. К серьёзным MRSA инфекциям относят менингит, остеомиелит, бактериемия, инфекционный эндокардит и пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи. Следует отметить, что для MRSA штаммов с МПК ванкомицина >1 мг/л целесообразно рассмотреть альтернативный препарат в соответствии с клиническим заключением.

В 2022 г. было выпущено Руководство по клинической практике терапевтического лекарственного мониторинга ванкомицина Японского общества химиотерапии и Японского общества терапевтического мониторинга лекарственных средств [4].

Всё это подтверждает значительный интерес к процедуре ТЛМ ванкомицина и её практическую значимость для клинической практики.

На сегодняшний день преимущества процедуры ТЛМ подтверждаются многими работами и исследованиями. Так, ТЛМ ванкомицина был посвящён обзор, в который были включены рандомизированные контролируемые исследования и наблюдательные исследования, в которых сравнивались клинические исходы в группах с ТЛМ и без ТЛМ. Показатель клинической эффективности в группе пациентов, у которых проводилась процедура ТЛМ, оказался достоверно выше по сравнению с группой пациентов, у которых дозирование ванкомицина проводилось без процедуры ТЛМ, ОШ = 2,62, 95% ДИ 1,34–5,11; $p = 0,005$ [5].

Превышение пиковых концентраций ванкомицина (> 20 мкг/мл) способствует повышению риска развития нефротоксичности, а экстремально низкие ($<9,9$ мкг/мл) — селекции резистентных форм грамположительных микроорганизмов [6, 7].

Целью / Objective данного исследования является оценка достижения целевого уровня концентрации ванкомицина в плазме крови пациентов с глубоким нагноением после эндопротезирования тазобедренного сустава на основании терапевтического лекарственного мониторинга.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование были включены пациенты, получавшие инфузионную терапию ванкомицином в гнойном отделении травматологии и ортопедии Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета по поводу глубокого нагноения после эндопротезирования тазобедренного сустава в период с 01.03.2023 г. по

30.06.2023 г. Исследование проводилось без поправки на торговое название ванкомицина.

Поскольку исследование носило наблюдательный характер, то был проведён анализ адекватности режима дозирования и соответствие его рекомендованному в зарегистрированных инструкциях по применению лекарственного препарата для исключения этого фактора как причины нецелевых значений концентраций ванкомицина в плазме крови пациентов.

ТЛМ проводился пациентам, получавшим ванкомицин системно, на третьи сутки после начала терапии (после 4-го введения).

Взятие крови осуществлялось через 1 час после инфузии и за 1 час до последующей инфузии в пробирку с активатором свёртывания. Определение ванкомицина в плазме крови после её предварительной депротеинизации осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием хроматографа «LC-20 Prominence» (Shimadzu, Japan) в обращённо-фазовом режиме с матричным фотодиодным детектором УФ и видимого спектра (SPD-M20A). Хроматографическое разделение компонентов пробы выполнялось на колонке XChroma HPLC Column C18-Low pH, 5мкм, 120Å, 4,6-250 мм; подвижная фаза: ацетатный буфер (20 мМ аммония ацетат, pH = 4,15) — метанол в соотношении 78:22 (об/об); скорость потока 1 мл/мин; температура 40°C; длина волны детектирования — 240 нм. Предел детектирования ванкомицина в плазме — 0,4 мкг/мл.

Значения концентраций ванкомицина оценивали следующим образом: <10 мкг/мл — экстремально низкие концентрации; 10–20 мкг/мл — эффективные концентрации; >20 мкг/мл — превышение терапевтических концентраций [2].

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В исследование было включено 14 пациентов, из них 6 мужчин и 8 женщин. Средний возраст пациентов составил $60,36 \pm 12,38$ лет.

Бактериальная флора была обнаружена у всех включённых в исследование пациентов. Высевались резистентные грамположительные микроорганизмы: *St. aureus* (MRSA) — 5, у 9 пациентов — коагулазонегативные стафилококки (*St. epidermidis* (MRSE) — 7, *St. simulans* — 2). МПК ванкомицина составила 1 мкг/мл у 13 пациентов. У 1 пациента МПК составила 2 мкг/мл (*St. epidermidis*).

При назначении ванкомицина использовался стандартный режим дозирования, описанный в инструкции по применению. У пациентов, включённых в исследование, ванкомицин назначался по 1 г 2 раза в сутки (1-часовые инфузии).

Проведённый анализ историй болезни показал, что все пациенты имели нормальные показатели креатинина (мужчины — $103,28 \pm 20,50$ мкмоль/л ($n = 6$); женщины — $88,18 \pm 9,59$ мкмоль/л ($n = 8$)), что в свою очередь является основанием для использования стандартного режима дозирования без корректировки дозировки ванкомицина. У всех пациентов использовался стандартный режим дозирования ванкомицина по 1 грамму 2 раза в сутки в виде 1-часовой инфузии.

Значения начальных концентраций ванкомицина (через 1 час после инфузии) варьировались в диапазоне от 5,12 до 32,20 мкг/мл ($18,58 \pm 6,71$). Значения остаточных концентраций ванкомицина варьировались в диапазоне от 1,52 до 19,30 мкг/мл ($6,67 \pm 5,11$) (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация ванкомицина в плазме крови пациентов, мкг/мл
(результаты терапевтического лекарственного мониторинга)

Table 1

Patient's plasma vancomycin concentrations, µg/ml (results of therapeutic drug monitoring)

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
через 1 час	22,70	32,20	19,88	13,72	15,76	23,20	20,72	9,00	20,30	18,80	5,12	19,86	17,42	21,44
через 11 часов (за 1 час до инфузии)	10,50	19,30	2,03	3,08	6,08	5,24	10,64	2,48	5,04	13,84	1,52	4,10	5,59	3,96

Таким образом, проведённый анализ соответствия начальных и остаточных концентраций ванкомицина по результатам ТЛМ показал, что терапевтические концентрации как начальные, так и остаточные были достигнуты в 28,57% случаев. В 71,43%

случаев остаточные концентрации имели значения <10 мкг/мл, что соответствовало экстремально низким значениям, не достаточным для проявления клинического эффекта, связанного с эрадикацией возбудителя при МПК = 1 мкг/мл. При этом начальные

концентрации ванкомицина определялись как экстремально низкие в 14,29% случаев, а в 42,86% — как превышающие терапевтический диапазон. Концентрации ванкомицина в терапевтическом диапазоне от 10 до 20 мкг/мл через 1 час после инфузии (начальные концентрации) были определены у 42,86% пациентов (см. рисунок).

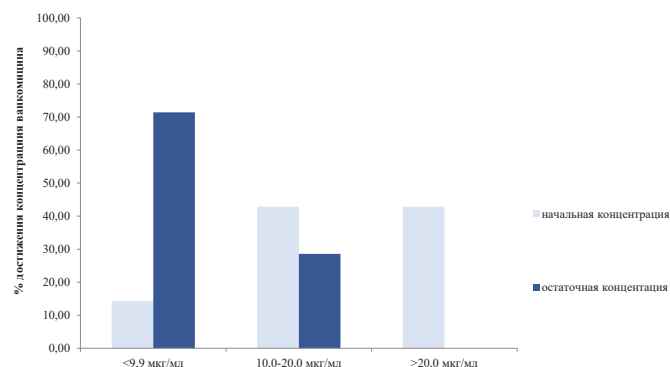


Рис. Начальные и остаточные концентрации ванкомицина (результаты терапевтического лекарственного мониторинга)

Fig. Initial and residual concentrations of vancomycin (results of therapeutic drug monitoring)

Заключение / Conclusion

Полученные результаты ТЛМ ванкомицина у пациентов с глубоким нагноением после эндопротезирования тазобедренного сустава показывают широкий разброс концентраций. При этом отмечена высокая доля остаточных концентраций на уровне экстремально низких (<9,9 мкг/мл), что согласуется с результатами других исследований и подтверждает необходимость проведения ТЛМ у каждого пациента, получающего терапию ванкомицином. Так, в ходе исследования остаточных концентраций ванкомицина у 471 пациента, получавших инфузии ванкомицина в отделении гнойной хирургии РНИИТО им. Р. Р. Вредена после ортопедических операций в период с 01.01.2014 г. по 31.05.2016 г., было установлено, что целевые значения на третьи сутки введения ванкомицина были достигнуты лишь у 12,1% пациентов [8].

Так, с января 2014 г. по октябрь 2016 г. в Катаре было проведено ретроспективное исследование результатов ТЛМ ванкомицина у взрослых пациентов, ($n = 99$). Наиболее частыми инфекциями были сепсис/септический шок (17,3%, $n = 35$), инфекции кожи и мягких тканей (15,8%, $n = 32$) и инфекции нижних дыхательных путей (15,3%, $n = 31$). Согласно интерпретации клиницистов, большинство концентраций (51%) были субтерапевтическими, тогда

как остальные находились в пределах терапевтического окна (13,5%), либо сверхтерапевтическими (13%) [9].

Полученные результаты подтверждают необходимость рутинного проведения ТЛМ ванкомицина с одной стороны для достижения клинического эффекта, связанного с эрадикацией возбудителя, а с другой — для предотвращения высоких концентраций, сопряжённых с проявлением нефротоксичности. В исследовании [10] оценивали результаты внедрения ТЛМ ванкомицина. Исследование проводилось на базе двух многопрофильных больниц Латвии, в одной из которых был реализован и применялся локальный протокол ТЛМ, а в другой — ванкомицин назначался в стандартных режимах дозирования. Данные были собраны за 4 года (2016–2020 гг.) в стационаре без локального протокола ТЛМ и за 2 года (2018–2020 гг.) в стационаре с локальным протоколом ТЛМ, начиная с периода его внедрения. Данные о больных, включённых в исследование, были проанализированы с учётом пола, возраста, массы тела и функции почек. В стационаре с протоколом ТЛМ по сравнению с стационаром без протокола ТЛМ выявлены более успешные результаты адекватной корректировки терапии (55,56 против 35,29%).

В исследовании [11] описывается опыт ТЛМ для контроля безопасности назначения ванкомицина у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений. В исследовании проведён ретроспективный анализ 4 клинических случаев пациентов с сепсисом, находившихся в реанимационных отделениях ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского» в 2021 г., которым был назначен ванкомицин. На примере 4 клинических случаев пациентов с сепсисом показано, что при назначении ванкомицина в дозе, адекватной для конкретного случая, концентрация препарата в плазме крови может выходить за пределы терапевтического диапазона. В одном случае при развитии острого повреждения почек у пациента на фоне сепсиса проведение ТЛМ концентрации ванкомицина позволило предотвратить прогрессирование нарушений функции почек у пациента, в 3 случаях — проконтролировать достижение терапевтической концентрации препарата либо провести своевременную коррекцию дозы препарата для её достижения. Своевременная коррекция дозы ванкомицина путём проведения ТЛМ концентрации препарата в плазме крови позволяет достигать высокого антимикробного эффекта у пациентов с сепсисом, минимизировать нефротоксическое действие препарата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ИСМЖЕ. Жукова О. В. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Комаров Р. Н., Воробьева О. А. — сбор, анализ и интерпретация результатов работы; Митрофанов В. Н. — сбор, анализ и интерпретация результатов работы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жукова Ольга Вячеславовна — д. фарм. н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация
e-mail: ov-zhukova@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>
РИНЦ SPIN-код: 4167–1496

Комаров Роман Николаевич — к. м. н., врач-травматолог-ортопед ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2705-8224>
РИНЦ SPIN-код: 6000–0663

Митрофанов Вячеслав Николаевич — к. м. н., зав. отделением гнойной хирургии (остеологии) ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2046-3865>
РИНЦ SPIN-код: 6390–9593

Воробьева Ольга Александровна — к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2892-6174>
РИНЦ SPIN-код: 7548–7336

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

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

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship. Zhukova OV — research concept and design, text writing; Komarov RN, Vorobyeva OA — collection, analysis and interpretation of work results; Mitrofanov VN — collection, analysis and interpretation of work results, text editing, approval of the final version of the article for publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Zhukova — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
e-mail: ov-zhukova@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>
RSCI SPIN code: 4167–1496

Roman N. Komarov — PhD, Cand. Sci. (Med.), orthopedic traumatologist Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2705-8224>
RSCI SPIN code: 6000–0663

Vyacheslav N. Mitrofanov — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of purulent surgery (osteology) Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2046-3865>
RSCI SPIN code: 6390–9593

Olga A. Vorobeva — PhD, Cand. Sci. (Pharm), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2892-6174>
RSCI SPIN code: 7548–7336

Список литературы / References

1. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009 Aug 1;49(3):325–7. doi: 10.1086/600877.
2. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious

- Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1361-4. doi: 10.1093/cid/ciaa303.
3. He N, Su S, Ye Z, et al. Evidence-based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 23;71(Suppl 4):S363-S71. doi: 10.1093/cid/ciaa1536.
4. Matsumoto K, Oda K, Shoji K, et al. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing: A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics*. 2022 Feb 23;14(3):489. doi: 10.3390/pharmaceutics14030489.
5. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Oct 18;8(10):e77169. doi: 10.1371/journal.pone.0077169.
6. Elbarbry F. Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018 Jun;43(3):259-268. doi: 10.1007/s13318-017-0456-4.
7. Туфанова О.С., Касимова А.Р., Божкова С.А. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):128-38. [Tufanova OS, Kasimova AR, Bozhkova SA. Therapeutic drug monitoring for evaluation of the efficacy and safety of vancomycin in patients with orthopaedic infections. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):128-138. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138.
8. Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., и др. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(1):60-66. [Borisov AM, Galankin TL, Bozhkova SA, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients with infectious complications in traumatology and orthopedics. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2020;22(1):60-66. (In Russ.)]. doi:10.36488/cmac.2020.1.6066.
9. Al Sulaiti FK, Nader A, El Mekaty E, et al. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Service Quality Indices and Clinical Effectiveness Outcomes: A Retrospective Cohort and Clinical Audit. *J Am Coll Clin Pharm*. 2020;3(4):778-85. doi:10.1002/jac5.1223.
10. Mauliņa I, Darbiniece K, Miķelsone-Jansone L, et al. Experience of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in Two Multidisciplinary Hospitals in Latvia. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Mar 2;58(3):370. doi: 10.3390/medicina58030370.
11. Прокофьев А.Б., Белков С.А., Казаков Р.Е., и др. Опыт использования терапевтического лекарственного мониторинга для контроля безопасности назначения ванкомицина у пациентов с сепсисом в условиях реанимационных отделений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):139-50. [Prokofiev AB, Belkov SA, Kazakov RE, et al. Experience of using therapeutic drug monitoring to control the safety of vancomycin in intensive care unit patients with sepsis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):139-150. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-139-150.



Идеальная скорость набора пациентов в клинических исследованиях II–III фаз

© Милованов С. С.

ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Скорость набора пациентов в клиническое исследование позволяет оценить работу клинического центра, произвести расчёт времени на достижение целевого набора. Авторы оценивают скорость набора на основании сопоставления с целевой величиной набора, и, по данным литературы, на скорость набора влияют множество факторов, которые в основном влияют отрицательно, уменьшая её. Оценки на оптимальность набора или нормальность набора пациентов по данным литературы всегда делались в расчёте на определённый протокол и нозологию, так как данный параметр невозможно сконструировать экспериментально в идеальных условиях при отсутствии влияния того или иного фактора. И, с другой стороны, большинство клинических исследований завершаются неудачей набора пациентов и, соответственно, скорость набора в таких исследованиях находилась под сильным влиянием тех или иных факторов.

Цель исследования. Оценить количественно степень влияния фактора нозологии протокола на скорость набора пациентов в клиническом исследовании.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 4-х международных мультицентровых клинических исследований II–III фаз по набору пациентов в зависимости от влияния фактора нозологии протокола. Использованы методы описательной статистики с типированием, методика расчёта отношения шансов.

Результаты. Получена количественная оценка влияния фактора нозологии протокола на скорость набора пациентов, действие которого разнонаправленно — от не имеющего статически значимого влияния на скорость набора пациентов, до значительного влияния.

Выводы. Впервые предложена количественная оценка факторов, влияющих на набор пациентов. Впервые найдена идеальная скорость набора пациентов.

Ключевые слова: клинические исследования; скорость набора пациентов; факторы набора пациентов; идеальная скорость набора пациентов

Для цитирования: Милованов С. С. Идеальная скорость набора пациентов в клинических исследованиях II–III фаз. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):63-71. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-63-71>. EDN: FAWAWZ

Поступила: 01.03.2024. **В доработанном виде:** 14.03.2024. **Принята к печати:** 20.12.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Ideal recruitment rate in clinical trials in phases II–III

© Svyatoslav S. Milovanov

Individual entrepreneur Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow, Russian Federation

Abstract. Actuality. The speed of patient recruitment into a clinical trial allows us to evaluate the work of the clinical center and calculate the time required to achieve targeted recruitment. The authors estimate the recruitment rate on the basis of comparison with the target recruitment value, and according to the literature, the recruitment rate is influenced by many factors, which mainly have a negative effect, reducing it. Assessments of the optimality of recruitment or the normality of recruitment of patients according to the literature were always made based on a specific protocol and nosology because this parameter cannot be constructed experimentally under ideal conditions in the absence of the influence of one or another factor. On the other hand, most clinical trials fail to recruit patients, and accordingly, the recruitment rate in such studies was strongly influenced by certain factors. For the first time, we assessed the patient recruitment rate in successful studies when calculating the degree of influence of the nosology and found the ideal recruitment rate, i. e., the recruitment rate with zero influence of the factor.

Objective. To quantify the degree of influence of the nosology factor of the protocol on the recruitment rate of patients in a clinical trial.

Materials and methods. A retrospective analysis of 4 international multicenter clinical trials of II–III phases was conducted on the recruitment of patients depending on the influence of the nosology factor of the protocol. Descriptive statistics using the typing and odds ratio technique.

Results and discussion. A quantitative assessment of the influence of the nosology factor of the protocol on the rate of patient recruitment was obtained. Found the ideal typing speed.

Conclusions. For the first time, a quantitative assessment of factors influencing patient recruitment has been proposed. For the first time, the ideal recruitment rate has been determined.

Keywords: clinical trials; recruitment rate; recruitment factors; ideal recruitment rate

For citation: Milovanov SS. Ideal recruitment rate in clinical trials in phases II–III. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(1):63-71. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-63-71>. EDN: FAWAWZ

Received: 01.03.2024. **Revision received:** 14.03.2024. **Accepted:** 20.12.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Международное руководство по надлежащей клинической практике (ICH GCP) требует определения скорости набора пациентов в клиническом центре (пункт 5.18.4). Для успеха протокола данный параметр должен быть в строгом соответствии с целевым набором [1]. Неуспешных исследований, по данным литературы, кратно больше, чем удачных [2, 3]. Кроме оценки скорости набора пациентов, авторами оцениваются финальный набор, и только единицы авторов оценивают предварительные цифры набора [4, 5]. На скорость набора пациентов оказывают влияние множество различных факторов [6], которые в основном снижают скорость набора и в большинстве случаев до полного отсутствия набора. Исследование влияния факторов затруднено из-за их лабильности [7], связанной с большим их количеством и переплетением их взаимного действия, и, если в доклинических исследованиях некоторые процессы для более глубокого изучения можно воспроизвести отдельно и получить значения, то в клинических исследованиях это невозможно, но необходимость поиска значений набора пациентов, неподверженного влиянию факторов, остаётся актуальной по аналогии с поиском «стандартного человека» [8] или позже «условного человека» в анатомии [9]. Для выявления количественного влияния факторов применяют методику отношения шансов с уровнем статистической значимости равной 0,05 [10, 11].

Методы и материалы / Methods and materials

Для изучения скорости набора пациентов были отобраны клинические исследования, успешно выполнившие поставленные цели по набору пациентов, по следующим нозологиям:

1. рак головы и шеи (распространённым первичным плоскоклеточным раком полости рта / мягкого нёба) — III фазы (CS001P3, EudraCT — 2010-019952-35);

2. рак лёгкого (немелкоклеточным раком лёгкого стадии IIb или IV) (STA9090, EudraCT — 2011-001084-42);
 3. колоректальный рак (колоректальным раком и рецидивирующими метастазами в печени) (LSO-OL006, EudraCT — 2006-004214-41);
 4. идиопатическая пурпура (хроническая персистирующая) (SM101-201, EudraCT — 2009-014842-28).
- Результаты набора пациентов и связанные с набором данные (скорость набора пациентов и другие) получены из клинических центров России, Украины и Белоруссии, а также для анализа включены основные результаты набора по всем клиническим центрам мира.

Всего набрано 622 пациента из 70 клинических центров, расположенных в 59 городах региона РУБ (Россия, Украина, Белоруссия). Общее количество вовлечённых пациентов по всему миру — 1919 [12].

В исследовании использованы следующие методы статистического анализа:

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

- Тип сайта, предложенный для оценки набора;
 - Параметр — финальный набор пациентов;
 - Параметр — финальная скорость набора пациентов;
2. Метод расчёта отношения шансов (OR): (формула 1)

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}, \text{ где} \quad (1)$$

A — количество потенциальных пациентов клинического центра (исходя из данных на сто тысяч населения в год по данным [13–15]), которые активно набирали пациентов, включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов);

В — количество потенциальных пациентов клинических центров, которые не набрали ни одного пациента;

С — количество потенциальных пациентов клинического центра, которые активно набирали пациентов, НЕ включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов);

Д — количество потенциальных пациентов клинических центров, которые активно набирали пациентов и которые не набрали ни одного пациента, НЕ включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов).

Доверительный интервал (ДИ) — 95% рассчитывали по формуле (2):

$$\text{ДИ (95\%)} = e^{\ln(OR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}, \text{ где (2)}$$

А — количество потенциальных пациентов в клинических центрах, которые активно набирали пациентов, включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов);

В — количество потенциальных пациентов в клинических центрах, которые не набрали ни одного пациента;

С — количество потенциальных пациентов в клинических центрах, которые активно набирали пациентов, НЕ включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов);

Д — количество потенциальных пациентов в клинических центрах, которые активно набирали пациентов и которые не набрали ни одного пациента, НЕ включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов).

Была использована модификация метода, учитывающая незарегистрированное количество заболевших той или иной нозологией, а количество населения с учётом распространённости патологии в данной области нахождения клинического центра с учётом пациентов, вошедших в протокол, и мы рассчитывали полученное значение как количественную степень влияния.

Результаты / Results

Данные нашего исследования получены в ходе проведения четырех международных мультицентровых рандомизированных исследований — рака головы и шеи, колоректального рака, рака лёгкого и идиопатической пурпуры.

Из причин заболеваемости и смертности все злокачественные заболевания занимают второе место и составляют 17% после заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) — 33%. В мире рак лёгкого занимает 1-е место в ряду злокачественных заболеваний, колоректальный рак занимает 3-е место, плоскоклеточный рак головы и шеи находится на 6-м месте [16–20].

Заболеваемость идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) в мире составляет 1,6–3,9 на 100 тыс. населения в год. Среди взрослых и детей распространённость колеблется от 4,5 до 20 на 100 тыс. населения [16–21].

Клинические исследования проводились в 70 городах трёх стран. Данные о распространённости заболевания, финальном наборе пациентов и типах центров представлены в табл. 1.

Таблица 1

Финальный набор пациентов, численность населения и абсолютные цифры распространённости рака головы и шеи (РГШ), рака лёгкого (РЛ), колоректального рака (КРР) и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) в России (Р), Украине (У) и Белоруссии (Б) в 2000–2020 гг.

Table 1

Final patient recruitment, population size and absolute prevalence figures for head and neck cancer (HNC), lung cancer (LC), colorectal cancer (CRC) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in Russia (R), Ukraine (U) and Belarus (B)) in 2000–2020

Город	Код исследования	Страна	Нозология	Население в 2010 году, чел.	Распространённость нозологий протокола на 100 тыс. населения	Финальное число набранных пациентов
Москва	CS001P3	Р	РГШ	10430000	1018	0
Сочи	CS001P3	Р	РГШ	364171	34	0
Санкт-Петербург	CS001P3	Р	РГШ	5391203	500	0
Курск	CS001P3	Р	РГШ	1100248	102	1

Город	Код исследования	Страна	Нозология	Население в 2010 году, чел.	Распространённость нозологий протокола на 100 тыс. населения	Финальное число набранных пациентов
Витебск	CS001P3	Б	РГШ	347900	57	22
Минск	CS001P3	Б	РГШ	1836800	305	32
Санкт-Петербург	CS001P3	Р	РГШ	5391203	500	75
Омск	CS001P3	Р	РГШ	1915170	177	60
Екатеринбург	CS001P3	Р	РГШ	4300374	398	68
Челябинск	STA9090	Р	РЛ	1150000	489	0
Пенза	STA9090	Р	РЛ	519948	221	0
Тула	STA9090	Р	РЛ	406725	202	0
Санкт-Петербург	STA9090	Р	РЛ	5391203	2294	0
Москва	STA9090	Р	РЛ	10430000	4914	0
Сочи	STA9090	Р	РЛ	364171	155	0
Санкт-Петербург	STA9090	Р	РЛ	5391203	2294	0
Владивосток	STA9090	Р	РЛ	598927	255	0
Донецк	STA9090	У	РЛ	1000000	411	0
Черновцы	STA9090	У	РЛ	236691	108	0
Луцк	STA9090	У	РЛ	213950	92	0
Запорожье	STA9090	У	РЛ	746749	321	0
Киев	STA9090	У	РЛ	2625000	1199	0
Киев	STA9090	У	РЛ	2625000	1199	0
Волгоград	STA9090	Р	РЛ	1019000	434	1
Пятигорск	STA9090	Р	РЛ	144603	62	1
Самара	STA9090	Р	РЛ	1133000	490	2
Нижний Новгород	STA9090	Р	РЛ	1289000	541	2
Воронеж	STA9090	Р	РЛ	848851	385	1
Ставрополь	STA9090	Р	РЛ	355914	164	2
Кривой Рог	STA9090	Р	РЛ	695168	292	2
Сумы	STA9090	У	РЛ	292139	123	2
Киев	STA9090	У	РЛ	2625000	1199	3
Казань	STA9090	У	РЛ	1110000	496	11
Харьков	STA9090	У	РЛ	1419000	610	12
Москва	STA9090	Р	РЛ	10430000	4914	36
Днепропетровск	STA9090	У	РЛ	966400	416	34
Санкт-Петербург	LSO-OL006	Р	KPP	5391203	1107	0
Санкт-Петербург	LSO-OL006	Р	KPP	5391203	1107	0

Город	Код исследования	Страна	Нозология	Население в 2010 году, чел.	Распространённость нозологий протокола на 100 тыс. населения	Финальное число набранных пациентов
Москва	LSO-OL006	Р	KPP	10430000	2371	0
Барнаул	LSO-OL006	Р	KPP	625679	128	3
Ярославль	LSO-OL006	Р	KPP	597161	123	4
Екатеринбург	LSO-OL006	Р	KPP	4300374	883	3
Донецк	LSO-OL006	У	KPP	1000000	181	5
Черкассы	LSO-OL006	У	KPP	279074	53	3
Днепропетровск	LSO-OL006	У	KPP	966400	183	3
Москва	LSO-OL006	Р	KPP	10430000	2257	7
Санкт-Петербург	LSO-OL006	Р	KPP	5391203	1107	7
Москва	LSO-OL006	Р	KPP	10430000	2371	11
Санкт-Петербург	LSO-OL006	Р	KPP	5391203	1107	11
Тамбов	LSO-OL006	Р	KPP	281348	58	11
Запорожье	LSO-OL006	У	KPP	746749	141	11
Нижний Новгород	LSO-OL006	Р	KPP	1289000	261	33
Москва	LSO-OL006	Р	KPP	10430000	2371	36
Киев	LSO-OL006	У	KPP	2625000	527	35
Харьков	LSO-OL006	У	KPP	1419000	268	33
Тула	SM101-201	Р	ИТП	406726	0	0
Ижевск	SM101-201	Р	ИТП	631182	0	0
Санкт-Петербург	SM101-201	Р	ИТП	5391203	4	0
Киев	SM101-201	У	ИТП	2625000	6	0
Днепропетровск	SM101-201	У	ИТП	966400	2	0
Одесса	SM101-201	У	ИТП	993120	2	0
Электросталь	SM101-201	Р	ИТП	156136	0	2
Екатеринбург	SM101-201	Р	ИТП	4300374	3	6
Нижний Новгород	SM101-201	Р	ИТП	1289000	1	6
Рязань	SM101-201	Р	ИТП	526919	0	2
Краснодар	SM101-201	Р	ИТП	715417	1	3
Сочи	SM101-201	Р	ИТП	364171	0	1
Харьков	SM101-201	У	ИТП	1419000	3	3
Саратов	SM101-201	Р	ИТП	838321	1	8
Москва	SM101-201	Р	ИТП	10430000	8	8

Примечания: РГШ — рак головы и шеи; РЛ — рак лёгкого; KPP — колоректальный рак; ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; Р — Россия; У — Украина; Б — Белоруссия.

В представленных данных табл. 1 можно увидеть очень большой разброс количества набранных пациентов — то есть при наличии заболеваемости — отсутствие пациентов и, наоборот, при отсутствии заболеваемости — наличие набора в центрах, и, видно,

что клинических центров, не набравших пациентов (26 центров = 37%), значительно больше, чем центров, набравших максимальные цифры (12 центров = 17%).

Далее мы проанализировали скорость набора пациентов (см. табл. 2).

Данные о целевой, предполагаемой и фактической скоростях набора пациентов

Таблица 2

Table 2

Data on target, expected and actual patient recruitment rates

Нозология	Расчётная (целевая) скорость набора пациентов	Предполагаемая скорость набора пациентов, мес. (% от целевого)	Скорость набора пациентов фактическая, мес. (% от целевого)
Рак головы и шеи	0,65	0,2 (31%)	1,1 (169%)
Рак лёгкого	1,3	1,06 (81%)	0,15 (11%)
Колоректальный рак	0,5	1,05 (210%)	0,43 (86%)
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	0,35	0,7 (200%)	0,06 (17%)

На основании фактической скорости набора пациентов мы провели типирование клинических центров (см. табл. 3) по значениям среднего и среднеквадратичного отклонения с расчётом статистической разницы по критерию Стьюдента на:

- молчащие клинические центры со скоростью набора 0 пациентов в месяц;
- низкорекрутинговые клинические центры — скорость набора от 0,01 до 0,19 пациентов в месяц (то есть 1 пациент за 5 месяцев);
- среднерекрутинговые клинические центры — скорость набора от 0,20 до 0,89 пациентов в месяц (то есть 1 пациент за 5–1,4 месяца);

- высокорекрутинговые клинические центры — скорость набора от 0,90 до 3 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 1,1–0,3 месяца).

Для поиска количественной оценки влияния фактора нозологии мы рассчитали отношение шансов набора пациентов, исходя из распространённости заболевания (см. табл. 4).

Градация влияния представлена на рис. 1.

На рис. 1 видно, что значения отношения шансов протокола по раку головы и шеи меньше единицы, то есть мы можем говорить об отсутствии влияния нозологии этого протокола на скорость набора пациентов.

Динамика изменения фактической скорости набора пациентов в зависимости от типа сайта

Таблица 3

Table 3

Dynamics of changes in the actual rate of patient recruitment depending on the type of site

Параметр, р	Тип сайта, $\bar{X} \pm m$ (N=70)			
	Молчащие	Низко-рекрутинговые	Средне-рекрутинговые	Высоко-рекрутинговые
Финальная скорость набора пациентов в месяц $\frac{2}{3} < 0,05$ $\frac{2}{4} < 0,05$ $\frac{3}{4} < 0,05$	0	0,09 $\pm$ 0,009	0,4 $\pm$ 0,05	1,7 $\pm$ 0,03

Таблица 4

Отношение шансов набора пациентов

Table 4

Patient Recruitment Odds Ratio

Нозология	Рак головы и шеи	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Колоректальный рак	Рак лёгкого
Отношение шансов	0,996 (95% ДИ 0,43–1,096)	7,02 (95% ДИ 3,1–15,9)	3,64 (95% ДИ 3,49–3,79)	1,708 (95% ДИ 1,65–1,77)
Заключение	Влияние на набор пациентов минимально и статистически не существенно	Влияние на набор пациентов очень высокое и статистически существенно	Влияние на набор пациентов среднее по силе и статистически существенно	Влияние на набор пациентов слабое и статистически существенно

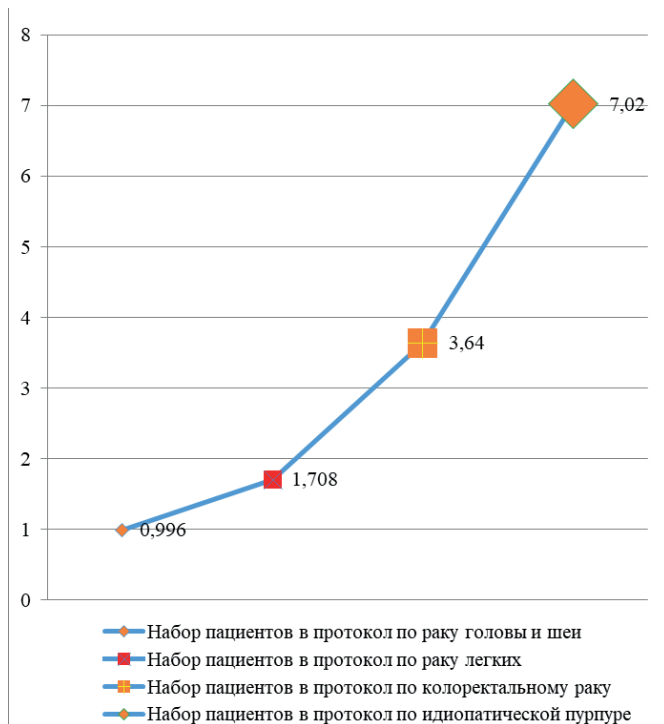


Рис. 1. Влияние нозологии протокола на набор пациентов на основании отношения шансов

Fig. 1. Impact of protocol nosology based on patient recruitment odds ratio

Обсуждение и выводы / Discussion and conclusions

По данным National Center for Biotechnology Information (NCBI) за 2010 год, количество центров, в которых на всем протяжении исследования не было пациентов, составляло до 50% [22]. Наши данные показывают, что количество таких центров составляло 37%. Такой высокий процент компенсируется, по нашим данным, 17% клинических центров, которые набирают максимальные цифры пациен-

тов. Тем не менее, наши данные показывают значительное снижение фактической скорости набора пациентов до 17% по сравнению с целевой. По данным литературы [23–27] только 2 из 13 клинических исследований выполняют набор пациентов в запланированный срок по протоколу и наблюдается очень большой разброс в количестве набранных пациентов в клинических центрах, и, по нашим данным, мы также наблюдали большой разброс в клинических центрах по набранным пациентам. Влияние факторов на набор пациентов отмечено многими авторами и, в частности, скорость набора пациентов в онкологических исследованиях III фазы составляет 1,47–2,13 пациента в месяц [28], а в исследованиях орфанных заболеваний очень низкая из-за редкости патологии. По нашим данным, скорость набора пациентов с онкологическим заболеванием составляла 1,1 пациента в месяц, с ИТП — 0,06 пациента в месяц, что согласуется с данными литературы. Мы впервые рассчитали количественное влияние фактора нозологии протокола на скорость набора пациентов, и влияние нозологии ИТП как орфанного заболевания составило наибольшее значение — 7,02, в то время как влияние рака головы и шеи было минимальным, что подтверждало отсутствие влияния этого фактора. На основании данного факта, мы можем говорить о том, что скорость набора пациентов в изученном нами протоколе по раку головы и шеи являлась идеальной.

Мы впервые попытались проанализировать скорости набора пациентов под влиянием фактора нозологии. На основании нашего анализа впервые была выявлена идеальная скорость набора пациентов в месяц, что позволит учитывать полученные данные при планировании клинических исследований II–III фаз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Автор, ответственный за переписку

e-mail: milovanovss@gmail.com

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

РИНЦ SPIN-код: 8900–3380

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Authors' participation

Milovanov SS completely and single-handedly developed the models, analyzed and interpreted the results, and wrote the text.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Svyatoslav S. Milovanov — Ph. D., independent researcher, Gxp Auditor, Clinical Research Specialist, individual entrepreneur Svyatoslav Sergeevich Milovanov, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: milovanovss@gmail.com

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

RSCI SPIN-code: 8900–3380

Список литературы / References

- van den Bor RM, Grobbee DE, Oosterman BJ, Vaessen PWJ, Roes KCB. 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.
- Schoenberger JA. Recruitment in the Coronary Drug Project and the Aspirin Myocardial Infarction Study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1979 May;25(5 Pt 2):681–684. DOI: 10.1002/cpt.1979255part2681.
- Yang E, O'Donovan C, Phillips J, Atkinson L, Ghosh K, Agrafiotis DK. Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018 Jan 31;9:108–114. doi: 10.1016/j.conctc.2018.01.005.
- Reuter S, Esche G. How effective are site questionnaires in predicting site performance? *Journal of Clinical Research Best Practices.* 2007;3(4).
- Getz K. Predicting successful site performance. *Applied Clinical Trials.* 11-01-2011. Volume 20. Issue 11. <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/predicting-successful-site-performance>. [дата доступа: 01 march 2024].
- 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.
- Chin Feman SP, Nguyen LT, Quilty MT, Kerr CE, Nam BH, Conboy LA, Singer JP, Park M, Lembo AJ, Kaptschuk TJ, Davis RB. Effectiveness of recruitment in clinical trials: an analysis of methods used in a trial for irritable bowel syndrome patients. *Contemp Clin Trials.* 2008 Mar;29(2):241–51. doi: 10.1016/j.cct.2007.08.004.
- Cook MJ. A survey report of the characteristics of the standard man. Oak ridge national laboratory, unpublished data, 1948.
- Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Parry Howells G, Tipton IH. Report of the task group on reference man. – Oxford, 1975. – 496 p. <https://koh.mdc-berlin.de/contents/01-00419.pdf>. [дата доступа: 01 march 2024].
- McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, Entwistle VA, Grant AM, Cook JA, Elbourne DR, Francis D, Garcia J, Roberts I, Snowdon C. 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.
- Durant RW, Davis RB, St George DM, Williams IC, Blumenthal C, Corbie-Smith GM. Participation in research studies: factors associated with failing to meet minority recruitment goals. *Ann Epidemiol.* 2007 Aug;17(8):634–42. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.02.003.
- Милованов С.С. Новые подходы к оценке и классификации параметров набора пациентов для проведения II-III фаз клинических исследований. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(3):76–86. [Milovanov S.S. New approaches to the assessment and classification of patient's selection parameters for phase II-III clinical trials. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(3):76–86. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-3-76-86>.
- Вопросы здравоохранения. Рак. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [дата доступа: 20.11.2022]
- Cancer today. [Электронный ресурс]. URL <https://gco.iarc.fr/> [дата доступа: 20.11.2022]
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых. Научное гематологическое общество. [Электронный ресурс] URL https://npngo.ru/uploads/media_document/93/3d47f09e-0500-4d79-8dc0-688e6bc48636.pdf [дата доступа: 09.03.2024] [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. Scientific Hematological Society. (Electronic resource)].
- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. URL: <http://publications.iarc.fr/586>. [дата доступа: 01 марта 2024].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – ил. – 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) – М.: MNI OI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, – 2021. – ill. – 252 s.].

18. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). *Практическая Онкология*. 2000;(3):3-7. <https://practical-oncology.ru/articles/547.pdf>. [Merabishvili V.M., Dyatchenko O.T. Lung cancer statistics (morbidity, mortality, survival). *Practical Oncology*. 2000;(3):3-7. (in Russ)].
19. Федеральная служба государственной статистики. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Demograficheskie_pokazateli.xlsx [дата доступа: 09.03.2024] [Federal State Statistics Service. (access date: 09.03.2024). (in Russ).].
20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
21. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
22. Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, Development, and Translation. Transforming Clinical Research in the United States: Challenges and Opportunities: Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50892/> doi: 10.17226/12900.
23. Probstfield JL, Wittes JT, Hunninghake DB. Recruitment in NHLBI population-based studies and randomized clinical trials: data analysis and survey results. *Control Clin Trials*. 1987 Dec;8(4 Suppl):141S-149S. doi: 10.1016/0197-2456(87)90017-1.
24. Lièvre M, Ménard J, Bruckert E, Cogneau J, Delahaye F, Giral P, Leitersdorf E, Luc G, Masana L, Moulin P, Passa P, Pouchain D, Siest G. Premature discontinuation of clinical trial for reasons not related to efficacy, safety, or feasibility. *BMJ*. 2001 Mar 10;322(7286):603-5. doi: 10.1136/bmj.322.7286.603.
25. Quick AM, Khaw PT, Elkington AR. Problems encountered in recruiting patients to an ophthalmic drug trial. *The British Journal of Ophthalmology*. 1989 Jun;73(6):432-434. DOI: 10.1136/bjo.73.6.432.
26. Hawkins BS, Prior MJ, Fisher MR, Blackhurst DW. Relationship between rate of patient enrollment and quality of clinical center performance in two multicenter trials in ophthalmology. *Control Clin Trials*. 1990 Oct;11(5):374-94. doi: 10.1016/0197-2456(90)90177-4.
27. Myers BA, Pillay Y, Guyton Hornsby W Jr, Shubrook J, Saha C, Mather KJ, Fitzpatrick K, de Groot M. Recruitment effort and costs from a multi-center randomized controlled trial for treating depression in type 2 diabetes. *Trials*. 2019 Nov 6;20(1):621. doi: 10.1186/s13063-019-3712-x.
28. Jenei K, Haslam A, Olivier T, Miljković M, Prasad V. What drives cancer clinical trial accrual? An empirical analysis of studies leading to FDA authorisation (2015-2020). *BMJ Open*. 2022 Oct 7;12(10):e064458. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064458.



Маркетинговый анализ российского фармацевтического рынка оксалиплатина

© Гопиенко И. А.¹, Зырянов С. К.^{1,2}

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

² — ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Рак толстого кишечника и яичников занимают ведущие места в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований в России. Одним из широко применяемых лекарственных препаратов (ЛП) для лечения данных нозологий является оксалиплатин, однако релевантные сведения, позволяющие оценить его доступность и долю среди других противоопухолевых ЛП, отсутствуют.

Цель. Анализ российского фармацевтического рынка препаратов оксалиплатина среди других противоопухолевых ЛП в 2015–2022 гг.

Материалы и методы. Для анализа использовались отчёты маркетинговых агентств DSM Group и IMS как в стоимостном, так и натуральном выражении.

Результаты. За исследуемый период произошли существенные изменения российского фармацевтического рынка противоопухолевых ЛП: увеличился объём продаж и потребления, что также сопровождалось уменьшением стоимости единиц ЛП в расчёте на упаковку (все противоопухолевые ЛП) и курс применения (оксалиплатин). При этом увеличилась доля российских производителей противоопухолевых ЛП. В отношении оксалиплатина за исследуемый период произошло практически полное вытеснение с рынка оригинального ЛП воспроизведёнными ЛП. Также наблюдался интенсивный процесс импортозамещения: доля отечественных ЛП увеличилась к концу исследуемого периода в стоимостном и натуральном выражении до 93 и 95% соответственно.

Заключение. Выявленные изменения российского фармацевтического рынка за 2015–2022 гг. отражают рост, сопровождающийся увеличением доступности противоопухолевых ЛП и, в частности, оксалиплатина.

Ключевые слова: оксалиплатин; маркетинговое исследование; фармацевтический рынок; лекарственные препараты; исследования потребления лекарств; противоопухолевые лекарственные препараты; рак толстого кишечника; рак яичников

Для цитирования: Гопиенко И. А., Зырянов С. К. Маркетинговый анализ российского фармацевтического рынка оксалиплатина. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):72-77. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-72-77>. EDN: JSMPAG

Поступила: 27.02.2024. В доработанном виде: 11.03.2024. Принята к печати: 20.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024

Marketing analysis of the Russian pharmaceutical market of oxaliplatin

© Irina A. Gopienko¹, Sergey K. Zyryanov^{1,2}

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

² — City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Colon and ovarian cancer occupy leading positions in the structure of morbidity and mortality among malignant neoplasms in Russia. One of the widely used drugs for the treatment of these nosologies is oxaliplatin, but there is no relevant information to assess its availability and share among other antitumor drugs.

Objective. Analysis of the Russian pharmaceutical market for oxaliplatin drugs among other antitumor drugs in 2015–2022.

Materials and methods. For the analysis, reports from marketing agencies DSM Group and IMS were used, both in value and in physical terms.

Results. During the period under study, significant changes occurred in the Russian pharmaceutical market of antitumor drugs: the volume of sales and consumption increased, which was also accompanied by a decrease in the cost of drug units per package (all antitumor drugs) and course of use (oxaliplatin). At the same time, the share of Russian manufacturers of antitumor drugs has increased. In relation to oxaliplatin, during the study period there was almost complete displacement of the original drug from the market by generic drugs. An intensive process of import substitution was also observed: the share of domestic drugs increased by the end of the study period in value and volume terms to 93 and 95%, respectively.

Conclusion. Identified changes in the Russian pharmacological market for 2015–2022 reflect an increase accompanied by an increase in the availability of antitumor drugs and, in particular, oxaliplatin.

Keywords: oxaliplatin; market research; pharmaceutical market; drugs; drugs utilization research; antitumor drugs; colon cancer; ovarian cancer

For citation: Gopienko IA, Zyryanov SK. Marketing analysis of the Russian pharmaceutical market of oxaliplatin. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(1):72-77. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-72-77>. EDN: JSMPAG

Received: 27.02.2024. **Revision received:** 11.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Злокачественные новообразования (ЗНО) представляют собой социально значимые заболевания и являются второй причиной смертности во всём мире [1], однако в высокоразвитых странах наблюдается тенденция к перемещению ЗНО на первое место по летальности [2]. Высокая заболеваемость ЗНО наносит урон общественному здоровью и социально-экономическому развитию страны [1]. В 2022 г. в Российской Федерации было выявлено 624835 новых случаев ЗНО (у женщин и мужчин — 283179 и 341656 случаев соответственно), что на 7,6% выше, чем в 2021 г. (580415 случаев), однако на 2,4% ниже, чем в 2019 г. (640391 случаев) [3]. Рак толстого кишечника и яичников занимают ведущие места в структуре заболеваемости и смертности среди ЗНО в России [4, 5]. Оксалиплатин — противоопухолевое средство, относящееся к алкилирующим соединениям — широко применяется для лечения рака толстого кишечника и яичников, а также ЗНО других локализаций [6–9]. Фармакоэкономические исследования российского рынка онкологических препаратов были проведены рядом исследователей [1, 10]. Однако опубликованных сведений, касающихся изменения фармацевтического рынка России в последние годы, особенно в отношении препаратов оксалиплатина, нет. В связи с этим актуально проведение маркетингового исследования рынка оксалиплатина в России для оценки доступности, потребляемости ЛП данного международного непатентованного наименования (МНН) и рыночной доли оксалиплатина.

Цель / Objective

Анализ российского фармацевтического рынка препаратов оксалиплатина среди других противоопухолевых ЛП в 2015–2022 гг.

Материалы и методы / Materials and methods

Для анализа российского фармацевтического рынка оксалиплатина и противоопухолевых ЛП ис-

пользовались методы структурного и сравнительного анализа. Анализ объёма продаж препаратов оксалиплатина и его доли в общем фармацевтическом рынке противоопухолевых лекарственных препаратов (ЛП) проводился в динамике с использованием официальных отчётов маркетингового агентства DSM Group и IMS как в натуральном, так и стоимостном выражении с 2015 по 2022 гг.

Оценка натурального выражения объёма фармацевтического рынка противоопухолевых ЛП проводилась из расчёта на количество проданных упаковок. Для расчёта натурального выражения объёма фармацевтического рынка оксалиплатина использовалась более точная оценка потребления ЛП по экспозиции оксалиплатина. Расчёт экспозиции данного МНН проводился на основе данных о продажах лекарственных препаратов оксалиплатина за 2015–2022 гг. и средней используемой дозы лекарственного средства. В связи с отсутствием для оксалиплатина утверждённой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) установленной суточной дозы (*англ.* defined daily dose; DDD) для расчёта использовали значение средней курсовой (1 курс равен 2 неделям терапии) дозы препарата (85 мг/м^2) и среднее значение поверхности тела человека ($1,72 \text{ м}^2$). Соответственно, для расчёта экспозиции использовалась средняя курсовая доза оксалиплатина, равная 147 мг. Уровень экспозиции в данном случае мог считаться приближенным к фактическому потреблению препаратов оксалиплатина в связи с тем, что его применение проводится в лечебных учреждениях.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Российский фармацевтический рынок противоопухолевых ЛП. По результатам анализа продаж в 2015–2022 гг. отмечен выраженный рост продаж противоопухолевых ЛП: доход от продажи ЛП данной фармако-терапевтической группы увеличился с 55629 млн рублей в 2015 г. до 228250 млн рублей в 2022 г. При этом изменение объёма продаж про-

исходило экспоненциально с невыраженным ростом показателя с 2016 по 2018 гг. (в среднем на 10% в год) и существенным увеличением объёма продаж с 2019 по 2022 гг. (в среднем на 34% в год) (см. рис. 1). Всего за исследуемый период годовой объём продаж увеличился в 4,1 раза. Наибольшее увеличение объёма продаж по сравнению с предыдущим годом было в 2019 г. (на 67%).

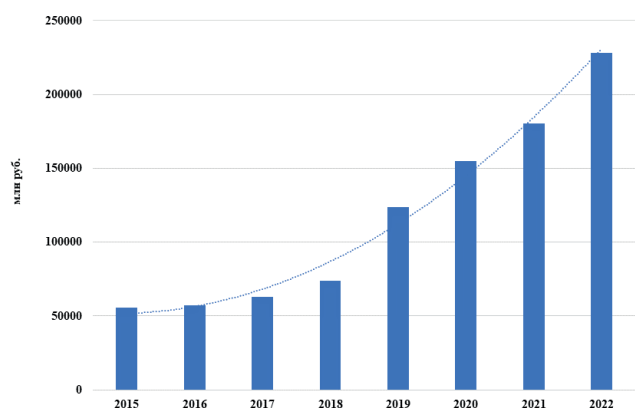


Рис. 1. Изменение объёма российского фармацевтического рынка противоопухолевых лекарственных препаратов в стоимостном выражении в 2015–2022 гг.

Fig. 1. Change in the volume of the Russian pharmaceutical market of antitumor drugs in value terms in 2015–2022.

При учёте инфляции объём продаж противоопухолевых ЛП с 2015 по 2022 г. по национальной валюте увеличился в 2,7 раза, а по мировой — в 2,6 раза. Соответственно за исследуемый период наблюдался рост российского фармацевтического рынка противоопухолевых ЛП в стоимостном выражении, прогностически ожидается также и увеличение рынка оксалиплатина.

Объём российского фармацевтического рынка в натуральном выражении за исследуемый период увеличился в 1,9 раза: с 8001 тыс. единиц за 2015 год до 15177 тыс. единиц за 2023 год (см. рис. 2).

За исследуемый период увеличение объёма российского фармацевтического рынка противоопухолевых ЛП в стоимостном выражении было больше, чем в натуральном выражении. Соответственно, за исследуемый период наблюдался рост стоимости единиц ЛП (в связи с различием дозировок реализуемых ЛП расчёт стоимости упаковки не проводился). Это могло быть обусловлено как общим повышением стоимости ЛП, так и появлением новых дорогостоящих инновационных ЛП. При этом доля отечественных производителей на российском фармацевтическом рынке противоопухолевых ЛП за исследуемый период в натуральном выражении увеличилась на 15%, а в стоимостном выражении снизилась после

несущественного роста (с 32 до 39%) в 2016 году до 16% в 2022 году. Следовательно, за исследуемый период наблюдалось не только увеличение спроса на противоопухолевые ЛП отечественных производителей, но и повышение их доступности на российском фармацевтическом рынке.

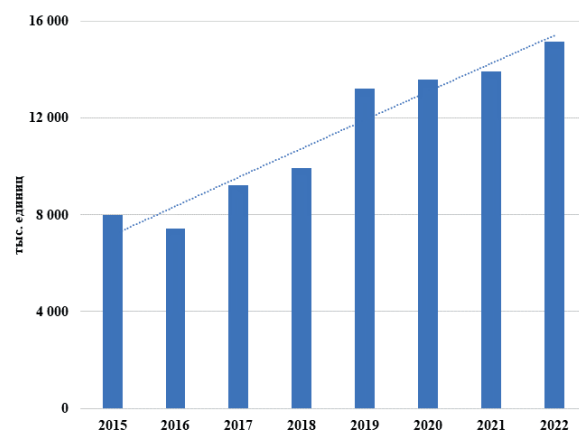


Рис. 2. Изменение объёма российского фармацевтического рынка противоопухолевых лекарственных препаратов в натуральном выражении в 2015–2022 гг.

Fig. 2. Change in the volume of the Russian pharmaceutical market of antitumor drugs in physical terms in 2015–2022.

Российский фармацевтический рынок оксалиплатина. В соответствии с данными о продажах, в 2015–2022 гг. в реализации было 11–14 ЛП оксалиплатина, при этом количественная доля отечественных ЛП данного МНН увеличилась с 27,3 до 46,2%. За исследуемый период оксалиплатин составлял менее 3% от российского фармацевтического рынка противоопухолевых ЛП в стоимостном выражении, и имела тенденция к снижению доли оксалиплатина с максимума в 2016 г. (2,8%) до минимума в 2022 г. (0,7%) Но при этом наблюдался рост доли оксалиплатина в натуральном выражении с минимума в 2015 году (2,7%) до максимума в 2021 и 2022 гг. (4,3% в каждом случае) (см. рис. 4). Таким образом, за исследуемый период рост продаж препаратов оксалиплатина сопровождался снижением его процентной долевой стоимости на российском фармацевтическом рынке противоопухолевых ЛП.

За исследуемый период объём российского фармацевтического рынка оксалиплатина в стоимостном выражении (см. рис. 5) был нестабилен, изменялся волнообразно с минимумом в 2018 году (1249 млн рублей) и максимумом в 2020 году (1676 млн рублей). При учёте инфляции и перерасчёте объёма рынка в стоимостном выражении в USD также наблюдались волнообразные изменения с минимумом в 2016 г. (1556,0 млн рублей и 1379,1 млн

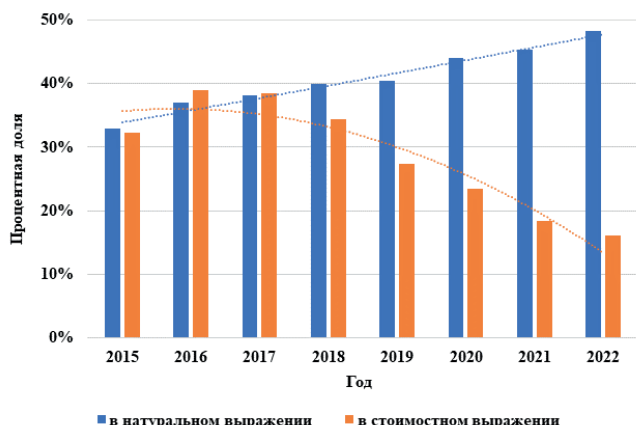


Рис. 3. Изменение доли отечественных производителей на российском фармацевтическом рынке противоопухолевых лекарственных препаратов в стоимостном и натуральном выражениях в 2015–2022 гг.

Fig. 3. Change in the share of domestic manufacturers in the Russian pharmaceutical market of antitumor drugs in value and in kind in 2015–2022.

USD соответственно) и максимальными значениями в 2018 г. (2388,4 млн рублей и 2028,8 млн USD). При оценке тренда значений объема российского фармацевтического рынка оксалиплатина с учетом инфляции отмечено снижение показателя в 1,2 раза (при сравнении значений в 2015 и 2022 гг. — 2049,7 и 1661,0 млн рублей соответственно). Однако при пересчете значений в USD общий тренд был стабильным (значения в 2015 и 2022 гг. были сопоставимы — 1553,3 и 1580,2 млн USD соответственно). Следовательно, можно сделать вывод, что на изменение объема фармацевтического рынка оксалиплатина в первую очередь оказывала влияние инфляция рубля.

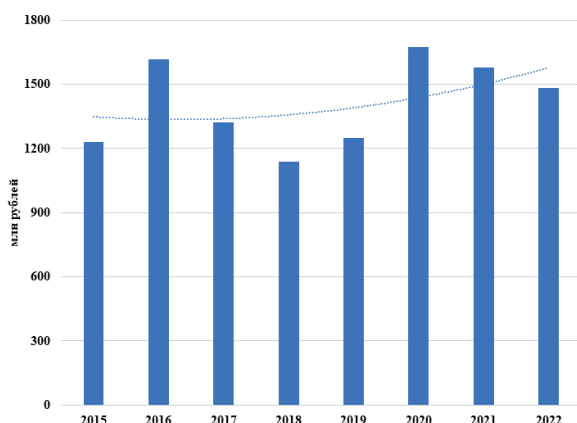


Рис. 5. Изменение объема российского фармацевтического рынка оксалиплатина в стоимостном выражении в 2015–2022 гг.

Fig. 5. Change in the volume of the Russian pharmaceutical market of oxaliplatin in value terms in 2015–2022.

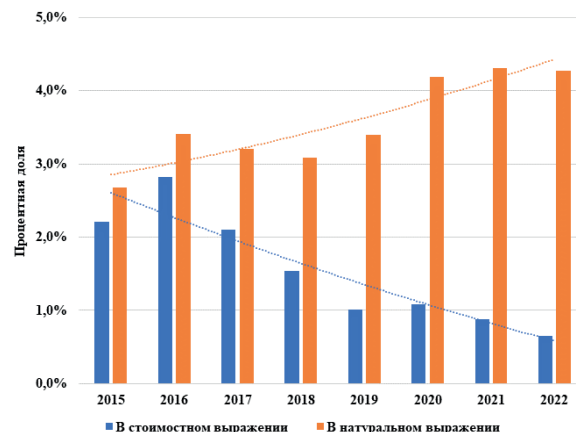


Рис. 4. Изменение доли оксалиплатина на российском фармацевтическом рынке противоопухолевых лекарственных препаратов в стоимостном и натуральном выражениях в 2015–2022 гг.

Fig. 4. Change in the share of oxaliplatin in the Russian pharmaceutical market of antitumor drugs in value and in kind in 2015–2022.

Несмотря на волнообразное изменение объема российского фармацевтического рынка оксалиплатина в стоимостном выражении, в натуральном выражении при пересчете на пациенто-курс в исследуемый период отмечено прогрессирующее увеличение объема потребления ЛП оксалиплатина в 3,1 раз, в среднем на 18% в год. Наиболее выраженный рост потребления отмечен в 2019–2020 гг. (в среднем на 37,4% в год) (см. рис. 6).

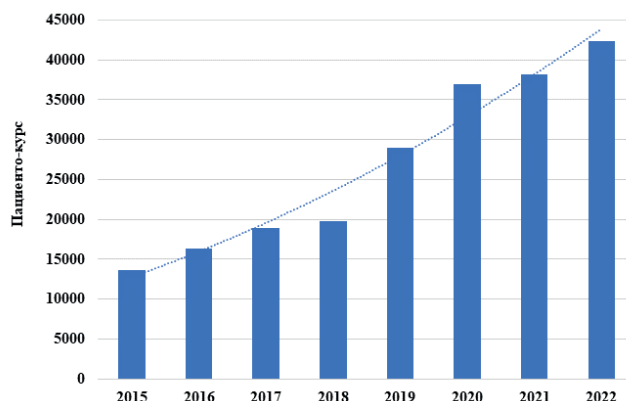


Рис. 6. Изменение потребления оксалиплатина в 2015–2022 гг.

Fig. 6. Change in consumption of oxaliplatin in 2015–2022.

При этом стоимость одного курса терапии ЛП оксалиплатина за исследуемый период снизилась в 2,8 раза с максимальной стоимости в 2016 году (99 тыс. рублей) до минимума в 2022 году (35 тыс. рублей) (см. рис. 7). Аналогичное снижение стоимости одного курса терапии оксалиплатином было также при учете инфляции (в 3,8 раза) и пересчете в USD

(в 3,0 раза). Таким образом, в первую очередь снижение стоимости терапии оксалиплатином ограничивалось инфляцией.

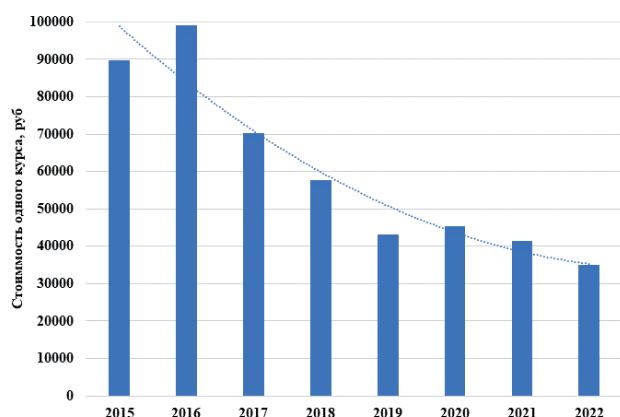


Рис. 7. Изменение стоимости одного курса терапии оксалиплатином в 2015–2022 гг.

Fig. 7. Change in the cost of one course of oxaliplatin therapy in 2015–2022.

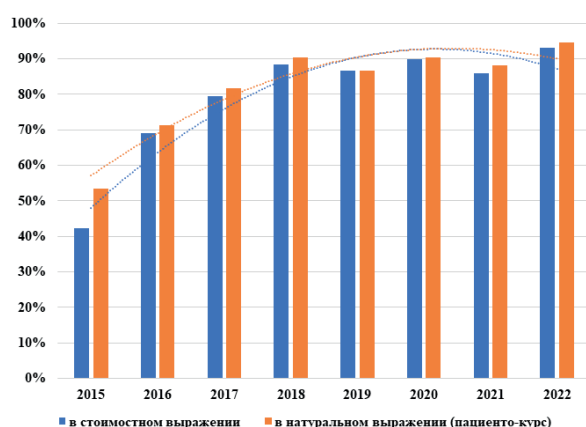


Рис. 8. Изменение процентной доли отечественных лекарственных препаратов в российском фармацевтическом рынке оксалиплатина в 2015–2022 гг.

Fig. 8. Change in the percentage share of domestic drugs in the Russian pharmaceutical oxaliplatin market in 2015–2022.

За исследуемый период отмечено практически полное замещение оригинального препарата окса-

липлатина воспроизведёнными препаратами. Так, доля оригинального препарата на российском фармацевтическом рынке оксалиплатина как в стоимостном, так и в натуральном выражении снизилась с 23,4 и 9,21% соответственно в 2015 г., до 0,03 и 0,01% соответственно в 2022 г.

При этом доля отечественных ЛП на российском фармацевтическом рынке оксалиплатина увеличилась в стоимостном выражении с 42,3% в 2015 г. до 93,1% в 2022 г., а в натуральном выражении в перерасчёте на пациенто-лет — с 53,5 до 94,7% за аналогичный временной интервал (см. рис. 8). Таким образом, за исследуемый период также произошло практически полное импортозамещение препаратов оксалиплатина.

Выводы / Conclusions

За 8 лет исследуемого периода произошли существенные изменения российского фармацевтического рынка противоопухолевых ЛП и, в частности, оксалиплатина: увеличился объём продаж и потребления, что также сопровождалось уменьшением стоимости единиц ЛП в расчёте на упаковку (все противоопухолевые ЛП) и курс применения (оксалиплатин). На стоимостное выражение рынка в первую очередь оказывала влияние инфляция. При этом увеличилась доля российских производителей противоопухолевых ЛП. В отношении оксалиплатина за исследуемый период произошло практически полное вытеснение с рынка оригинального ЛП многочисленными воспроизведёнными ЛП. Также наблюдался интенсивный процесс импортозамещения: доля отечественных ЛП оксалиплатина увеличилась в стоимостном и натуральном выражении с 42 и 53% соответственно в 2015 г., до 93 и 95% соответственно в 2022 г. Таким образом, выявленные изменения российского фармацевтического рынка за 2015–2022 гг. отражают рост, сопровождающийся увеличением доступности противоопухолевых ЛП и, в частности, оксалиплатина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. *Гонопенко И. А.* — концепция исследования, редактирование статьи, обзор литературы, написание статьи; *Зырянов С. К.* — редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship. *Gopienko IA* — research concept, article editing, literature review, article writing; *Zyryanov SK* — article editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гопиенко Ирина Александровна — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: erin332@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-1804>

РИНЦ SPIN-код: 8192-4441

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; зам. главного врача ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Gopienko — Postgraduate Student, Department of General and Clinical Pharmacology Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: erin332@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-1804>

RSCI SPIN code: 8192-4441

Sergey K. Zyryanov — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Deputy Chief physician of City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

RSCI SPIN code: 2725-9981

Список литературы / References

1. Широкова И. Рынок онкологических препаратов: точки роста и перспективы развития. *Ремедиум*. 2014;(6):24-31. [Shirokova I. Cancer drug market: growth areas and development prospects. *Remedium*. 2014;(6):24-31. (In Russ.)].
2. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):785-794. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0. Epub 2019 Sep 3. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):784.
3. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):5-13. [Shakhzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(5):5-13. (In Russ.)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.
4. Урманчеева А.Ф. Оксалиплатин (Элоксатин) в лечении метастатического рака яичника. *РМЖ Приложение Онкология*. 2010;1(1):6-12. [Urmancheeva AF. Oksaliplatin (Eloksatin) v lechenii metastaticheskogo raka yaichnika. *RMZH. Prilozhenie. Onkologiya*. 2010;1(1):6-12. (In Russ.)].
5. Коломейцева АА, Копачевская СВ, Орел НФ, и др. Результаты сравнения терапевтической эквивалентности препарата Оксалиплатин-РОНЦ (производства филиала «НАУКОПРОФИ» ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) с препаратом Элоксатин (Авентис Фарма, Великобритания) в составе схемы mFOLFOX6 в качестве первой линии химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2016;4:58-67. [Kolomeytseva AA, Kopachevskaya SV, Orel NF, et al. The comparison of the therapeutic equivalence of Oxaliplatin-RONC (branch «Naukoprofi» of N.N. Blokhin RCRC) and Eloxatin (Aventis Pharma Ltd, Great Britain) in mFOLFOX6 combination as a first line of chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Malignant Tumours*. 2016;4:58-67. (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-58-67.
6. Soulié P, Raymond E, Brienza S, Cvitkovic E. Oxaliplatin: le premier DACH platine en clinique [Oxaliplatin: the first DACH platinum in clinical practice]. *Bull Cancer*. 1997 Jun;84(6):665-73. French.
7. Cheng J, Shuai X, Gao J, et al. Comparative efficacy and tolerability of adjuvant systemic treatments against resectable colon cancer: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Dec 14;12:1758835920974195. doi: 10.1177/1758835920974195.
8. Song JH, Lee JH, Kim SH, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy rather than fluorouracil-based chemotherapy in rectal cancer is more efficient to decrease distant metastasis and increase survival after preoperative chemoradiotherapy and surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2022 Mar;37(3):649-656. doi: 10.1007/s00384-022-04096-9.
9. Ibrahim A, Hirschfeld S, Cohen MH, et al. FDA drug approval summaries: oxaliplatin. *Oncologist*. 2004;9(1):8-12. doi: 10.1634/theoncologist.9-1-8.
10. Соколенко М.А., Мельникова О.А., Сурин Р.А. Контент-анализ фармацевтического рынка противоопухолевых препаратов. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(4):47-61 [Sokolenko MA, Melnikova OA, Surin RA. Content analysis of the pharmaceutical market for antitumor drugs. *Current problems of health care and medical statistics*. 2021;(4):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2021-4-47-61.



Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии для лечения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого в рамках системы здравоохранения РФ

© Лактионов К. К.¹, Зырянов С. К.², Артамонова Е. В.¹, Смолин А. В.³, Реутова Е. В.¹, Журавлёва М. В.⁴, Колбин А. С.⁵, Фролов М. Ю.⁶

¹ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

² — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³ — ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко», Москва, Российская Федерация

⁴ — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

⁵ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ — ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. Проведён экспертный совет с обсуждением текущей ситуации с диагностикой и лечением распространённого немелкоклеточного рака лёгкого с мутацией в гене MET (pHMPЛ METex14).

Рак лёгкого занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний РФ. Частота молекулярных нарушений в гене MET у пациентов с распространённым раком лёгкого составляет 3%, метод NGS наиболее эффективен для выявления этого варианта альтерации.

Эффективность капматиниба — ингибитора тирозинкиназы MET была подтверждена в регистрационном исследовании GEOMETRY mono-1: частота объективного ответа у пациентов с pHMPЛ METex14, получивших ранее 1–2 линии терапии — 41%, среди ранее не получавших лечения — 68%. Медиана продолжительности ответа — 9,7 мес. у ранее леченных пациентов с pHMPЛ METex14 и 12,6 мес. — среди наивных к терапии пациентов с pHMPЛ METex14. Интракраниальный ответ отмечен в 54% случаев среди пациентов с pHMPЛ METex14. Кроме того, эффективность капматиниба подтверждена при его назначении пациентам с pHMPЛ METex14 в реальной клинической практике. Другие варианты лекарственной терапии — иммуноонкологическая терапия, химиотерапия — малоэффективны при данном варианте заболевания.

На основании данных об эффективности и переносимости капматиниба экспертной группой принято решение о целесообразности включения лекарственного препарата капматиниб в отечественные клинические рекомендации по лечению рака лёгкого и перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого; противоопухолевые лекарственные препараты; рака лёгкого; капматиниб; ингибиторы протеинкиназ

Для цитирования: Лактионов К. К., Зырянов С. К., Артамонова Е. В., Смолин А. В., Реутова Е. В., Журавлёва М. В., Колбин А. С., Фролов М. Ю. Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии для лечения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого в рамках системы здравоохранения РФ. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):78-85. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-78-85>. EDN: YODDWU

Поступила: 27.02.2024. В доработанном виде: 11.03.2024. Принята к печати: 20.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024

Current issues of increasing the availability of innovative therapy for the treatment of patients with non-small cell lung cancer within the Russian healthcare system

© Konstantin K. Laktionov¹, Sergey K. Zyryanov², Elena V. Artamonova¹, Alexey V. Smolin³, Elena V. Reutova¹, Marina V. Zhuravleva⁴, Alexey S. Kolbin⁵, Maxim Yu. Frolov⁶

¹ — National Medical Research Center of Oncology named after. N. N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

³ — Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, Moscow, Russian Federation

⁴ — First Moscow State University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russian Federation

⁵ — First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ — Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract. The advisory board was held to discuss the current situation with diagnosis and treatment of advanced non — small cell lung cancer with a mutation in the MET gene (aNSCLC with METex14). Lung cancer takes a leading place in the structure of oncological diseases in Russia. The frequency of molecular abnormalities in the MET gene patients with advanced lung cancer is 3%, the NGS method is the most effective in identifying this alteration.

The effectiveness of capmatinib, a MET tyrosine kinase inhibitor was confirmed in the GEOMETRY mono-1 registry trial: the objective response rate in the patients with aNSCLC with METex14 who had previously received 1–2 lines of therapy was 41%, among those who had not previously received treatment — 68%. Median duration of response was 9.7 month in previously treated patients with aNSCLC with METex14 and 12.6 months in the treatment — naïve patients with aNSCLC with METex14. Intracranial response was observed in 54% of cases among patients with aNSCLC with METex14. In addition, the efficacy of capmatinib was confirmed when it is administered to the patients with aNSCLC with METex14 in real-world clinical practice. Other therapeutic options (immune-oncology therapy, chemotherapy) are less effective in case of this disease variant.

Based on the data on effectiveness and tolerability of capmatinib, the expert group made a decision to recommend inclusion of capmatinib in the Russian Clinical Guidelines for the treatment of lung cancer and into the Essential Drug list.

Keywords: non-small cell lung cancer; antitumor drugs; lung cancer; capmatinib; protein kinase inhibitors

For citation: Laktionov KK, Zyryanov SK, Artamonova EV, Smolin AV, Reutova EV, Zhuravleva MV, Kolbin AS, Frolov MYu. Current issues of increasing the availability of innovative therapy for the treatment of patients with non-small cell lung cancer within the Russian healthcare system. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(1):78-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-78-85>. EDN: YODDWU

Received: 27.02.2024. **Revision received:** 11.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Ежегодно в России обнаруживается около 50 тыс. новых случаев рака лёгкого. В период с 2009 по 2019 гг. отмечается рост заболеваемости раком лёгкого: 83,6 и 100,5 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Количество больных, умерших в течение года с момента установления диагноза, составляет 48,8%, что обусловлено высокими показателями выявляемости рака лёгкого уже на поздних стадиях (III стадия — 31,6%, IV стадия — 34,8%). При этом на долю наиболее распространённого гистологического варианта немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) приходится до 90% случаев [1]. При данном гистологическом варианте карциномы лёгкого наиболее часто выявляются молекулярные нарушения, что делает необходимым внедрение молекулярного тестирования в рутинную практику врача-онколога.

Основным препятствием для широкого использования препаратов, направленных на ингибирование MET-зависимого пути при НМРЛ, является существующий в настоящий момент алгоритм молекулярного тестирования, предусматривающий последовательное определение от наиболее частых к более редким мишеням.

В результате такого подхода до определения мутации MET (как и других редких мишеней) доходит

лишь незначительная часть образцов, и даже в случае получения позитивного результата он зачастую становится известен слишком поздно, к моменту ухудшения состояния пациента (в среднем свыше месяца). В связи с этим наиболее перспективными направлениями в тестировании редкой драйверной мутации в гене MET при аденокарциноме лёгкого является поддержка NGS тестирования, позволяющего проводить поиск всех доступных мишеней одновременно в подавляющем большинстве случаев. В настоящее время Национальным обществом онко-пульмонологов России инициирован проект по тестированию молекулярных нарушений в раке лёгкого методом NGS. Данный проект позволяет определять биомаркеры, включая мутацию в гене MET, имеющие клиническое значение, перспективные для подбора персонализированного лечения рака лёгкого с использованием препаратов таргетного действия.

Мутация в 14 экзоне 14 гена MET (METex14) является одним из типов аббераций при НМРЛ с распространённостью в популяции до 3%. Среди больных распространённым НМРЛ гиперэкспрессия MET коррелирует со стадией заболевания, является ассоциированной с плохим исходом и служит предиктивным биомаркером низкого ответа на таргетную

терапию. В рамках дискуссии также было высказано предположение о том, что мутация в гене MET коррелирует с возрастом (средний возраст — 72 года) и некоторыми вариантами гистотипа опухоли у пациентов с НМРЛ (аденокарцинома, саркоматоидный вариант) [2, 3].

Разработка таргетной терапии, в том числе направленного действия в отношении тирозинкиназы MET, значительно улучшила общую выживаемость и качество жизни пациентов с НМРЛ, имеющих онкогенные драйверные мутации.

По мнению членов экспертной группы, принявших участие в дискуссии, капматиниб не имеет альтернативных терапевтических опций, зарегистрированных на территории Российской Федерации для лечения пациентов с НМРЛ с пропуском 14 экзона в гене MET. Стандартные варианты лечения, такие как химиотерапия или ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, имеют достаточно низкую эффективность у пациентов с драйверными мутациями в 14 экзоне гена MET. Так, по данным ретроспективных программ, частота объективного ответа при использовании иммуноонкологических препаратов варьирует от 17% у ранее предлеченных пациентов с НМРЛ METex14 и до 43% — у пациентов, ранее не получавших лечения [4, 5]. Препарат кризотиниб согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению пациентов с рНМРЛ METex14 может быть назначен данной категории пациентов по решению врачебной комиссии, однако его эффективность не превышает субоптимальных показателей эффективности терапии при данном заболевании [6].

Как было представлено в рамках дискуссии экспертов, в исследовании GEOMETRY mono-1, в котором оценивали клиническую эффективность и переносимость капматиниба у 364 пациентов с рНМРЛ METex14 (стадии IIIB/IV), общая частота объективного ответа составила 41% (95% ДИ 29–53%) среди 69 пациентов, которые ранее получали одну или две линии терапии, и 68% (95% ДИ 48–84%) среди 28 пациентов, ранее не получавших лечения. Медиана продолжительности ответа при этом составила 9,7 месяца (95% ДИ 5,6–13,0 мес.) у ранее леченных пациентов и 12,6 месяца (95% ДИ 5,6 мес. — значение не достигнуто) у не получавших системной терапии больных рНМРЛ METex14. Исследование GEOMETRY mono-1 также свидетельствовало о высокой эффективности препарата у пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг — интракраниальный ответ в 54% случаев, полный эффект — у 4-х пациентов [7].

Кроме этого, во время дискуссии состоялось обсуждение вопросов обеспечения пациентов как

с онкологическими заболеваниями в целом, так и конкретной группы пациентов.

Вопросы доступности лекарственной терапии в настоящее время являются ключевыми как для врачей и пациентов, крайне заинтересованных в эффективном лечении заболевания, так и для сотрудников здравоохранения, придающих особую важность повышению качества организации медицинской помощи. В настоящее время, несмотря на внимание Правительства РФ к онкологическим пациентам и выделение отдельной подпрограммы «Борьба со злокачественными новообразованиями» в рамках ФЦП «Здравоохранение», сохраняются трудности с обеспечением пациентов инновационной терапией, особенно если дело касается использования лекарственных препаратов, не входящих в клинические рекомендации и Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

В этой связи в числе прочих обсуждаемых аспектов особое внимание экспертов было уделено обсуждению возможностей включения капматиниба в клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого». Клинические рекомендации являются регламентирующим документом, на основе которого врач принимает решение о выборе тактики лечения пациента. В связи с подписанием Президентом Российской Федерации В. В. Путиным в 2018 году закона № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона “Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации” и Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 N 323. [8, 9] клинические рекомендации приобретают статус основного документа для контроля качества проведённого лечения.

Учитывая способности капматиниба влиять на патогенез столь редкой разновидности мутаций, был поднят вопрос об обязательном присутствии капматиниба в пересматриваемых в настоящее время клинических рекомендациях.

В ходе последовавшей дискуссии экспертами было рекомендовано проработать раздел, посвящённый молекулярно-генетической диагностике с целью отражения методологии для выявления данной патологии.

Необходимо отметить единодушное мнение по вопросу о необходимости включения капматиниба в Перечень жизненно важных лекарственных препаратов, что позволит пациентам получать таргетную терапию в рамках Программы государственных гарантий, за счёт средств обязательного медицинского страхования (Статья 80, ч. 2 Федерального закона РФ

№ 323-ФЗ от 21.11.2011 г.) [9]. Включение препарата в перечень ЖНВЛП также гарантирует фиксацию его цены, что является одним из путей повышения доступности лекарственной терапии по всем возможным каналам финансирования, включая региональные закупки и открывает возможность использования капматиниба в качестве препарата первого выбора для лечения пациентов с НМРЛ в рамках бюджетного финансирования.

Обсуждая более детально вопросы, связанные с включением в перечень ЖНВЛП, эксперты выделили основные области, требующие развития в ближайшее время.

Первое, это проработка материала, отражающего доказательную базу клинической эффективности препарата, и, второе, изучение фармакоэкономических аспектов использования капматиниба.

Учитывая обстоятельства, что в настоящее время капматиниб является единственным таргетным препаратом для лечения больных с рНМРЛ METex14, для проведения клинико-экономического анализа требуется применение т.н. прецедентного подхода, предполагающего в качестве технологии сравнения использовать лекарственный препарат, также обладающий уникальными особенностями таргетного воздействия и отсутствия адекватных альтернатив.

В этой связи в целях понимания подходов управления рНМРЛ METex14 важно отметить, что данный вариант молекулярного нарушения при раке лёгкого относят к редким нарушениям, которые могут быть выявлены в случае одновременного тестирования полного спектра генетических нарушений при раке лёгкого. Частота обнаружения генетической альтерации — пропуск 14 экзона в ген MET — достигает 3% в популяции пациентов с рНМРЛ. Однако, учитывая высокую распространённость рака лёгкого в российской популяции, доступность препарата капматиниба в реальной клинической практике в рамках зарегистрированных показаний, формируются благоприятные условия для получения объективных данных по клинической эффективности и безопасности применения капматиниба практикующими специалистами.

Ретроспективное международное мультицентровое исследование эффективности и безопасности капматиниба у пациентов с рНМРЛ METex14, получающих терапию капматинибом в программе раннего доступа, подтверждает финальные результаты II фазы клинического исследования GEOMETRY mono-1. Всего было исследовано: 81 пациент с рНМРЛ METex14, из них 37 — ранее не леченные пациенты. Частота общего объективного от-

вета в общей когорте пациентов с рНМРЛ METex14 (n=81) составила 58%, из них — 68% ЧОО для ранее не леченных пациентов с рНМРЛ METex14 и 50% — для ранее леченных пациентов с рНМРЛ METex14. Медианные значения выживаемости без прогрессирования в когорте пациентов с рНМРЛ METex14, ранее не получавших терапию капматинибом, составили 10,6 мес., в то время как для пациентов с распространённым НМРЛ METex14, ранее получавшим терапию капматинибом (2-ая и 3-я линии терапии), — 9,1 мес. [10].

Ретроспективное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности капматиниба у пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг также подтверждает терапевтическую эффективность капматиниба в отношении ранее не леченных пациентов, что, в свою очередь, прямо коррелирует с финальными результатами II фазы клинического исследования GEOMETRY mono-1. В рамках данного наблюдательного исследования эффективность и переносимость капматиниба оценивалась у 68 пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг, из них 55 пациентов с рНМРЛ METex14 получали терапию капматинибом в 1 линии терапии. Среди пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг, ранее не получавших как лекарственную терапию, так и лучевую терапию, ЧОО достигала 85,0%, в то время как среди пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг, ранее получавших лекарственную терапию, ЧОО составляла 66,7%. Медиана выживаемости без прогрессирования среди ранее не леченных пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг достигала 14,1 мес. Важно, что частота интракраниального ответа среди пациентов с распространённым НМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг, которые ранее не получали лекарственную терапию, а также лучевую терапию, достигала 85%, в то время как среди пациентов с рНМРЛ METex14, ранее получавшим лекарственную терапию, — 66,7% [11].

Следует отметить воспроизводимость результатов клинической эффективности капматиниба в реальной клинической практике, в популяции пациентов с распространённым НМРЛ METex14. Эти пациенты, в отличие от включённых в регистрационное исследование GEOMETRY mono-1, зачастую характеризуются исходно неблагоприятным спектром параметров заболевания, таких как степень метастатического поражения, локализация метастазов, а также сопутствующими заболеваниями со стороны органов и систем, в большей мере свойственных пациентам с НМРЛ старшей возрастной категории.

С учётом текущей ситуации с молекулярным тестированием рака лёгкого, а также доступностью официальных опций лекарственной терапии пациентов с рНМРЛ METex14 в отсутствие капматиниба, пациентам с данным заболеванием могут быть назначены платиновые дуплеты (преимущественно в 1-й линии), а также иммуноонкологические препараты, в том числе ингибитор PD-1 пембролизумаб/атезолизумаб в случае экспрессии PD-L1 свыше 50% [12], или комбинация иммунохимиотерапии при других значениях PD-L1 экспрессии. Важно принять во внимание, что в целом у пациентов с рНМРЛ с мутацией в гене MET зачастую отмечаются высокие показатели PD-L1 экспрессии в отсутствие значимой корреляции с клинической эффективностью при назначении иммунотерапии. Альтернативное назначение препаратов химиотерапии или инновационных иммуноонкологических препаратов, включая пембролизумаб, не приведёт к сколь значимому улучшению параметров выживаемости в данной группе пациентов.

Следует отметить, что в клинической практике терапии распространённого рака лёгкого используются схемы химиотерапии на основе платиновых дуплетов, при этом те же схемы терапии потенциально могут быть назначены пациентам с рНМРЛ METex14 в ситуациях, когда на момент инициации терапии статус молекулярного нарушения не установлен или в отсутствие доступности капматиниба.

Также можно предположить, что препарат пембролизумаб/атезолизумаб может быть назначен пациентам с рНМРЛ METex14 примерно в 23% случаев. Это согласуется с данными регистра российской популяции пациентов с распространённым раком лёгкого, согласно которому примерно 25% таких пациентов имеют высокие значения экспрессии PD-L1 — в интервале от 50 до 100% [13]. Согласно национальным клиническим рекомендациям монотерапия пембролизумабом/атезолизумабом может

быть использована у пациентов с рНМРЛ с уровнем PD-L1 более 50%.

Препарат капматиниб показан для терапии пациентов с рНМРЛ с мутацией в гене MET. Рекомендуемая доза препарата, исследуемая в GEOMETRY mono-1, 400 мг два раза в сутки. При этом терапевтический диапазон препарата может варьировать в зависимости от развития токсических явлений, требующих модификации дозового режима.

Так, в международном наблюдательном исследовании Rescar было показано, что большинство пациентов получали капматиниб в стартовой дозе — 400 мг два раза в сутки (n=59, 73% пациентов), при этом 21% пациентов (n=17) получали препарат в дозе 200 мг два раза в сутки, либо по 400 мг однократно в сутки в результате развившихся токсических реакций на приём капматиниба, с учётом возраста, массы тела пациента или имеющихся сопутствующих заболеваний [10].

Основываясь на данных, описанных выше, высказано предположение, что единственной опцией в качестве альтернативы, для качественной демонстрации клинико-экономических результатов использования капматиниба, может явиться лекарственный препарат пембролизумаб/атезолизумаб, который в настоящее время демонстрирует наибольшую эффективность среди зарегистрированных режимов лечения в отношении пациентов с рНМРЛ METex14.

Таким образом, на основании представленных данных клинических исследований и последовавшей дискуссии, эксперты пришли к заключению о целесообразности обеспечения доступности капматиниба для российских пациентов с рНМРЛ METex14.

Для этого необходимо рекомендовать рассмотреть вопрос о включении препарата капматиниб в клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого» и в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лактионов Константин Константинович — д. м. н., профессор, первый зам. директора; зав. химиотерапевтическим отделением №17 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: lkoskos@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>

РИНЦ SPIN-код: 7404–5133

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; зам. главного врача ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

РИНЦ SPIN-код: 2725–9981

Артамонова Елена Владимировна — д. м. н., профессор, зав. отделением химиотерапии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»; зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии ФПК ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

e-mail: artamonovae@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

РИНЦ SPIN-код: 2483–6309

Смолин Алексей Владимирович — к. м. н., начальник радиологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко», Москва, Российская Федерация

e-mail: smolinvkg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>

РИНЦ SPIN-код: 4596–9574

Реутова Елена Валерьевна — к. м. н., врач-онколог, старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

e-mail: marenich.al@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>

РИНЦ SPIN-код: 9821–9754

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin K. Laktionov — DM, Professor, First Deputy Director; head Chemotherapy Department No. 17 of the National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: lkoskos@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>

RSCI SPIN code: 7404–5133

Sergey K. Zyryanov — DM, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Deputy Chief physician of City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

RSCI SPIN code: 2725–9981

Elena V. Artamonova — DM, Professor, Head. Department of Chemotherapy No. 1 of the National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov; head Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovskiy, Moscow, Russian Federation

e-mail: artamonovae@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

RSCI SPIN code: 2483–6309

Alexey V. Smolin — PhD, Head of the Radiological Center of the Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, Moscow, Russian Federation

e-mail: smolinvkg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>

RSCI SPIN code: 4596–9574

Elena V. Reutova — PhD, Oncologist, Senior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3 of the National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

e-mail: marenich.al@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>

RSCI SPIN code: 9821–9754

Журавлёва Марина Владимировна — д. м. н., зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация
e-mail: mvzhuravleva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
РИНЦ SPIN-код: 6267-9901

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

Фролов Максим Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования; зав. лабораторией фармакоэкономики, цифровой медицины и искусственного интеллекта НЦИЛС ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>
РИНЦ SPIN-код: 7585-1728

Marina V. Zhuravleva — DM, deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russian Federation
e-mail: mvzhuravleva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
RSCI SPIN code: 6267-9901

Aleksey S. Kolbin — DM, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
RSCI SPIN code: 7966-0845

Maxim Yu. Frolov — PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education; head Laboratory of Pharmacoeconomics, Digital Medicine and Artificial Intelligence NCILS of the Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>
RSCI SPIN code: 7585-1728

Список литературы / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – ил. – 239 с. [The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova – M.: MNIOI named after P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2022. – ill. – 239 p.].
2. Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, Sekido Y, Yatabe Y, Mitsudomi T. Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2009 Jan;4(1):5-11. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181913e0e.
3. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW, Tong CY, Chow C, Tin EK, Yu YH, Li H, Pan Y, Chak WP, Ng CS, Mok TS, To KF. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016 Jun 15;22(12):3048-56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2061.
4. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, Doubre H, Ricordel C, Ropert S, Janicot H, Bernardi M, Fournel P, Lamy R, Pérol M, Dauba J, Gonzales G, Falchero L, Decroisette C, Assouline P, Chouaid C, Bylicki O. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol.* 2020 Apr;15(4):628-636. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.
5. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, Chen R, Dienstag J, Mrad C, Bergagnini I, Lai WV, Offin M, Arbour KC, Plodkowski AJ, Halpenny DF, Paik PK, Li BT, Riely GJ, Kris MG, Rudin CM, Sholl LM, Nishino M, Hellmann MD, Rekhtman N, Awad MM, Drilon A. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(10):2085-2091. doi: 10.1093/annonc/mdy334.
6. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ, Otterson GA, Villaruz LC, Riely GJ, Heist RS, Awad MM, Shapiro GI, Satouchi M, Hida T, Hayashi H, Murphy DA, Wang SC, Li S, Usari T, Wilner KD, Paik PK. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med.* 2020 Jan;26(1):47-51. doi: 10.1038/s41591-019-0716-8.
7. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787.
8. Федеральный закон от 25.12.2018 №489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании» и Федеральный закон «Об основах охраны граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». [Federal Law of December 25, 2018 No. 489-FZ "On Amendments to Article 40 of the Federal Law "On Compulsory Health Insurance" and the Federal Law "On the Fundamentals of Protecting Citizens in the Russian Federation" on Clinical Recommendations."].
9. Федеральный закон от 25.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of November 25, 2011 No. 323-FZ "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation."].

10. Illini O, Fabikan H, Swaldutz A, Vikström A, Krenbek D, Schumacher M, Dudnik E, Studnicka M, Öhman R, Wurm R, Wannesson L, Peled N, Kian W, Bar J, Daher S, Addeo A, Rotem O, Pall G, Zer A, Saad A, Cufer T, Sorotsky HG, Hashemi SMS, Mohorcic K, Stoff R, Rovitsky Y, Keren-Rosenberg S, Winder T, Weinlinger C, Valipour A, Hochmair MJ. Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP): a retrospective analysis from an early access program. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Jun 13;14:17588359221103206. doi: 10.1177/17588359221103206.
11. Paik PK, Goyal RK, Cai B, Price MA, Davis KL, Ansquer VD, Caro N, Saliba TR. Real-world outcomes in non-small-cell lung cancer patients with MET Exon 14 skipping mutation and brain metastases treated with capmatinib. *Future Oncol*. 2023 Jan;19(3):217-228. doi: 10.2217/fon-2022-1133.
12. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/30_4. [Clinical recommendations. Malignant neoplasm of the bronchi and lung. 2022].
13. Zhu Y, Lin S, Wang Y, Shen B, Lin L, Wang L, He S. Study on PD-L1 Expression in NSCLC Patients and Related Influencing Factors in the Real World. *Comput Math Methods Med*. 2021 Dec 28;2021:3273347. doi: 10.1155/2021/3273347. Retraction in: *Comput Math Methods Med*. 2023 Jul 12;2023:9808707.



Циркадный маркер язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

© Эседов Э. М., Мусаева Л. Н.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Махачкала, Российская Федерация

Аннотация Цель исследования: изучить содержание мелатонина в венозной крови, оценить сезонную изменчивость гормона у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и установить возможную взаимосвязь между изучаемыми показателями.

Материал и методы. Обследовано 45 пациентов с различной клинической активностью ЯБДПК при обострении и в динамике лечения. Определение мелатонина в венозной крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Для оценки состояния двенадцатиперстной кишки использовалась фиброгастродуоденоскопия гастродуоденальной зоны с использованием эндоскопов фирмы Exera (cIF160) и Olympus.

Результаты. Установлено, что в активной стадии ЯБДПК уровни гормона мелатонина снижены. С целью изучения возможного влияния световой освещённости на содержание мелатонина нами была изучена продукция этого индола в группах больных ЯБДПК в разные времена года. Выяснилось, что содержание мелатонина было достоверно ниже в группе пациентов с язвенной болезнью в зимне-весеннее время.

Заключение. Проведённый регрессионный и корреляционный анализ выявил положительную умеренную зависимость показателя мелатонина от продолжительности светового дня в венозной крови. Клиническая ремиссия ЯБДПК через 2 месяца сопровождалась увеличением выработки мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; венозная кровь; сезонная изменчивость; световой день; продукция индола

Для цитирования: Эседов Э. М., Мусаева Л. Н. Циркадный маркер язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):86-90. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-86-90>. EDN: ZOJYWG

Поступила: 01.03.2024. **В доработанном виде:** 14.03.2024. **Принята к печати:** 20.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Circadian marker in duodenal ulcer

© Esed M. Esedov, Luiza N. Musaeva

FSBEI HE «Dagestan State Medical University» MOH Russia, Makhachkala, Russian Federation

Abstract The purpose. To study the content of melatonin in venous blood, to assess the seasonal variability of the hormone in patients with duodenal ulcer (DU) and to establish a possible relationship between the studied parameters.

Material and methods. 45 patients with varying clinical activity of DU during exacerbation and during treatment were examined. Determination of melatonin in venous blood was carried out using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. To assess the condition of the duodenum, fibrogastroduodenoscopy of the gastroduodenal zone we used Exera (cIF160) and Olympus endoscopes.

Results. It has been established that in the active stage of DU the levels of the hormone melatonin are reduced. In order to study the possible effect of light illumination on melatonin content, we studied the production of this indole in groups of patients with DU at different times of the year. It turned out that the melatonin content was significantly lower in the group of patients with peptic ulcer disease in winter and spring.

Conclusion. The regression and correlation analysis carried out revealed a positive moderate dependence of the melatonin indicator on the duration of daylight hours in the venous blood. Clinical remission of DU after 2 months was accompanied by an increase in melatonin production.

Keywords: melatonin; duodenal ulcer; venous blood; seasonal variability; daylight hours; indole production

For citation: Esedov EM, Musaeva LN. Circadian marker in duodenal ulcer. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(1):86-90. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-86-90>. EDN: ZOJYWG

Received: 01.03.2024. **Revision received:** 14.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Мелатонин является основным нейроэндокринным гормоном эпифиза. Отличительной особенностью мелатонинового индола является его способность регулировать физиологические процессы, связанные с циркадным ритмом. Многочисленные научные данные демонстрируют важное значение мелатонина в развитии органических и функциональных патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), благодаря наличию тесной взаимосвязи между гормоном и кишечными структурами. Главным продуцентом мелатонина является шишковидная железа [1]. Гормон обладает обширными функциями как со стороны эпифиза, включая регуляцию центральной нервной системы и репродукцию, а также поддержание баланса сна и бодрствования, так и с позиции других периферических органов. Не менее значимую роль данный индол оказывает во вне эпифизарных структурах, начиная от кожи и кишечника до костей и селезенки [2].

Исследования по изучению локальной секреции мелатонина, его метаболитов, а также рецепторов в указанных выше органах и некоторых органеллах [3] показали, что мелатонин обладает антиоксидантной, онкостатической, иммунорегуляторной, противовоспалительной [4], фотопротекторной [3–5] и барьерной активностью.

Противовоспалительный и антиоксидантный эффекты мелатонина, способность обеспечения поддержки гомеостаза и активной модуляции в отношении производства свободных радикалов и прооксидантных ферментов, а также иные многоступенчатые функции мелатонина делают этот гормон уникальным. Неконтролируемое воспаление в ЖКТ и следующие за ним деструктивные изменения в слизистой и более глубоких слоях кишечника могут привести к органическим заболеваниям в пищеварительной системе.

Соответственно, относительно высокие концентрации мелатонина и его метаболитов необходимы для того, чтобы обеспечить защитные эффекты, которые не могут быть достигнуты секрецией из шишковидной железы, в частности при таких гастроуденальных патологиях, как язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Раскрытие причин и механизма развития сезонного обострения язвенной болезни может помочь в раннем прогнозировании и профилактике данной нозологии.

Цель исследования / The purpose

Изучить содержание мелатонина в венозной крови, оценить сезонную изменчивость гормона у боль-

ных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и установить возможную взаимосвязь между изучаемыми показателями.

Материалы и методы / Materials and methods

Основную группу исследования составили 45 пациентов с ЯБДПК, а также 40 здоровых человек были представлены в контрольной группе. Средний возраст больных составил 35 ± 10 лет, наибольшее количество человек приходилось на возрастную промежуток от 20 до 45 лет.

При постановке диагноза был произведён сбор анамнестических данных, а также объективных характеристик. Диагностические исследования включали в себя проведение фиброгастроуденоскопии (ФГДС) и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Группы обследованных лиц по полу и возрасту значимо не различались. Уровень мелатонина в крови в различные времена года определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией [6].

Для проведения ФГДС использовали эндоскопы фирмы Exera (сIF160) и Olympus. Все мероприятия производились натощак, до 8.00, с прицельным взятием биоптатов из области патологического очага слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. После взятия материала, через 1–1,5 ч, исследуемый биоматериал доставляли в патогистологическую лабораторию для дальнейшего исследования. Забор венозной крови производили до начала и после курса лечения. Пациенты и лица контрольной группы давали письменное информированное согласие.

Полученные данные статистически обработали на компьютере с использованием пакета специальных прикладных программ Microsoft Excel 2007 с вычислением значений средней арифметической ($\bar{X}$), средней ошибки средней арифметической (m). О значимости различий в группах судили по вычислению критерия Стьюдента (t -тест) и степени вероятности p . Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В период обострения ЯБДПК уровень мелатонина в плазме крови был снижен ($1,04 \pm 0,8$ пг/мл; $p < 0,05$ с контролем).

Известно, что главным источником выработки гормона мелатонина является шишковидная же-

леза. Секретция эпифизарного индола подчиняется циркадному ритму и зависит от цикла «день-ночь». Однако есть данные о том, что «базовая» концентрация дневного гормона в сыворотке крови выполняется за счёт энтерального синтеза мелатонина [7], синтез которого в системе пищеварения имеет прямую пропорциональную зависимость в его необходимости.

Соответственно, изменение длительности светового дня — основной момент, ведущий к десинхронизации и влекущий за собой функциональную и органическую патологию ЖКТ.

С целью изучения возможного влияния светового фактора на концентрацию мелатонина в крови нами была изучена продукция этого индола при обострении в группах больных ЯБДПК в разные времена года. Оказалось, что уровень мелатонина был достоверно ниже в группе пациентов в зимне-осенний период года. При сравнительном анализе содержания мелатонина в венозной крови от световой продолжительности в различные сезоны года при ЯБДПК установлена прямо пропорциональная зависимость: с нарастанием освещения уровень мелатонина в сыворотке крови повышался (см. табл.).

Таблица

Уровень мелатонина в крови у больных и здоровых добровольцев коренных жителей республики Дагестан в период обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в разные сезоны года (весна-лето; осень-зима)

Table

Melatonin level in the blood of sick and healthy volunteers of indigenous residents of the Republic of Dagestan during an exacerbation of duodenal ulcer in different seasons of the year (spring-summer; autumn-winter)

Сезонный период года	Уровень мелатонина у пациентов с ЯБДПК (n=45)	Уровень мелатонина у здоровых лиц (n=40)
Осенний период	0,3±0,2 пг/мл*	8,9±2,6
Зимний период	0,3±0,71 пг/мл*	11±0,7
Весенний период	1,0±1,11 пг/мл*	0,4±0,4
Летний период	2,7±0,46 пг/мл*	0,5±1,4

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; n — количество человек в группе.

Notes: * $p < 0.05$ compared with the control group; n — the number of people in the group.

По результатам нашего исследования у 22 (49%) обследованных пациентов с язвенной болезнью содержание гормона проверяли в осенний и зимний периоды года. Уровень мелатонина у данной категории составил $\leq 1 \pm 0,57$ пг/мл ($p < 0,05$); у других 23 (51%) пациентов содержание гормона составило $\geq 1 \pm 0,48$ пг/мл ($p < 0,05$) — весной и летом. Показатели мелатонина в обеих категориях значимо отличались относительно уровня гормона лиц контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень мелатонина в крови пациентов сравнивали с концентрацией гормона лиц контрольной группы: весной и летом ≤ 1 пг/мл, а осенью и зимой ≥ 1 пг/мл.

Из вышеописанных данных следует, в основной группе изменения гормонального профиля мелатонина варьировались в зависимости от сезона года: весной и летом (в периоды удлинённого периода освещения) уровень мелатонина составил ≥ 1 пг/мл, а осенью и зимой (в периоды минимального светового дня) был ≤ 1 пг/мл, т. е. у пациентов и здоровых

лиц выявлена обратная зависимость гормонального содержания в период обострения язвенной болезни в различные сезоны года.

Изучаемые показатели выработки мелатонина были исследованы через 2 месяца стойкой клинической ремиссии ЯБДПК у пациентов, после проведённой антихеликобактерной терапии (см. рисунок).

Установлено, что в период клинической ремиссии ЯБДПК уровень исследуемого гормона повысился до $2,4 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,05$ с фазой обострения), но контрольных значений не достиг ($p < 0,05$). Таким образом, нами установлены определённые взаимосвязи между сезонным фактором и содержанием индола мелатонина в сыворотке крови у больных ЯБДПК в разные периоды болезни.

Исходно период малой освещённости светового дня во время очередного сезонного обострения ЯБДПК сочетался с низкими значениями показателя хрономаркера мелатонина, причём эта зависимость была прямой. Полагаем, что на уровень гормона ме-

латонина, влияла и степень активности воспалительного процесса в кишечнике, обусловленная микроорганизмом *Helicobacter pylori*, которая часто выявляется при данной патологии. Однако не стоит забывать и про наличие язвенной болезни без *Helicobacter pylori*.

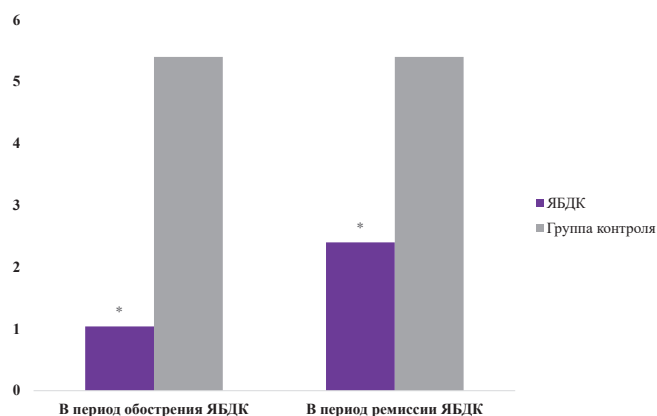


Рис. Уровень мелатонина в крови в период обострения и ремиссии у больных ЯБДК

Fig. Level of melatonin in the blood during exacerbation and remission in patients with DU

Примечания: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ЯБДК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.
Notes: * — $p < 0.05$ compared with the control group; DU — duodenal ulcer.

Полагаем, что мелатонин, наряду с другими биологическими агентами, является активным участником воспаления ЖКТ и, возможно, влияет на регенераторные процессы в двенадцатиперстной кишке при ЯБДПК. Достижения в понимании процессов, связанных с нарушением сезонного баланса гормона в крови, в частности, роли мелатонина, привели к разработке способа прогнозирования сезонного обострения ЯБДПК, который используется для ранней диагностики и прогнозирования обострения при патологии пищеварительной системы [8]. Считаем возможным использование этого хронобиотика в качестве маркера воспаления в двенадцатиперстной кишке.

Заключение / Conclusion

В активной стадии ЯБДПК уровень мелатонина снижен.

Установлена положительная зависимость световой освещённости от содержания мелатонина в венозной крови.

Клиническая ремиссия ЯБДПК через 2 месяца сопровождалась повышением секреции мелатонина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Эседов Эсед Мутагирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: esedov02.12.35@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-8799>

РИНЦ SPIN-код: 7807–8858

Мусаева Луиза Надировна — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Российская Федерация

e-mail: lusy060592@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4590-2134>

РИНЦ SPIN-код: 7292–9394

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

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

ABOUT THE AUTHORS

Esed M. Esedov — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy No. 2 FSBEI HE DSMU MOH Russia, Makhachkala, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: esedov02.12.35@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-8799>

RSCI SPIN-code: 7807–8858

Luiza N. Musaeva — assistant, Department of Hospital Therapy No. 2 FSBEI HE DSMU MOH Russia, Makhachkala, Russian Federation

e-mail: lusy060592@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4590-2134>

RSCI SPIN-code: 7292–9394

Список литературы / References

1. Ahluwalia A, Brzozowska IM, Hoa N, et al. Melatonin signaling in mitochondria extends beyond neurons and neuroprotection: Implications for angiogenesis and cardio/gastroprotection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Feb 27;115(9):E1942-E1943. doi: 10.1073/pnas.1722131115.
2. Brzozowski T, Zwirska-Korczala K, Konturek PC, et al. Role of circadian rhythm and endogenous melatonin in pathogenesis of acute gastric bleeding erosions induced by stress. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec;58 Suppl 6:53-64.
3. Córdoba-Moreno MO, de Souza EDS, Quiles CL, et al. Rhythmic expression of the melatonergic biosynthetic pathway and its differential modulation in vitro by LPS and IL10 in bone marrow and spleen. *Sci Rep*. 2020 Mar 16;10(1):4799. doi: 10.1038/s41598-020-61652-5.
4. Dong K, Goyarts E, Rella A, et al. Age Associated Decrease of MT-1 Melatonin Receptor in Human Dermal Skin Fibroblasts Impairs Protection Against UV-Induced DNA Damage. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 3;21(1):326. doi: 10.3390/ijms21010326.
5. Gao T, Wang Z, Dong Y, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J Pineal Res*. 2019 Aug;67(1):e12574. doi: 10.1111/jpi.12574.
6. Martín Giménez VM, de Las Heras N, Lahera V, et al. Melatonin as an Anti-Aging Therapy for Age-Related Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jun 3;14:888292. doi: 10.3389/fnagi.2022.888292.
7. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, et al. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(sup1):S4-S16. doi: 10.1080/10408398.2018.1487927.
8. Rohilla S, Singh M, Priya S, et al. Exploring the Mechanical Perspective of a New Anti-Tumor Agent: Melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2023;42(1):1-16. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2022042088. PMID: 36734949.
9. Галиев Ш.З., Амиров Н.Б., Ахметов Т.Р. и др. Влияние дуоденогастрального рефлюкса на количественные показатели гастринпродуцирующих клеток и другие морфологические проявления хронического гастрита. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(3):20-28. [Galiev ShZ, Amirov NB, Akhmetov TR, et al. The impact of duodenogastric reflux on gastrin-producing cell quantity and on other morphological features of chronic gastritis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(3):20-28. (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(3).20-28.
10. Горбачев Н.А., Полуэктов М.Г. Возможности применения препаратов мелатонина при расстройствах сна. *Медицинский Совет*. 2023;(3):120-124. [Gorbachev NA, Poluektov MG. The use of melatonin preparations in sleep disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):120-124. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2023-047.
11. Хавкин А.И., Гурина О.П., Дементьева Е.А. и др. Современные возможности лабораторной диагностики нарушений функций желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(6):173-185. [Khavkin AI, Gurina OP, Dementieva EA, et al. Modern possibilities of laboratory diagnosis of disorders of the gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):173-185. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-173-185
12. Эйльбарт В.Л. Сезонные и циркадианные ритмы экскреции андрогенов при адаптации в условиях Забайкалья у практически здоровых людей. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(3):205-8. [Eilbalt VL. Seasonal and circadian rhythms of androgen excretion during adaptation under Transbaikalia in practically healthy people. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(3):205-208. (In Russ.)]. <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/2326>
13. Эседов Э.М., Мусаева Л.Н. Мелатонин и сезонное обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки*. 2022;(05):222-226. [Esedov EM, Musayeva LN. Melatonin and seasonal exacerbation of duodenal ulcer. *Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2022;(05):222-226. (In Russ.)]. doi: 10.37882/2223-2966.2022.05.38.

Памяти Кукеса Владимира Григорьевича

Один из основоположников клинической фармакологии в России — Владимир Григорьевич Кукес — скончался 5 февраля 2024 года на 90-м году жизни.

Кукес Владимир Григорьевич родился 8 сентября 1934 г. в еврейской семье в г. Ленинграде в семье служащих. Отец — инженер Григорий Семёнович Кукес (1910–1998 гг.), мать — Галина Наумовна Кукес (урождённая Френклах, 1914–2001 гг.). В годы Великой Отечественной войны был с родителями эвакуирован в Свердловск. У него были сестра Мина (1938–2010 гг.) и брат Семён, ставший впоследствии предпринимателем. Отец был в 1942 году командирован инженером-капитаном на военный завод, награждён орденом Трудового Красного Знамени (1944 г.).

В 1957 г. Кукес В. Г. окончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова (1-м ММИ).

Свою профессиональную деятельность начал в качестве врача Магаданской областной больницы (1957–1960 гг.), куда был направлен по распределению после окончания института.

Вся дальнейшая трудовая и научная деятельность была связана с 1-м ММИ (сейчас это Сеченовский университет).

С 1961 по 1964 гг. прошёл аспирантуру на кафедре пропедевтической терапии у зав. кафедрой Василенко В. Х.

После защиты кандидатской диссертации работал ассистентом кафедры пропедевтической терапии 1964–1971 гг. 1-го ММИ под руководством Сивкова И. И.

В 1970 году Кукес В. Г. защитил докторскую диссертацию, профессор.

В 1971 г. по его инициативе в 1-го ММИ им. И. М. Сеченова был организован отдел клинической фармакологии, который явился первым подразделением клинической фармакологии в СССР.

В 1974 году ему было присвоено учёное звание профессора.

В 1979 году он возглавил отдел клинической фармакологии 1-го ММИ им. И. М. Сеченова, и создал экспериментальный курс клинической фармакологии, который в дальнейшем был реорганизован в 1985 г. в кафедру клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.

В 1993 году Кукес В. Г. был избран член-корр. РАМН; в 1995 г. — заслуженный деятель науки, а в 1999 г. — был избран академиком РАМН; в 2013 г.



стал академиком Российской академии наук в рамках присоединения к ней РАМН и РАСХН.

Под руководством Кукеса В. Г. были созданы учебные программы и методические разработки по преподаванию этой дисциплины в медицинских ВУЗах страны, написаны учебник «Внутренние болезни» (1981, 1986 гг.) на русском и испанском языках, учебник для лечебных факультетов «Клиническая фармакология, который выдержал 7 переизданий (1991, 1999, 2003, 2006, 2008, 2014, 2018 гг.), учебник для фармацевтических факультетов «Клиническая фармакология и фармакотерапия» (2003, 2008, 2013, 2020 гг.), «Практикум по клинической фармакологии» (2011, 2013, 2018 гг.).

Под руководством Кукеса В. Г. выполнено более 30 докторских и более 150 кандидатских диссертаций. Некоторые из его учеников возглавляют ведущие кафедры страны и ближнего зарубежья, работают клиническими фармакологами во многих странах СНГ. Кукес В. Г. подготовил блестящую плеяду учеников, в число которых входят доктора медицинских

наук, профессора — Стародубцев А. К., Цой А. Н., Ших Е. В., Раменская Г. В., Журавлева М. В., Сулейманов С. Ш., Сычев Д. А., Сереброва С. Ю., Лазарева Н. Б., Игонин А. А. и многие другие. Среди специалистов, подготовленных Кукесом В. Г. и его учениками, есть граждане стран ближнего (страны СНГ) и дальнего зарубежья (Китай, Тайвань, Иран, Марокко).

Основные научно-исследовательские работы Кукеса В. Г. носят фундаментально-прикладной характер и посвящены наиболее приоритетным проблемам клинической фармакологии. Впервые в стране им было предложено изучение комплексных вопросов клинической фармакологии, включающее исследование фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия и побочного действия лекарственных средств, разработаны и внедрены методы определения концентрации отечественных и зарубежных лекарственных средств в различных биологических средах организма, доказана необходимость проведения острого лекарственного теста для подбора эффективной и безопасной дозы препарата, прогнозирования его клинического эффекта и риска возможного побочного действия. Под его руководством и при непосредственном участии впервые в стране стали изучаться метаболизм и биоритмология лекарственных средств, методы гено- и фенотипирования ферментов биотрансформации и транспортёров лекарственных средств, их клиническое значение для оптимизации фармакотерапии, лежащих в основе клинической фармакогенетики, молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных препаратов, клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов, β -адреноблокаторов, антидепрессантов, витаминов в комплексных лекарственных препаратах и биологических жидкостях.

Кукес В. Г. активно развивал методологию персонализированной медицины с позиции клинической фармакологии: использование фармакогенетического тестирования, оценки активности изоферментов цитохрома P450 и транспортёров лекарственных средств для персонализации фармакотерапии пациентов с социально-значимыми заболеваниями. Под руководством Кукеса В. Г. активно вёлся поиск и оценка лекарственных средств, модулирующих активность системы элиминации ксенобиотиков и других функциональных систем.

Кукес В. Г. внёс большой вклад в развитие отечественной фарминдустрии, принимая участие в создании оригинальных отечественных лекарственных средств: фторидона, ортофена, метиоприла, квидитена, этмозина, этацизина, в изучении фармакокинетики и фармакодинамики арбидола, небинтана, проксадолола, этоксидола и ряда других лекарственных препаратов. Эти разработки позволили пациентам получить препараты мирового уровня по доступным ценам.

Кукес В. Г. являлся автором более 600 научных публикаций. Под его непосредственным руководством было выпущено более 30 монографий, 8 учебников, более 60 методических и учебных пособий для студентов медицинских ВУЗов и практических врачей. Кукес В. Г. — автор более 20 изобретений и патентов.

Нельзя не отметить не только высочайший профессионализм Владимира Григорьевича как учёного, врача, педагога, но и его человеческие качества. Кукес В. Г. помог очень многим людям в жизненных ситуациях, нет человека, который обратился бы к нему и кому он бы отказал в помощи в любой ситуации. Нравственность Владимира Григорьевича к делу и своим коллегам вызывает восхищение.

Светлая память Владимиру Григорьевичу Кукесу!

23

Год работы

240+

Исследований

230+

Публикаций

42

Партнёров

Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



Фармакоэкономический анализ

- анализ "затраты-эффективность"
- анализ "затраты-полезность"
- анализ "минимизации затрат"
- анализ влияния на бюджет



Разработка моделей в MS Excel

- модель "дерево решений"
- модель Маркова
- гибридная модель
- калькулятор



Подготовка досье на включение в

- перечень ЖНВЛП
- перечень ВЗН
- минимальный ассортимент

Также Центр занимается:

- оценкой технологий здравоохранения
- фармакоэпидемиологическими исследованиями
- изучением качества жизни, связанного со здоровьем
- неинтервенционными исследованиями

По вопросам сотрудничества обращаться к:



Белоусов Дмитрий Юрьевич
Генеральный директор
+ 7 (926) 568-17-35
clinvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич
Исполнительный директор
+ 7 (963) 999-77-69
aecheberda@healtheconomics.ru



Афанасьева Елена Владимировна
Финансовый директор
+ 7 (916) 986-04-65
eva88@list.ru

