

ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№ 4 2024

УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



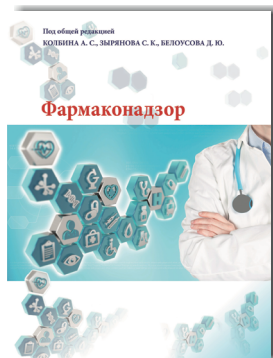
Учебное пособие описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ — кандидатов, клинических исследований лекарств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



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.
Батурин В. А.	Незнанов Н. Г.
Верлан Н. В.	Омельяновский В. В.
Вольская Е. А.	Решетько О. В.
Гуревич К. Г.	Спасский А. А.
Елисеева Е. В.	Сычев Д. А.
Звартау Э. Э.	Фитилёв С. Б.
Зурдинова А. А.	Фролов М. Ю.
Карпов О. И.	Хохлов А. Л.
Кетова Г. Г.	Чеберда А. Е.
Красильникова А. В.	Явелов И. С.

Выпускающая группа:

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

Дизайн и верстка: **Магомедова Милана Руслановна**

NEICON (лаборатория Elrub) — создание и поддержка сайта
www.clinvest.ru на платформе Elrub.
Подписано в печать: 30.12.2024
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.

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

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.

Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

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

Сайты

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

Журналы

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

Web-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С. К. 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Потенциальное место ингибиторов PAR2 в терапии ревматоидного артрита
*Федоров В. Н., Корсаков М. К., Хохлов А. Л., Аршинов А. В.,
Вдовиченко В. П., Леонова О. В., Сулейманов С. Ш.* 4

Анализ эффективности лекарственной терапии акне
Мельникова Ю. Е., Трапчевская Е. К. 15

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Реализация количественного интегрального анализа при оценке
нежелательных явлений при проведении клинических исследований:
в фокусе трастузумаб
*Верведа А. Б., Василюк В. Б., Сыраева Г. И., Фарапонова М. В.,
Повов А. В.* 21

Возможности использования наночастиц для улучшения эффективности
и безопасности фармакотерапии во время беременности
Загородникова К. А., Беттихер О. А., Зазерская И. Е. 35

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономические аспекты лечения хронической ишемии
головного мозга
*Киселев А. В., Хохлов А. Л., Стовбун С. В., Спешилова С. А.,
Лилеева Е. Г.* 46

Клинико-экономическая оценка потенциального вклада эвоглиптина
в достижение целевых показателей Федерального проекта «Борьба
с сахарным диабетом» и снижение смертности населения
Авксентьев Н. А., Макаров А. С., Карпова И. А., Являнская В. В. 55

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Методология расчёта «доли обеспеченных дней» для определения
приверженности пациентов фармакотерапии с использованием
данных учёта реализованных электронных рецептов ЕМИАС
*Фитилёв С. Б., Ключев Д. А., Шкрёбнёва И. И., Возжаев А. В.,
Оваева А. О.* 70

ОРФАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пути снижения неопределённости клинической эффективности
применения орфанных лекарственных препаратов
*Омельяновский В. В., Куцев С. И., Мухортова П. А., Харитонова А.
Г., Слабикова А. А., Игнатьева Н. В., Кингшотт А. А., Тепцова Т. С.,
Богданова В. О.* 82

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Исследование соответствия лекарственного обеспечения
структуре заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию
по Программе обеспечения отдельных категорий граждан
необходимыми лекарственными препаратами
*Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Переломова О. В., Тыртышников А. В.,
Ли О. Н., Зайко А. А.* 97

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Применение реабилитационной программы у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью и саркопеническим ожирением
*Шевцова В. И., Пашкова А. А., Красноуцкая О. Н., Заречный П. Б.,
Терская А. Р.* 113

ОБРАЗОВАНИЕ

Оценка уровня знаний студентов по основным вопросам
рационального применения антимикробных препаратов
Пляшешников М. А., Титова З. А. 120



EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S. K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A. S.

Scientific editor:
Belousov D. Yu.

Editorial Board

Akhmadyar N. S.	Morozova T. E.
Ashikhmin Y. I.	Neznanov N. G.
Baturin V. A.	Omelyanovskii V. V.
Cheberda A. E.	Reshetko O. V.
Fitilev S. B.	Spassky A. A.
Frolov M. Yu.	Sychev D. A.
Gurevich K. G.	Verlan N. V.
Karpov O. I.	Volskay E. A.
Ketova G. G.	Zvartau E. E.
Krasilnikova A. V.	Zurdinova 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**

NEICON (Elpub lab) — www.clinvest.ru creation
and support on the Elpub Platform.

Signed in print: 30.12.2024
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
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.**

Circulation 3700 copies. Free price.

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

Sites

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

Journals

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

Web-portals

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

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK 3

CLINICAL PHARMACOLOGY

Potential role of PAR2 inhibitors for treating rheumatoid arthritis
*Fedorov VN, Korsakov MK, Khokhlov AL, Arshinov AV, Vdovichenko VP,
Leonova OV, Suleymanov SS* 4

Analysis of the effectiveness of acne drug therapy
Melnikova YuE, Trapchevskaya EK 15

DRUGS SAFETY

Implementation of quantitative integral analysis in assessing events
associated with safety issues during clinical trials: focusing on trastuzumab
Verveda AB, Vasilyuk VB, Syraeva GI, Faraponova MV, Popov AV 21

Potential use of nanoparticles to improve the effectiveness and safety of
pharmacotherapy during pregnancy
Zagorodnikova KA, Bettikher OA, Zazerskaya IE 35

PHARMACOECONOMICS

Clinical and economic aspects of chronic cerebral ischemia treatment
Kiselev AV, Khokhlov AL, Stovbun SV, Speshilova SA, Lileeva EG 46

Clinical-economic assessment of the potential contribution of evogliptin
to achieving the targets of the Federal project «Fight against diabetes mellitus»
and reduction of population mortality
Avxentyev NN, Makarov AS, Karpova IA, Yavlanskaya VV 55

DRUGS UTILIZATION RESEARCH

Methodology for calculating the "proportion of days covered"
to determine adherence to pharmacotherapy using data from
the accounting of implemented electronic prescriptions of the EMIAS
Fitilev SB, Kliuev DA, Shkrebniova II, Vozzhaev AV, Ovaeva AO 70

PROVISION OF DRUGS

Investigation of the compliance of medicinal provisions with the disease
structure of patients receiving pharmacotherapy under the Program
for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicine
*Eliseeva EV, Maneeva ES, Perelomova OV, Tyrtysheva AV, Li ON,
Zaiko AA* 82

ORPHAN DRUGS

Approaches to reduce the uncertainty in the clinical efficacy of orphan drugs
*Omelyanovskiy VV, Kutsev SI, Mukhortova PA, Kharitonova AG,
Slabikova AA, Ignatyeva NV, Kingshott AA, Teptsova TS, Bogdanova VO* 97

INTERNAL MEDICINE

Application of rehabilitation programs to patients with chronic heart
failure and sarcopenic obesity
*Shevcova VI, Pashkova AA, Krasnorutckaya ON, Zarechny PB,
Terskaya AR* 113

EDUCATION

Assessment of students' knowledge level regarding the rational
use of antimicrobials
Plyasheshnikov MA, Titova ZA 120



Дорогие друзья!

Конец года — традиционное время подводить итоги сделанному, определять цели для движения вперёд. Очевидно, что за прошедший год много осуществлено. Каждый из нас может вспомнить о профессиональных успехах — новой книге, статье, учебнику, вылеченных пациентах, семейных достижениях, победах страны. Мне сегодня хотелось бы подвести некоторые промежуточные итоги уникальной программы поддержки клинических исследований, которая реализуется в Москве уже на протяжении 2 лет.

В полную силу программа заработала в октябре 2022 года. Тогда в своём постановлении мэр Москвы обозначил меры поддержки фармкомпаний, проводящих клинические исследования в московских учреждениях здравоохранения, — в том числе организационно и финансово.

За время существования программы, по данным Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ), городская экосистема оказала поддержку в проведении более 100 исследований, которые были инициированы 20 фармкомпаниями и научно-исследовательскими институтами. Подавляющее большинство заявок поступило от отечественных фармпроизводителей, при этом Москва также получила заявки и от ряда зарубежных фармкомпаний. Некоторые из поддержанных исследований уже завершены, и на основании их результатов получены регистрационные удостоверения на лекарственные препараты. Так, за два года работы программы по результатам уже завершённых исследований были зарегистрированы четыре оригинальных инновационных отечественных препарата, три новых вакцины, а также шесть значимых для импортозамещения биоаналогов.

Интерес к проведению клинических исследований в московских медицинских организациях не случаен, поскольку в Москве сформирована экосистема для быстрого проведения клинических исследований лекарственных препаратов. Отличительной особенностью структуры проводимых в медицинских организациях Москвы клинических исследований является преобладание высокотехнологичных проектов I–IV фазы, требующих привлечения сложного диагностического оборудования и высококвалифицированного персонала. В 2023 году количество подобных исследований, проведённых в медицинских организациях Москвы, превысило число подобных проектов в федеральных учреждениях, расположенных на территории города. За истёкший период 2024 года медицинским организациям системы ДЗМ выдано 45 разрешений на проведение исследований I–IV фазы (медицинские организации, подведомственные ДЗМ, являются лидерами в стране по количеству проводимых исследований указанных фаз).

Московская экосистема сотрудничает с ведущими российскими научно-исследовательскими институтами для разработки стратегических вакцин, антимикробных препаратов, препаратов для кардиологии; в их число входят ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» МЗ РФ и другими.

При поддержке московской экосистемы проведено и продолжает проводиться 50 клинических исследований оригинальных молекул, 14 исследований вакцин и 36 исследований воспроизведённых препаратов и биоаналогов. Исследования ведутся в 15 терапевтических областях, среди них есть инфекционные заболевания, онкология, ревматология, эндокринология и другие.

Таким образом, поддержка московским правительством организации и проведения клинических исследований, несомненно, вносит значимый вклад в развитие отечественного здравоохранения и позволяет ускорить использование инновационных технологий в лечении наших пациентов.

Зырянов Сергей Кенсаринович

главный редактор журнала «Качественная клиническая практика»

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН им. Патриса Лумумбы;

зам. главного врача по терапии ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ



Потенциальное место ингибиторов PAR2 в терапии ревматоидного артрита

Федоров В. Н.¹, Корсаков М. К.², Хохлов А. Л.¹, Аршинов А. В.¹,
Вдовиченко В. П.³, Леонова О. В.², Сулейманов С. Ш.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

² Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», Ярославль, Российская Федерация

³ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

⁴ Российско-японский медицинский центр САИКО, Хабаровск, Российская Федерация

Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) — неизлечимое иммуновоспалительное заболевание с многофакторной этиологией. Его прогрессирование приводит к деформации суставов, разрушению хрящевой и костной ткани и последующей инвалидизации. Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии заболевания. Для этого используются несколько классов лекарственных средств: базисные противовоспалительные препараты (БПВП), представляющие собой обширную группу синтетических и биологических препаратов, которые объединяет их способность влиять на патогенетические механизмы РА; глюкокортикоиды, которые рекомендуется применять в комбинации с БПВП, а для снятия острых и хронических болей используются нестероидные противовоспалительные препараты. Лечение РА является длительным процессом, а лекарства, используемые для этого, далеко не безопасны и не всегда эффективны, что приводит к прекращению лечения у 20–50% пациентов. Поэтому существует необходимость в разработке новых фармакологических мишеней, при воздействии на которые повышалась бы эффективность и снижалась токсичность новых препаратов. Одной из перспективных терапевтических мишеней являются протеиназа-активированные рецепторы (PARs) и, в частности, PAR2, активация которых способствует возникновению воспаления, фиброза и разрастанию соединительной ткани. Эксперименты продемонстрировали, что ингибирование активности PAR2 препятствует развитию патогенеза РА и положительно модифицирует течение заболевания. Поиск лекарственных средств, ингибирующих PAR2, идёт по следующим направлениям: косвенная блокада активности PAR2; создание моноклональных антител; поиск ингибиторов PAR2 среди пептидных соединений; синтез низкомолекулярных веществ-ингибиторов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; базисные противовоспалительные препараты; протеиназа-активированные рецепторы (PARs); ингибиторы PAR2

Для цитирования: Федоров В. Н., Корсаков М. К., Хохлов А. Л., Аршинов А. В., Вдовиченко В. П., Леонова О. В., Сулейманов С. Ш. Потенциальное место ингибиторов PAR2 в терапии ревматоидного артрита. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):4–14. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-4-14>. EDN: HKQCHI.

Поступила: 30.09.2024. **В доработанном виде:** 01.11.2024. **Принята к печати:** 15.11.2024. **Опубликована:** 30.12.2024

Potential role of PAR2 inhibitors for treating rheumatoid arthritis

Vladimir N. Fedorov¹, Michael K. Korsakov², Alexander L. Khokhlov¹, Andrej V. Arshinov¹,

Vladimir P. Vdovichenko³, Olga V. Leonova², Salavat Sh. Suleymanov⁴

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

² M. V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center, Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

³ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

⁴ Russian-Japanese Medical Center "SAIKO", Khabarovsk, Russian Federation

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial incurable immune-inflammatory disease. Progression leads to joint deformation, cartilage and bone tissue destruction, and subsequent disability. The primary goal of RA pharmacotherapy is to achieve disease remission. For this purpose, several classes of drugs are used: basic anti-inflammatory drugs (DMARDs), which are a large group of synthetic and biological drugs that are combined according to their ability to influence the pathogenetic mechanisms of RA; glucocorticoids, which are recommended for use in combination with DMARDs; and non-steroidal anti-inflammatory drugs,

which are used to relieve acute and chronic pain. The treatment of RA is a long-term process, and the drugs used for this condition are not always safe and not always effective, which leads to discontinuation of treatment in 20–50% of patients. Therefore, there is a need to develop new pharmacological targets that can increase drug effectiveness and reduce drug toxicity. One promising therapeutic target is proteinase-activated receptors (PARs), particularly PAR2, whose activation contributes to the occurrence of inflammation, fibrosis, and proliferation of connective tissue. Experiments have demonstrated that inhibition of PAR2 activity prevents the development of RA pathogenesis and positively modifies the course of the disease. The search for drugs that inhibit PAR2 was carried out in the following directions: indirect blockade of PAR2 activity; creation of monoclonal antibodies; search for PAR2 inhibitors among peptide compounds; synthesis of low-molecular-weight inhibitory substances.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease-modifying anti-inflammatory drugs; proteinase-activated receptors (PARs); PAR2 inhibitors

For citation: Fedorov VN, Korsakov MK, Khokhlov AL, Arshinov AV, Vdovichenko VP, Leonova OV, Suleymanov SS. Potential role of PAR2 inhibitors for treating rheumatoid arthritis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(4):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-4-14>. EDN: HKQCHI.

Received: 30.10.2024. **Revision received:** 01.11.2024. **Accepted:** 15.11.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

Ревматоидный артрит (РА) — неизлечимое на сегодняшний день иммуновоспалительное заболевание с многофакторной этиологией, от которого страдает до 1,0% населения Земли [1, 2], его распространённость увеличивается с возрастом. По данным официальной статистики, в 2017 году в России зарегистрировано более 300 тысяч пациентов с РА, в то время как, по данным Российского эпидемиологического исследования РА, страдает около 0,6% от общей популяции [3–5].

Развитие хронического воспаления при РА определяется комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, патологией микробиома, эпигенетическими и иммунометаболическими нарушениями [6, 7]. Так, риск заболевания на 60% обусловлен генетическими факторами (гены восприимчивости HLA-DRB1, TNFRSF14 и PTPN22), которые тесно связаны с возникновением РА [8]. Также развитие заболевания сопряжено и с нарушениями функционирования иммунной системы; в его патогенезе задействованы механизмы как врождённого, так и адаптивного иммунитета [9].

Прогрессирование заболевания приводит к деформации суставов, разрушению хрящевой и костной ткани и последующей инвалидизации [8, 10], а также сопровождается системными болями и развитием внесуставных органных проявлений: имеет место увеличение частоты развития заболеваний ССС (1,5 раза увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности) [10, 12], возможны поражения почек, лёгких, печени, кожи, нервной системы [13], нарушения слуха [14].

РА характеризуется отёком, болью, потерей подвижности в суставах, что связано с развитием ау-

тоиммунной реакции и выработкой антител, повреждающих суставы. Это приводит к адаптивному иммунному ответу на аутоантигены, такие как IgG (ревматоидный фактор) или посттрансляционно модифицированные белки (цитруллинированный белок) [15, 16]. Воспалительный синовиальный инфильтрат при РА состоит из аутореактивных В- и Т-клеток, воспалительных моноцитов и тучных клеток, которые продуцируют провоспалительные цитокины (например, TNF- α , IL-1 β и IL-6), хемокины (например, CCL2 и CXCL8) и катаболические протеазы. Гиперплазия фибробластоподобных синовиоцитов способствует структурным повреждениям синовиальной мембраны, создавая инвазивный паннус, который может разрушить и соседние ткани. Структурные повреждения также могут быть вызваны инфильтрацией иммунных клеток, проникающей в околосуставную кость и кальцинированный хрящ [17]. Металлопротеиназы (такие как ММП-1, 8, 13 и 14) высвобождающиеся из хондроцитов и клеток синовиальной оболочки, также способствуют разрушению хрящевого матрикса [15, 18–21].

В настоящее время в лечении РА доминирует стратегия «лечение до достижения цели» (*англ.* treat to target; T2T), принятая в 2010 году [22]. Она не рекомендует какие-то конкретные препараты, а даёт лишь общие рекомендации по проведению лечения. Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, под которой прежде всего понимают отсутствие воспалительной активности, а также снижение риска коморбидных заболеваний [5].

При медикаментозном лечении РА используются несколько классов разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, каждый из которых обладает сво-

ими достоинствами и недостатками [8, 24]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в терапии РА, для снятия как острых, так и хронических болей. С этой целью используются неселективные (ингибируют и ЦОГ-1, и ЦОГ-2: диклофенак, нимесулид, мелоксикам, кетопрофен и др.) и селективные (ингибируют только ЦОГ-2: целекоксиб, эторикоксиб и др.) блокаторы циклооксигеназ. При этом они не оказывают какого-либо эффекта на течение болезни, не предотвращают её прогрессирование и развитие сопутствующих осложнений. В то же время сами могут вызывать тяжёлые нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [5, 24, 25].

Терапевтическая эффективность хондропротекторов, содержащих глюкозамин и хондроитин, находится под вопросом, так как не подтверждена соответствующими клиническими исследованиями.

Лечение РА глюкокортикоидами (метилпреднизолон или дексаметазон) может сопровождаться развитием системных побочных эффектов (в том числе и со стороны иммунной и эндокринной систем), требующих тщательного мониторинга, и рекомендуется в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами в качестве компонента комбинированной терапии [5, 26].

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [эквивалентно термину «болезнь — модифицирующие антиревматические препараты» (англ. disease modifying antirheumatic drugs; DMARD)] представляют собой обширную группу самых разнообразных синтетических и биологических лекарственных средств, которые объединяет их способность влиять на патогенетические механизмы РА и соответственно, как прекращать воспалительные процессы, так и предотвращать прогрессирование болезни и развитие сопутствующих осложнений. БПВП принято подразделять на синтетические и биологические [5, 27, 28].

Традиционные (синтетические) базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) используются в медицинской практике более 50 лет и представлены несколькими группами препаратов с различным строением и механизмом действия (табл. 1).

Цитостатики. Механизм их действия заключается в нарушении синтеза нуклеиновых кислот и белка во всех быстро регенерирующих тканях, включая клетки иммунной системы (В- и Т- лимфоцитов), синтез иммуноглобулинов и интерлейкинов. Их общий недостаток — значительная органная токсичность, проявляющаяся нарушениями со стороны ЖКТ, печени,

почек, кроветворения и т.д. Наиболее часто используемым цитостатиком является метотрексат — антиметаболит фолиевой кислоты. Он относительно малотоксичен и, поэтому считается препаратом выбора. Метотрексат обладает дополнительным механизмом действия, связанным с накоплением в клетках аденозина — мощного противовоспалительного вещества. Это способствует дополнительному подавлению провоспалительных функций нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, дендритных клеток. Он обладает и прямым угнетающим действием на пролиферацию клеток иммунной и воспалительной реакции, вызывая их апоптоз. Азатиоприн и циклофосфамид обладают значительно большей токсичностью, чем метотрексат, поэтому используются нечасто [5].

Таблица 1

Традиционные (синтетические) базисные противовоспалительные препараты для лечения ревматоидного артрита [5]

Table 1

Traditional (synthetic) disease modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis [5]

Группы тБПВП и основные их представители
Цитостатики (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид). Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус). Хинолины (хлорохин, гидроксихлорохин). Блокаторы синтеза пиримидиновых оснований (лефлуноמיד). Эфиры микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил). Соединение сульфаниламида с 5-аминосалициловой кислотой (сульфасалазин). Кроме того, изредка и не во всех странах мира применяются: соли золота (ауротималат натрия, ауриотиоглюкоза, ауранофин) и пеницилламин (купренил).

Ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус являются важными средствами лечения пациентов с активным ревматоидным артритом, особенно в случаях резистентности или непереносимости метотрексата или других противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание. Сам кальциневрин является цитозольной фосфатазой, важной для активации Т-лимфоцитов [29]. При лечении активного ревматоидного артрита циклоспорин, как правило, комбинируется с метотрексатом, глюкокортикоидами и лефлуномидом. Такролимус используется как при монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Побочные эффекты схожи с таковыми цитостатиками, хотя и менее выражены. У такролимуса наблюдаются достаточно частые центральные (психические) расстройства [30].

Хинолины (хлорохин, гидроксихлорохин) относятся к противомаларийным средствам. Механизм их действия хинолинов заключается в торможении реакции Т-лимфоцитов митогены, стабилизация лизосомальных мембран, снижении синтеза нуклеиновых кислот, уменьшении хемотаксиса лейкоцитов, в снижении активности свободнорадикального окисления. При РА их эффективность невысока. К наиболее частым побочным эффектам относятся нарушения ЖКТ (тошнота, рвота, понос), ночные кошмары и аллергические кожные высыпания; возможна ретинопатия [5].

К эфирам **микофеноловой кислоты** относится пролекарство микофенолата мофетил, который после приёма превращается в активную форму (микофеноловую кислоту). Это специфический ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы — ключевого фермента синтеза гуанозинового нуклеотидов, блокада которого приводит к подавлению пролиферации Т- и В-лимфоцитов. При РА практически не применяется. Способна вызывать тяжёлые нарушения ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота, диарея), а также нарушения кроветворения, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы, гипергликемию и др. [5]

Основным представителем **блокаторов синтеза пиримидиновых оснований** является лефлуномид, который в кишечнике и в плазме крови превращается в активный метаболит, который ингибирует дигидрооротат дегидрогеназу, что вызывает торможение синтеза пиримидиновых оснований и прекращение клеточного роста стимулированных клеток в G1-фазе. В результате нарушается пролиферация Т-клеток и выработка антител В-клетками. Лефлуномид при ревматоидном артрите не уступает по эффективности метотрексату. Терифлуномид — активный метаболит лефлуномида. К основным побочным эффектам относятся облысение, диарея, поражение печени и кожи; реже данные препараты провоцируют интерстициальные болезни лёгких, гипертензию, ожирение, лейкопению [5].

Сульфасалазин — соединение сульфаниламида сульфапиридина с 5-аминосалициловой кислотой, вследствие чего обладает двойным противовоспалительным и антибактериальным действием. Он нарушает функцию Т- и В-лимфоцитов, тормозит освождение воспалительных интерлейкинов и TNF — α , что может привести к ингибированию синтеза иммунных комплексов и ревматоидных факторов, тем самым облегчая иммунопатологические процессы при ревматоидном артрите. Побочные эффекты (тошнота, головная боль, кожные сыпи, реже — нейтропения, гемолитическая анемия, метгемоглобине-

мия, тромбоцитопения, нарушения функций печени, почек) нередки и из-за этого примерно $1/3$ пациентов прекращает лечение [5].

Соли золота (препараты золота: ауротималат натрия, ауротиоглюкоза применяются парентерально, ауранофин — внутрь) и **пеницилламин** (купренил) применяются очень редко из-за высокой токсичности и сравнительно малой эффективности [5].

Биологические базисные противовоспалительные препараты (ББПВП) получены генно-инженерным путём после расшифровки тех или иных звеньев патогенеза РА и широко используются в медицинской практике последние 20 лет. В основном они представлены полипептидными (белковыми) молекулами с различным механизмом действия (табл. 2). В целом их действие более безопасно, селективно и целенаправленно, чем у ББПВП [31].

Таблица 2

Генно-инженерные биологические базисные
противовоспалительные препараты для лечения
ревматоидного артрита

Table 2

Genetically engineered biological disease modifying
antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid
arthritis

Группы ББПВП и основные их представители
Ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α): адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб, голимумаб.
Ингибитор активации (ко-стимуляции) Т-лимфоцитов: абатацепт.
Ингибиторы В-лимфоцитов: ритуксимаб.
Ингибиторы интерлейкинов (IL): IL-1 (анакинра, канакинумаб, рилонцепт); IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб).
Ингибитор Янус-киназ: тофацитиниб.

Ингибиторы TNF- (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб, голимумаб) вследствие высокой эффективности и относительно низкой токсичности являются средствами выбора ББПВП. Комбинация с метотрексатом снижает риск развития антител к этим веществам и, одновременно усиливает их эффективность. Адалимумаб — рекомбинантные человеческие анти-TNF моноклональные антитела; инфликсимаб — это смесь человеческих и мышинных моноклональных антител. Более эффективны при сочетании с метотрексатом, циклоспорином и хинолинами. Цертолизумаб и голимумаб — это рекомбинантные гуманизированные антитела, нейтрализующие мембранный и растворимый TNF- α . Этанерцепт — это рекомбинантная смесь белков

(растворимый рецептор), блокирующая молекулы TNF- α и лимфотоксин- α . Он состоит из двух частей внеклеточного домена рецептора TNF- α , соединённого с фрагментом Fc человеческого IgG1p (Fc-рецептор — белок, расположенный на поверхности клеток иммунной системы) [32–34].

В целом, анти-ФНО- α терапия считается достаточно безопасной, но дорогостоящей [8], однако в течение года примерно каждый пятый больной прекращает лечение этими препаратами из-за плохой переносимости или неэффективности [35]. Побочные реакции препаратов разнообразны: из-за снижения функций макрофагов повышается риск активации оппортунистических инфекций; увеличивается риск развития рака кожи (включая меланому), утяжеляется течение хронической сердечной недостаточности, вызываются кожные заболевания, повышается риск язвообразования в ЖКТ, интерстициальной пневмонии, саркоидозоподобного синдрома, лейкопении, тромбоцитопении, панцитопении.

К **ингибиторам активации (ко-стимуляции) Т-лимфоцитов** относится абатацепт — рекомбинантная смесь белков, включающая в себя Fc-область иммуноглобулина G1, соединённого с внеклеточным доменом CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Чтобы активировать Т-клетку и вызвать иммунный ответ, антигенпрезентирующая клетка, должна передать ей два сигнала (ко-стимуляция). Первым сигналом является основной комплекс гистосовместимости в сочетании с антигеном, а другой сигнал представляет собой молекулу CD80 или CD86. Абатацепт связывается с молекулой CD80 и CD86 и предотвращает второй сигнал, без которого Т-клетка не может быть активирована. Основным побочный эффект — повышение риска инфекций верхних дыхательных путей. Не рекомендуется комбинировать его с бБПВП, т. к. возрастает риск тяжёлой инфекции [32].

Из **ингибиторов В-лимфоцитов** для лечения РА используется только ритуксимаб, который представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Обладает разнообразными побочными эффектами со стороны пищеварительной, нервной, сердечно-сосудистой систем; возможно развитие тяжёлых тромбоцитопении, нейтропении, анемии [32].

Ингибиторы интерлейкинов (IL) — разнородная по происхождению, механизму действия и применению группа лекарственных веществ.

К ингибиторам интерлейкина-6 (IL-6) относятся тоцилизумаб, олоклизумаб и сарилумаб [36–39], которые являются гуманизированными антителами («-маб»). Присоединяясь к циркулирующим и мембранным рецепторам IL-6, они блокируют стимуляцию ими воспаления суставов. Тоцилизумаб применяется как монотерапия при непереносимости метотрексата или в комбинации с ним при неэффективности ингибиторов TNF- α . Это единственный бБПВП, превосходящий по эффективности метотрексат [40]. Основное применение препаратов — комбинированная терапия с метотрексатом, при его недостаточно эффективной монотерапии. Побочные эффекты нередки, но обычно не тяжёлые: респираторные инфекции, головная боль, повышения уровня печёночных ферментов и липидов крови, гипертензия.

К ингибиторам интерлейкина-1 (IL-1) относятся анакинра, канакинумаб, рилонацепт. IL-1 — продукт макрофагов, В-лимфоцитов, фибробластов и ряда других клеток, управляет сигнальным путём IL-6 и играет ключевую роль в патогенезе ревматоидного артрита.

Анакинра — рекомбинантная форма естественного антагониста рецепторов IL-1 (IL-1 α и IL-1 β); канакинумаб (человеческое моноклональное антитело) и рилонацепт (химерное антитело), которые при присоединении к IL-1 β блокируют присоединение последнего к собственному рецептору. Их не комбинируют с ингибиторами TNF- α из-за высокого риска нейтропении и тяжёлых инфекций. Побочные эффекты ингибиторов IL-1: местная реакция на инъекции, респираторные инфекции; реже головная боль, боль в суставах, диарея, тошнота и обратимая нейтропения.

Ингибитор Янус-киназ. Семейство ферментов Янус-киназ представлено четырьмя JAK-ферментами (Just Another Kinase): JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, которые работают в парах, фосфорилируя и активируя сигнальные белки-переносчики и активаторы транскрипции (STAT — Signal Transducer and Activator of Transcription) [41, 42]. Процесс фосфорилирования, в свою очередь, модулирует экспрессию генов, что изменяет функции клеток. JAK1 играет важную роль в передаче цитокинами сигналов воспаления, в то время как JAK2 важен для созревания эритроцитов, JAK3 принимает участие в иммунном надзоре и регуляции функции лимфоцитов. Нарушение системы JAK-STAT имеет ключевое значение в аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный артрит. Янус-киназы регулируют активность ряда цитокинов (включая IL-2, -4, -7, -9, -15 и -21), выполняющих интегрирующую роль в процессах

активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа [43, 44]. Многочисленные исследования показали, что сигнальный путь JAK-STAT аномально активируется во время РА [8, 41].

Тофацитиниб (окончание «-ниб» означает, что это низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы) и барицитиниб являются обратимыми ингибиторами в той или иной степени всех 4 ферментов (в большей степени JAK3) семейства Янус-киназ. Упадаци-тиниб является более мощным ингибитором JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3. В медицинскую практику также вошли селективный ингибитор JAK1 филго-тиниб [45] и ингибитор JAK1/2/3 пефидитиниб [46]. Ингибиторы Янус-киназ нарушают дифференциацию, пролиферацию и функции натуральных киллеров, Т- и В- лимфоцитов и чаще всего применяются для лечения РА, резистентного к метотрексату (в комбинации с ним или как монотерапия). Также их применяют при неэффективности моноклональных антител. Известно, что моноклональное антитело блокирует провоспалительный цитокин, действуя снаружи клетки, препятствуя связыванию цитокина со своим рецептором. Однако при активирующих мутациях Янус-киназ, каскад внутриклеточных реакций может запускаться сам, без участия цитокина. В этом случае будут эффективны ингибиторы Янус-киназ. Побочные реакции: повышение риска инфекции из-за снижения иммунитета, тромбозы, повышение риска развития рака (чаще, чем при применении TNF- α), дислипидемия, нарушения со стороны крови, печени и ЖКТ.

В том случае, если эффект от монотерапии отдельного БПВП недостаточный, то для повышения терапевтического действия используется **комбинированная базис-терапия**. Условия для комбинирования: а) разный механизм комбинируемых БПВП; б) отсутствие между ними фармакокинетических взаимодействий; в) несовпадающие побочные реакции. Эффект метотрексата усиливается при сочетании с ингибиторами TNF- α , хинолинами, тоцилизумабом (препарат выбора), циклоспорином, ритуксимабом и лефлуномидом. Комбинация метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин не уступает комбинации метотрексат + этанерцепт. Не используются комбинации метотрексата с сульфасалазином или с азатиоприном, а также препаратов TNF- α с ингибиторами интерлейкинов.

Лечение ревматоидного артрита является длительным процессом, а лекарственные средства, используемые для его лечения (НПВП, глюкокорти-

костероиды, метотрексат и другие БПВП) далеко не безопасны и не всегда обладают значимой эффективностью. К их основным побочным эффектам относят иммуносупрессию, язвенную болезнь желудка, остеопороз, диспептические расстройства, усталость, цитопению, сыпь, поражения печени и возможность развития инфекций. Серьёзным недостатком БПВП является их высокая иммуногенность, что ведёт к вторичной неэффективности лечения за счёт образования противолекарственных антител, а также к развитию ГИБП-индуцированных вторичных иммунологических феноменов [28]. В среднем 20–50% пациентов вынуждены прекращать терапию вследствие отсутствия эффективности либо непереносимость назначенных препаратов [23, 46]. Поэтому существует острая необходимость в разработке новых фармакологических мишеней, при воздействии на которые повышалась бы эффективность и снижалась токсичность применяемых лекарств.

Одной из перспективных терапевтических мишеней являются рецепторы, активируемые протеиназами или **протеиназа-активированные рецепторы** (англ. proteinase-activated receptors; PARs). Они относятся к классу связанных с G-белком рецепторов [47, 48]. Определяющей особенностью этих рецепторов является их необратимая активация протеазами. Обнаруженные в 1990-х годах 4 формы PARs: PAR1, PAR2, PAR3 и PAR4, экспрессируются на мембране клеток практически всех органов и систем, и регулируют многочисленные физиологические функции, в том числе сокращение гладкомышечных клеток, чувствительность к боли, высвобождение липидных медиаторов, цитокинов, нейропептидов. Активация PAR также связана с клиническими проявлениями в виде воспаления, отёка, боли [47]. Рецепторы PAR2 экспрессируются в иммунных клетках как врождённой, так и адаптивной иммунной системы и играют немаловажную роль в развитии широкого круга заболеваний [49].

Фактором активации PAR является коагуляционная протеаза FXa — ключевой фактор системы свёртывания крови (приводит к образованию тромбина из протромбина), которая также является ключевым модулятором системного воспалительного ответа посредством активации PAR1, PAR2 и транскрипции NF- κ B. Активация PARs индуцирует деградацию I- κ B, белка-ингибитора, который препятствует транслокации NF- κ B в ядро, чтобы активировать промоторные области многих провоспалительных генов. В частности, этот механизм увеличивает продукцию IL-6, IL-8 и некоторых хемокинов, таких как MCP-1. Экспрессия молекул адгезии, таких как E-селектин, мо-

лекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) повышается, способствуя миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Таким образом, активация PAR2 способствует возникновению воспаления, фиброза и разрастание плотных соединительных тканей, а система PAR-2/FXa является ключевым модулятором системного воспалительного ответа. Её ингибирование препятствует запуску механизма развития патологии [50]. Кроме FXa PAR2, активируется рядом других сериновых протеаз, таких как трипсин, триптаза тучных клеток, нейтрофильная протеиназа 3 и матриптаза, которые образуются и высвобождаются при повреждении и/или воспалении тканей [15, 51, 52].

Появляется всё больше экспериментальных и клинических доказательств, определяющих ключевую патофизиологическую роль PAR2 в развитии РА [15, 53]. Повышение PAR2 отмечено как в моноцитах, макрофагах, фибробластоподобных синовиоцитах, так и в сыворотке пациентов с РА. В исследованиях было продемонстрировано повышенная экспрессия транскрипта и белка PAR2 в синовиальных биоптатах и изолированных фибробластах из синовиальной оболочки у пациентов с РА [54]. Воспалительная роль PAR2 в синовиальной оболочке была подтверждена корреляцией экспрессии PAR2 у пациентов с РА с различной степенью синовиальной патологии [54], а экспрессия PAR2 на моноцитах пациентов коррелирует с классическими биомаркерами обострения заболевания, такими как скорость оседания эритроцитов и уровни С-реактивного белка [15, 55]. Также было показано, что секреция IL-1 β в синовиальной среде, которая управляет катаболической активностью внутри хондроцитов, также активирует PAR2 [56].

При активации PAR2 высвобождается профрагмент PAR2 (PRO-PAR2) [52], уровень которого значимо повышается у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми [54]. Причём уровень PRO-PAR2 был значительно повышен у пациентов с РА (системном заболевании), тогда как при остеоартрите его повышение не было статистически значимо. Это позволяет использовать определение уровня PRO-PAR2 в сыворотке крови как чувствительный и точный биомаркер для ранней диагностики и мониторинга лечения РА, т. к. он модулируется противовоспалительным лечением [52].

Таким образом, систему PAR2 можно считать перспективной диагностической и терапевтической мишенью при лечении РА [15, 57]. Ингибирование PAR2 должно препятствовать развитию патогенеза РА, способно положительно модифицировать течение забо-

левания и будет способствовать ослаблению воспалительных процессов и сопутствующих им болевых ощущений [15, 58]. Проведённые эксперименты на лабораторных животных подтверждают данный тезис. Было показано, что блокада PAR2 снижает выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-17, IFN- γ , TNF- α , экспрессию матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), а также значительно снижалось количество антител против коллагена типа II [56].

Поиск лекарственных средств, ингибирующих PAR2, активно идёт последнее десятилетие. Основные его направления следующие: косвенная блокада активности; создание моноклональных антител; поиск среди пептидных соединений; синтез низкомолекулярных веществ.

Косвенная блокада активности PAR2. Связь между секрецией PAR2 и IL-6 указывает на то, что PAR2 индуцирует секрецию IL-6 макрофагами и Т-клетками [55, 56]. Предполагается, что PAR2 является вышестоящим регулятором секреции IL-6, и блокада IL-6 может косвенно подавлять PAR2-активирующие протеиназы, и, таким образом, снижать его уровни [59]. Механизм этого процесса связан с тем, что IL-6 способствует переходу нейтрофилов в моноциты, которые, в свою очередь, выделяют протеазы активации PAR2 [59, 60].

Так, уровни PRO-PAR2 (маркер активности системы PAR2) в сыворотке измерялись у пациентов с РА, получавших метотрексат и тоцилизумаб, и сравнивались с пациентами, получавшими только метотрексат. Тоцилизумаб блокировал воспалительные реакции, ингибируя активацию рецептора IL-6, что косвенно приводит к снижению активации PAR2 воспалительными протеазами [52].

Моноклональные антитела. Принцип действия моноклональных антител на PAR2 заключается в связывании с рецепторами, блокировании протеолитического расщепления и предотвращении активации. Возможно их использование в комбинации с другими препаратами для лечения РА с целью усиления терапевтического эффекта.

С помощью библиотеки фагового дисплея HuCAL GOLD[®] были созданы полностью человеческие антитела, специфически блокирующие сайт протеазного расщепления в N-концевом домене PAR2 [49]. Оптимизация аффинности *in vitro* привела к получению антител с улучшенной аффинностью до 1000 раз по сравнению с исходными родительскими антителами и с константами диссоциации всего 100 пМ. Антитела эффективно ингибировали опосредованное PAR2 внутриклеточное высвобождение кальция

и секрецию цитокинов в различных типах клеток, стимулированных трипсином. Кроме того, антитела продемонстрировали мощное ингибирование индуцированной трипсином релаксации изолированных колец аорты крысы.

Из опубликованных материалов наибольший интерес представляют два *in vivo* исследования нескольких моноклональных антител на каррагинан/каолин-индуцированной модели артрита у крыс [61]. Также в двух исследованиях на мышинной модели лечения воспаления суставов с помощью анти-PAR2-специфических моноклональных антител SAM-11 было показано достоверное ингибирование воспалительного отека [49]. В 2020 году начались исследования моноклональных антител PAR2 на людях. Препарат MEDI0618 был включён в I фазу клинических испытаний при остеоартрите [62].

Пептиды. Первые синтетические пептидные PAR2-антагонисты были разработаны с учётом естественной аминокислотной последовательности аминоконцевой части PAR2. На базе рецепторов человека был получен пептид SLIGKV-NH₂, а мыши — SLIGRL-NH₂, которые были способны взаимодействовать с PAR2, препятствуя его активации естественными лигандами (то есть действовали как классические рецепторные блокаторы). Их применение на фоне экспериментального артрита у животных препятствовало развитию отека лапы у крыс и предотвращало активацию тучных клеток и нейтрофилов [63]. Другой пептидный PAR2-антагонист FSLLRY-NH₂ [48] в культуре клеток HerG2 снижал уровень провоспалительных цитокинов IL-8, IL-1 β и TNF- α , индуцированных введением H₂O₂.

И если крупномолекулярные пептидные антагонисты PAR2 представляют лишь теоретический интерес, то гексапептид GB88, обратимо ингибирующий активацию PAR2 как эндогенными лигандами (трипсин, триптаза), так и синтетическими пептидами (2f-LIGRLO-NH₂) и непептидными веществами (GB110), является перспективным соединением для дальнейших исследований [64].

Низкомолекулярные антагонисты PAR2. В качестве лекарственных препаратов в терапии РА наиболее целесообразно использование низкомолекулярных антагонистов PAR2, так они в отличие от пептидных, более стабильны *in vivo* и обладают луч-

шим фармакокинетическим профилем и биодоступностью [58].

Изучение кристаллических структур PAR2 выявило две основные точки связывания лекарств с рецептором: аллостерический сайт, связывающийся с пептидными активаторами рецептора (пептид-связывающий домен рецептора), и ортостерический сайт, реагирующий в большей степени на протеазную активацию (протеаза-активируемый домен рецептора) [62]. На основании этого были разработаны конкурентный ингибитор, который связывается с ортостерическим сайтом, и отрицательный аллостерический модулятор, который связывается с удалённым сайтом. В первом случае препарат фиксируется в окклюзированном кармане, состоящем из трансмембранных спиралей 1–3, 7 и внеклеточной петли 2, тогда как второе соединение занимает карман, обращённый к липидному бислою и образованный трансмембранными спиралями 2, 3 и 4 [63]. Важно отметить, что, несмотря на разные механизмы блокирования активности PAR2, оба антагониста могут ингибировать как зависимые, так и независимые от G-белка пути внутриклеточной активации (в частности, высвобождения Ca²⁺) и оказывать противовоспалительное действие у крыс при моделировании у них коллаген-индуцированного артрита или артрита с помощью пептидного агониста PAR2 [63–65].

Все современные низкомолекулярные антагонисты PAR2 относятся к гетероциклическим соединениям, наиболее перспективные из которых являются производные пиперазина, пиперидина, хиназолина, бензимидазола, изоксазола, амидина, бензотиазол-карбоксамиды и имидазолпиридазина [63, 64]. Опубликовано ряд патентов (WO 2014020351 A1, WO 2014020350 A1, EP 1806141 A1, US 20090012263 A1, US 20060063930 A1, US 20020103138 A1), где высокоактивные антагонисты PAR2 — низкомолекулярные органические соединения — предложены в качестве эффективного средства для терапии РА [66, 67].

Заключение / Conclusion

Исследования антагонистов PAR2 продолжаются в ряде стран, включая и Россию [68], что позволяет надеяться, что в ближайшие годы данные лекарственные средства могут появиться в арсенале врача.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Федоров В. Н. — разработка идеи, анализ и компоновка собранного материала; Корсаков М. К. — написание текста; Хохлов А. Л. — общая идея и планирование статьи; Аршинов А. В. — редактирование текста; Вдовиченко В. П. — сбор и первичный анализ материала; Леонова О. В. — сбор первичного материала, оформление списка литературы; Сулейманов С. Ш. — первичный анализ собранного материала.

Финансирование

Данное исследование было поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051600008-9-3.1.5;3.2.22) «Разработка лекарственного препарата для лечения ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний»).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Федоров Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, начальник научного отдела института фармации, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1296-1861>

РИНЦ SPIN-код: 4245–8787

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0913-2571>

РИНЦ SPIN-код: 2897–2520

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

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

РИНЦ SPIN-код: 9389–8926

Аршинов Андрей Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-8163>

РИНЦ SPIN-код: 4974–9170

Вдовиченко Владимир Петрович — к. м. н., доцент кафедры фармакологии, Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6739-6154>

РИНЦ SPIN-код: 4873–5508

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Fedorov VN — development of ideas, analysis and layout of the collected material; Korsakov MK — writing the text; Khokhlov AL — general idea and planning of the article; Arshinov AV — text editing; Vdovichenko VP — collection and primary analysis of the material; Leonova OV — collection of primary material, preparation of a list of references; Suleimanov SSh — primary analysis of the collected material.

Funding

This study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (state task 1022051600008-9-3.1.5;3.2.22) "Development of a drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases").

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir N. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of the Institute of Pharmacy of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1296-1861>

RSCI SPIN code: 4245–8787

Michael K. Korsakov — Dr. Sci. (Che.), Professor, director M. V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center, Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0913-2571>

RSCI SPIN code: 2897–2520

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

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

RSCI SPIN code: 9389–8926

Andrej V. Arshinov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-8163>

RSCI SPIN code: 4974–9170

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6739-6154>

RSCI SPIN code: 4873–5508

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

Сулейманов Салават Шейхович — д. м. н., профессор, директор Российско-японского медицинского центра САИКО, Хабаровск, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-2716>

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

Salavat Sh. Suleymanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, director Russian-Japanese Medical Center "SAIKO", Khabarovsk, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-2716>

Список литературы / References

- Chopra A, Abdel-Nasser A. Epidemiology of rheumatic musculoskeletal disorders in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Aug;22(4):583-604. doi: 10.1016/j.berh.2008.07.001.
- GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Sep 25;5(10):e594-e610. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4.
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):4-13. [Folomeeva OM, Galushko EA, E'rdes ShF. The prevalence of rheumatic diseases in the adult populations of Russia and the United States. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(4):4-13. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы, часть IV, Москва. 2018. [The general morbidity of the adult population of Russia in 2017 Statistical materials, part IV, Moscow. 2018 (In Russ.).]
- Клинические рекомендации – Ревматоидный артрит – 2021-2022-2023 (24.08.2021) – Утверждены Минздравом РФ [Clinical recommendations – Rheumatoid arthritis – 2021-2022-2023 (08/24/2021) – Approved MOH Russia. (In Russ.).] Доступно по: http://disuria.ru/id/10/1068_kr21M05M06MZ.pdf. Ссылка активна на 15.09.2024.
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis – Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med*. 2023 Feb 9;388(6):529-542. doi: 10.1056/NEJMr2103726.
- Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294.
- Ding Q, Hu W, Wang R, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 17;8(1):68. doi: 10.1038/s41392-023-01331-9.
- Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020 Jun;110:102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400.
- Sardar S, Andersson Å. Old and new therapeutics for Rheumatoid Arthritis: *in vivo* models and drug development. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38(1):2-13. doi: 10.3109/08923973.2015.1125917.
- Reiss AB, Silverman A, Khalfan M, et al. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2019;25(9):969-986. doi: 10.2174/1381612825666190430113212.
- Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jul;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7.
- Takeuchi T, Harris JL, Huang W, et al. Cellular localization of membrane-type serine protease 1 and identification of protease-activated receptor-2 and single-chain urokinase-type plasminogen activator as substrates. *J Biol Chem*. 2000 Aug 25;275(34):26333-42. doi: 10.1074/jbc.M002941200.
- Radu AF, Bungau SG. Nanomedical approaches in the realm of rheumatoid arthritis. *Ageing Res Rev*. 2023 Jun;87:101927. doi: 10.1016/j.arr.2023.101927.
- McCulloch K, McGrath S, Huesa C, et al. Rheumatic Disease: Protease-Activated Receptor-2 in Synovial Joint Pathobiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 23;9:257. doi: 10.3389/fendo.2018.00257.
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007 Jun;7(6):429-42. doi: 10.1038/nri2094.
- Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):203. doi: 10.1186/ar2110.
- Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *J Immunol*. 2010 Jun 1;184(11):6396-406. doi: 10.4049/jimmunol.0904068.
- Little CB, Meeker CT, Golub SB, et al. Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *J Clin Invest*. 2007 Jun;117(6):1627-36. doi: 10.1172/JCI30765. Epub 2007 May 17. Erratum in: *J Clin Invest*. 2008 Nov;118(11):3812.
- Murphy G, Nagase H. Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: destruction or repair? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Mar;4(3):128-35. doi: 10.1038/ncprheum0727.
- Адамян Л.В., Манукян Л.М., Логинова О.Н., и др. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):95-103. [Adamyany LV, Manukyan LM, Loginova ON, et al. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):95-103. (In Russ.).] doi: 10.17116/repro20202602195.
- Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2016 Mar;31(2):210-8. doi: 10.3904/kjim.2015.137.
- Calabrò A, Caterino AL, Elefante E, et al. One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(3):357-72.
- Negrei C, Bojinca V, Balanescu A, et al. Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches. *Exp Ther Med*. 2016 Apr;11(4):1177-1183. doi: 10.3892/etm.2016.3045.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
- Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev*. 2024 Jan;23(1):103437. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103437.
- Wang X, Tang Z, Huang T, et al. Withdrawal of MTX in rheumatoid arthritis patients on bDMARD/tsDMARD plus methotrexate at target: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Apr 3;62(4):1410-1416. doi: 10.1093/rheumatology/keac515.
- Prasad P, Verma S, Surbhi, et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023 Jan;478(1):69-88. doi: 10.1007/s11010-022-04492-3.

29. Chakkera HA, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jan;101(1):114-120. doi: 10.1002/cpt.546.
30. Kitahara K, Kawai S. Cyclosporine and tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 May;19(3):238-45. doi: 10.1097/BOR.0b013e328099af80.
31. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита – 2017. *Клин. фармакол. тер.* 2017;26(1):4-10. [Nasonov EL. Treatment for rheumatoid arthritis in 2017. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;26(1):4-10. (In Russ.)].
32. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577. Epub 2014 Jan 7. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):320.
33. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):529-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204575.
34. Lu X, Hu R, Peng L, Liu M, Sun Z. Efficacy and Safety of Adalimumab Biosimilars: Current Critical Clinical Data in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2021 Apr 6;12:638444. doi: 10.3389/fimmu.2021.638444.
35. Kaufmann J, Feist E, Roske AE, Schmidt WA. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2013 Sep;32(9):1347-55. doi: 10.1007/s10067-013-2281-8.
36. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
37. Sanmartí R, Ruiz-Esquivé V, Bastida C, Soy D. Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018 Mar 1;10(6):447-464. doi: 10.2217/imt-2017-0173.
38. Crotti C, Biggioggero M, Becciolini A, Favalli EG. Sarilumab: patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018 Aug 20;9:275-284. doi: 10.2147/PROM.S147286.
39. Pombo-Suarez M, Gomez-Reino JJ. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Apr;15(4):319-326. doi: 10.1080/1744666X.2019.1579642.
40. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A, et al. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2017 Dec;16(12):1185-1195. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.002.
41. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb;51(1):278-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.008.
42. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol.* 2016 Jun;32:29-33. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.03.006.
43. Genovese MC, van Vollenhoven RF, Pacheco-Tena C, Zhang Y, Kinnman N. VX-509 (Decernotinib), an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):46-55. doi: 10.1002/art.39473.
44. Wu H, Yan S, Chen J, et al. JAK1-STAT3 blockade by JAK inhibitor SHR0302 attenuates inflammatory responses of adjuvant-induced arthritis rats and decreases Th17 and total B cells. *Joint Bone Spine.* 2016 Oct;83(5):525-32. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.09.002.
45. Becciolini A, Di Donato E, Santilli D, et al. Filgotinib as rheumatoid arthritis therapy. *Drugs Today (Barc).* 2021 Sep;57(9):543-550. doi: 10.1358/dot.2021.57.9.3317241.
46. Tanaka Y, Izutsu H. Peficitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an overview from clinical trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Jun;21(9):1015-1025. doi: 10.1080/14656566.2020.1739649.
47. Bao Y, Hou W, Hua B. Protease-activated receptor 2 signalling pathways: a role in pain processing. *Expert Opin Ther Targets.* 2014 Jan;18(1):15-27. doi: 10.1517/14728222.2014.844792.
48. Lee YJ, Kim SJ, Kwon KW, et al. Inhibitory effect of FSLRLY-NH2 on inflammatory responses induced by hydrogen peroxide in HepG2 cells. *Arch Pharm Res.* 2017 Jul;40(7):854-863. doi: 10.1007/s12272-017-0927-9.
49. Giblin P, Boxhammer R, Desai S, et al. Fully human antibodies against the Protease-Activated Receptor-2 (PAR-2) with anti-inflammatory activity. *Hum Antibodies.* 2011;20(3-4):83-94. doi: 10.3233/HAB-2011-0243.
50. Russo V, Falco L, Tessitore V, et al. Anti-Inflammatory and Anticancer Effects of Anticoagulant Therapy in Patients with Malignancy. *Life (Basel).* 2023 Sep 10;13(9):1888. doi: 10.3390/life13091888.
51. Kuckleburg CJ, Newman PJ. Neutrophil proteinase 3 acts on protease-activated receptor-2 to enhance vascular endothelial cell barrier function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Feb;33(2):275-84. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300474.
52. Kalogera S, He Y, Bay-Jensen AC, et al. The activation fragment of PAR2 is elevated in serum from patients with rheumatoid arthritis and reduced in response to anti-IL6R treatment. *Sci Rep.* 2021 Dec 20;11(1):24285. doi: 10.1038/s41598-021-03346-0.
53. Ferrell WR, Lockhart JC, Kelso EB, et al. Essential role for proteinase-activated receptor-2 in arthritis. *J Clin Invest.* 2003 Jan;111(1):35-41. doi: 10.1172/JCI16913.
54. Kelso EB, Ferrell WR, Lockhart JC, et al. Expression and proinflammatory role of proteinase-activated receptor 2 in rheumatoid synovium: ex vivo studies using a novel proteinase-activated receptor 2 antagonist. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar;56(3):765-71. doi: 10.1002/art.22423.
55. Crilly A, Burns E, Nickdel MB, et al. PAR(2) expression in peripheral blood monocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):1049-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200703.
56. Crilly A, Palmer H, Nickdel MB, et al. Immunomodulatory role of proteinase-activated receptor-2. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1559-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200869.
57. Vergnolle N, Bunnett NW, Sharkey KA, et al. Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: A novel pain pathway. *Nat Med.* 2001 Jul;7(7):821-6. doi: 10.1038/89945.
58. Cho NC, Seo SH, Kim D, et al. Pharmacophore-based virtual screening, biological evaluation and binding mode analysis of a novel protease-activated receptor 2 antagonist. *J Comput Aided Mol Des.* 2016 Aug;30(8):625-37. doi: 10.1007/s10822-016-9937-9.
59. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, et al. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol.* 2003 Jan;24(1):25-9. doi: 10.1016/s1471-4906(02)00013-3.
60. Heuberger DM, Schuepbach RA. Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases. *Thromb J.* 2019 Mar 29;17:4. doi: 10.1186/s12959-019-0194-8. Erratum in: *Thromb J.* 2019 Nov 6;17:22. doi: 10.1186/s12959-019-0212-x.
61. Molino M, Barnathan ES, Numerof R, et al. Interactions of mast cell tryptase with thrombin receptors and PAR-2. *J Biol Chem.* 1997 Feb 14;272(7):4043-9. doi: 10.1074/jbc.272.7.4043.
62. McIntosh KA, Cunningham MR, Bushell T, Plevin R. The development of proteinase-activated receptor-2 modulators and the challenges involved. *Biochem Soc Trans.* 2020 Dec 18;48(6):2525-2537. doi: 10.1042/BST20200191.
63. Kennedy AJ, Sundström L, Geschwindner S, et al. Protease-activated receptor-2 ligands reveal orthosteric and allosteric mechanisms of receptor inhibition. *Commun Biol.* 2020 Dec 17;3(1):782. doi: 10.1038/s42003-020-01504-0.
64. Suen JY, Barry GD, Lohman RJ, et al. Modulating human proteinase activated receptor 2 with a novel antagonist (GB88) and agonist (GB110). *Br J Pharmacol.* 2012 Mar;165(5):1413-23. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01610.x.
65. Al-Ani B, Wijesuriya SJ, Hollenberg MD. Proteinase-activated receptor 2: differential activation of the receptor by tethered ligand and soluble peptide analogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Sep;302(3):1046-54. doi: 10.1124/jpet.302.3.1046.
66. WO2014020350 A1. PAR2 receptor antagonists. P. Meo, A. Stewart, Ch. Hobbs, N. Higginbottom. Prior. 01/08/2012.
67. WO2012101453. Protease activated receptor 2 (PAR2) antagonists. Joe William BOYD et al. Prior. 28/01/2011.
68. Korsakov MK, Fedorov VN, Smirnov NA, et al. Screening of anti-inflammatory activity of 4,5-dihydroisoxazol-5-carboxamide (PAR-2 inhibitors) based on formaldehyde oedema model among white lab rats. *Research Results in Pharmacology.* 2023;9(4):105-111. doi: 10.18413/rrpharmacology.9.10061.



Анализ эффективности лекарственной терапии акне

Мельникова Ю. Е., Трапчевская Е. К.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Акне (угревая болезнь) является одним из наиболее распространённых дерматологических заболеваний, поражающих значительную часть населения, особенно подростков и молодых взрослых. Современный фармацевтический рынок предлагает широкий спектр препаратов для лечения акне, включая топические ретиноиды, антибиотики, бензоил пероксид, азелаиновую кислоту, а также системные препараты, такие как изотретиноин и гормональные средства. Растущая проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов, в том числе *Propionibacterium acnes*, диктует необходимость рационального использования антибактериальных препаратов и поиска альтернативных методов лечения акне.

Цель. Проведение комплексного анализа эффективности различных методов лекарственной терапии акне для оптимизации подходов к лечению и улучшения результатов терапии.

Методы. В рамках данного обзорного исследования был проведён комплексный анализ научной литературы, посвящённой лекарственной терапии акне. Критериями включения служили оригинальные исследования, метаанализы и систематические обзоры, опубликованные за последние 5 лет (2018–2023 гг.).

Результаты. Анализ литературы показал, что наиболее эффективными методами лечения акне остаются топические ретиноиды и антибиотики для местного применения, а также системные ретиноиды и антибиотики.

Заключение. Анализ современной научной литературы подтверждает эффективность существующих методов лекарственной терапии акне. Выбор оптимальной терапии должен основываться на индивидуальных особенностях пациента, тяжести заболевания и наличии сопутствующих факторов.

Ключевые слова: обыкновенные угри; лечение угревой сыпи; местная терапия; системная терапия; антибиотики; ретиноиды; гормональная терапия; эффективность; безопасность; изотретиноин; доксициклин; клиндамицин; адапален

Для цитирования: Мельникова Ю. Е., Трапчевская Е. К. Анализ эффективности лекарственной терапии акне. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):15–20. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-15-20>. EDN: UGNJBW.

Поступила: 15.10.2024. В доработанном виде: 15.11.2024. Принята к печати: 25.11.2024. Опубликовано: 30.12.2024.

Analysis of the effectiveness of acne drug therapy

Yulia E. Melnikova, Eva K. Trapchevskaya

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. Acne is one of the most common dermatological diseases, affecting a significant proportion of the population, particularly adolescents and young adults. The modern pharmaceutical market offers several drugs for acne treatment, including topical retinoids, antibiotics, benzoyl peroxide, and azelaic acid, as well as systemic drugs, such as isotretinoin and hormonal agents. The growing problem of antibiotic resistance among microorganisms, including *Propionibacterium acnes*, requires rational antibacterial drug use and alternative acne treatment methods.

Objective. A comprehensive analysis of the effectiveness of various methods of acne drug therapy to optimize treatment approaches and improve therapy results.

Methods. As part of this review study, a comprehensive analysis of the scientific literature on acne drug therapy was conducted. The inclusion criteria were original studies, meta-analyses, and systematic reviews published over the past 5 years (2018–2023).

Results. An analysis of the literature has shown that topical retinoids and antibiotics, as well as systemic retinoids and antibiotics, remain the most effective methods of treating acne.

Conclusion. The analysis of the modern scientific literature confirms the effectiveness of existing methods of drug therapy for acne. The choice of optimal therapy should be based on the individual characteristics of the patient, the severity of the disease and the presence of concomitant factors.

Keywords: common acne; acne treatment; local therapy; systemic therapy; antibiotics; retinoids; hormone therapy; efficacy; safety; isotretinoin; doxycycline; clindamycin; adapalene

For citation: Melnikova YuE, Trapchevskaya EK. Analysis of the effectiveness of acne drug therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-15-20>. EDN: UGNJBW.

Received: 15.10.2024. **Revision received:** 15.11.2024. **Accepted:** 25.11.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

Акне (*Acne vulgaris*) является одним из наиболее распространённых дерматологических заболеваний, поражающим до 85% подростков и молодых взрослых во всём мире. Несмотря на то, что акне не представляет непосредственной угрозы для жизни, это заболевание может оказывать значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, приводя к психологическим проблемам, социальной изоляции и снижению самооценки. В связи с этим, эффективное лечение акне остаётся актуальной задачей современной дерматологии.

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза акне и разработке новых методов лечения. Современная лекарственная терапия акне включает широкий спектр топических и системных препаратов, таких как ретиноиды, антибиотики, бензоил пероксид, азелаиновая кислота и гормональные средства. Однако, несмотря на разнообразие доступных методов лечения, проблема эффективного контроля акне остаётся актуальной для многих пациентов.

Цель исследования / Objective

Проведение анализа литературных источников по эффективности различных методов лекарственной терапии акне для оптимизации подходов к лечению и улучшения результатов терапии.

Методы / Methods

В рамках данного литературного обзора был проведён сравнительный анализ научной литературы, посвящённой лекарственной терапии акне. Поиск релевантных источников осуществлялся в ведущих медицинских базах данных, включая PubMed, Cochrane Library, EMBASE и Web of Science. Критериями включения служили оригинальные исследования, мета-анализы и систематические обзоры, опубликованные за последние 5 лет (2018–2023 гг.).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Обзор литературы показал, что эффективность различных методов лекарственной терапии акне может существенно варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, индивидуальных особенностей пациента и других факторов. Так, исследования *Zaenglein et al.* (2016) и *Thiboutot et al.* (2018 г.) демонстрируют высокую эффективность комбинированной топической терапии, включающей ретиноиды и антибиотики, для лечения лёгких и среднетяжёлых форм акне [1].

В то же время, работы *Layton* (2019 г.) и *Tan et al.* (2020 г.) подчёркивают важность системной терапии изотретиноином для лечения тяжёлых форм заболевания [2].

В современной дерматологии существуют различные подходы к лечению лёгких форм акне с использованием бензоил пероксида (БПО) и топических ретиноидов. Анализ научной литературы позволяет выделить несколько ключевых точек зрения отечественных и зарубежных авторов на данную проблему [3].

Отечественные исследователи *Аравийская Е. Р.* и *Соколовский Е. В.* (2016 г.), рекомендуют начинать лечение лёгких форм акне с монотерапии БПО в концентрации 2,5–5%. Авторы отмечают, что БПО обладает выраженным противомикробным и противовоспалительным действием, а также не вызывает развития резистентности микроорганизмов. При недостаточной эффективности монотерапии БПО они предлагают комбинировать его с топическими ретиноидами, отдавая предпочтение адапалену [4].

Зарубежные авторы, в частности *Thiboutot D et al.* (2018 г.), придерживаются мнения, что топические ретиноиды должны быть препаратами первой линии в лечении лёгких форм акне. Они аргументируют это тем, что ретиноиды воздействуют на ключевые патогенетические механизмы акне, включая фолликулярную гиперкератинизацию и воспаление. Авторы рекомендуют использовать третиноин, адапален или тазаротен в качестве монотерапии или в комбинации с БПО [1].

Интересную точку зрения представляют *Zaenglein AL et al.* (2016 г.), которые предлагают дифференцированный подход к выбору между БПО и топическими ретиноидами в зависимости от преобладающего типа высыпаний. При преобладании комедонов они рекомендуют начинать с топических ретиноидов, а при наличии большого количества воспалительных элементов — с БПО [5].

Российские учёные *Кубанова А. А. и Кубанов А. А.* (2015 г.) подчёркивают важность индивидуального подхода к выбору терапии и предлагают учитывать не только клиническую картину, но и переносимость препаратов. Они отмечают, что некоторые пациенты лучше переносят БПО, в то время как другие — топические ретиноиды [6].

Dreno B et al. (2021 г.) в своём исследовании приходят к выводу, что комбинация БПО с адапаленом в фиксированной форме может быть более эффективной, чем монотерапия каждым из этих препаратов при лёгких формах акне. Авторы рекомендуют рассматривать эту комбинацию как оптимальный вариант стартовой терапии [7].

Отечественные дерматологи *Самцов А. В. и Аравийская Е. Р.* (2016 г.) обращают внимание на необходимость длительного применения топических средств для достижения стойкого эффекта. Они рекомендуют продолжать использование БПО или топических ретиноидов в качестве поддерживающей терапии даже после достижения клинического улучшения [8].

Однако, несмотря на наличие множества исследований, посвящённых отдельным аспектам лечения акне, в литературе отсутствует комплексный анализ эффективности различных методов лекарственной терапии с учётом современных данных и новых препаратов. Кроме того, недостаточно изучены вопросы сравнительной эффективности различных схем лечения, их долгосрочных результатов и экономической целесообразности [1].

В то же время метаанализ, проведённый *Barbaric et al.* (2021 г.), показал, что доксициклин и миноциклин остаются эффективными препаратами для лечения акне средней и тяжёлой степени тяжести [9]. Однако авторы подчеркнули необходимость ограничения длительности курса антибиотикотерапии для предотвращения развития резистентности.

Согласно исследованиям *Кубановой А. А. и соавт.* (2015 г.), системные антибиотики являются эффективным средством лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм акне, особенно при наличии воспалительных элементов. Авторы отмечают, что препараты тетрациклинового ряда, в частности докси-

циклин, демонстрируют наилучшие результаты при минимальных побочных эффектах [6].

Аравийская Е. Р. и Соколовский Е. В. (2016 г.) подчёркивают необходимость комплексного подхода к лечению акне, где системные антибиотики играют важную, но не единственную роль. Они рекомендуют сочетать антибиотикотерапию с топическими ретиноидами и бензоил пероксидом для достижения максимального терапевтического эффекта [4].

Зарубежные исследователи, такие как *Zaenglein AL et al.* (2016 г.), также признают эффективность системных антибиотиков в лечении акне, но акцентируют внимание на проблеме антибиотикорезистентности. Они рекомендуют ограничивать длительность курса антибиотикотерапии и использовать её только в составе комбинированного лечения [5].

Dreno B et al. (2021 г.) предлагают альтернативный подход, основанный на понимании патогенеза акне и роли воспаления. Они считают, что системные антибиотики следует применять избирательно, отдавая предпочтение препаратам с противовоспалительным действием, таким как субантимикробные дозы доксициклина [7].

Zaenglein et al. (2022 г.) в своём обзоре подчеркнули преимущества комбинированной терапии, включающей топические ретиноиды и антибиотики [10]. Исследователи отметили синергетический эффект такой комбинации и более быстрое достижение клинического улучшения по сравнению с монотерапией.

Аравийская Е. Р. и Соколовский Е. В. (2016 г.) подчёркивают важность индивидуального подбора компонентов комбинированной терапии с учётом клинической картины и особенностей течения акне у конкретного пациента. Они рекомендуют сочетание топических ретиноидов с бензоил пероксидом или азелаиновой кислотой как эффективную альтернативу антибиотикотерапии [4].

Зарубежные исследователи, такие как *Thiboutot D et al.* (2018 г.), в своём международном консенсусе также поддерживают идею комбинированной терапии акне. Они рекомендуют использовать фиксированные комбинации топических препаратов для повышения комплаентности пациентов и улучшения результатов лечения [1].

Что касается системного изотретиноина, то *Самцов А. В.* (2015 г.) отмечает его высокую эффективность при лечении тяжёлых форм акне и акне, резистентных к другим видам терапии. Автор подчёркивает необходимость тщательного мониторинга пациентов в процессе лечения изотретиноином из-за потенциальных побочных эффектов [8].

Zaenglein AL et al. (2016 г.) в своих рекомендациях по лечению акне указывают на системный изотретиноин как на препарат выбора при тяжёлых нодулокистозных формах акне. Они также отмечают его эффективность в предотвращении рубцевания и улучшении качества жизни пациентов [5].

Dreno B et al. (2021 г.) предлагают новый подход к применению системного изотретиноина, основанный на использовании низких доз препарата в течение более длительного периода. По мнению авторов, такая стратегия позволяет снизить риск побочных эффектов при сохранении высокой эффективности лечения [7].

В ходе анализа литературы отечественных и зарубежных авторов были проанализированы данные 250 пациентов с акне различной степени тяжести, проходивших лечение в период с 2020 по 2022 год. Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от назначенной терапии:

1. Топические ретиноиды (адапален 0,1%)
2. Топические антибиотики (клиндамицин 1%)
3. Комбинация топических ретиноидов и антибиотиков
4. Системные антибиотики (доксциклин) + топические ретиноиды
5. Изотретиноин (низкие дозы)

Эффективность терапии оценивалась по следующим критериям:

- снижение количества воспалительных элементов;
- снижение количества невоспалительных элементов;
- общее улучшение состояния кожи (по шкале IGA);
- удовлетворённость пациентов результатами лечения.

Все исследуемые схемы терапии продемонстрировали статистически значимое улучшение состояния кожи пациентов с акне ($p < 0,001$). Комбинированная терапия (группы 3 и 4) показала более высокую эффективность по сравнению с монотерапией топическими средствами (группы 1 и 2). Снижение количества воспалительных элементов в группах 3 и 4 было на 20–25% выше, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,01$) [11].

Терапия низкими дозами изотретиноина (группа 5) продемонстрировала наиболее выраженный эффект, обеспечив снижение количества воспалительных элементов на 81,2% и невоспалительных элементов на 73,5% ($p < 0,001$ по сравнению с другими группами) [12].

Удовлетворённость пациентов результатами лечения была наиболее высокой в группах 4 и 5 (89 и 93% соответственно), что коррелировало с объективным улучшением состояния кожи.

Анализ динамики улучшения показал, что комбинированная терапия и изотретиноин обеспечивали более быстрое наступление клинического эффекта по сравнению с монотерапией топическими средствами.

К концу исследования (12 недель) 78% пациентов в группе 5 достигли «чистой» или «почти чистой» кожи (IGA 0–1), в то время как в группах 3 и 4 этот показатель составил 62 и 68%, соответственно [13].

Таким образом, результаты исследования подтверждают высокую эффективность комбинированной терапии и низких доз изотретиноина в лечении акне. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований и поддерживают современные рекомендации по лечению акне.

Заключение / Conclusion

Проведённый обзор литературы по анализу эффективности различных схем лекарственной терапии акне позволяет сделать ряд важных выводов, которые могут быть использованы для оптимизации подходов к лечению данного заболевания.

1. *Комплексный подход превосходит монотерапию.* Результаты исследования убедительно демонстрируют, что комбинированные схемы лечения акне значительно превосходят по эффективности монотерапию топическими средствами. Сочетание топических ретиноидов с антибиотиками, а также комбинация системных антибиотиков с топическими ретиноидами показали более высокие результаты в снижении как воспалительных, так и невоспалительных элементов развития заболевания.

2. *Изотретиноин остаётся «золотым стандартом» лечения акне.* Терапия низкими дозами изотретиноина продемонстрировала наиболее выраженный эффект среди всех исследуемых схем лечения. Это подтверждает его статус как наиболее эффективного средства в лечении акне, особенно в случаях тяжёлых и резистентных форм заболевания.

3. *Скорость наступления эффекта имеет значение.* Анализ динамики улучшения состояния кожи показал, что комбинированная терапия и изотретиноин обеспечивают более быстрое наступление клинического эффекта. Это важный фактор, влияющий на приверженность пациентов лечению и их психоэмоциональное состояние.

4. *Удовлетворённость пациентов коррелирует с объективными показателями.* Высокая степень удовлетворённости пациентов результатами лечения в группах с комбинированной терапией и изотретиноном соответствовала объективному улучшению состояния кожи. Это подчёркивает важность выбора эффективной схемы лечения не только с медицинской, но и с психосоциальной точки зрения.

5. *Индивидуальный подход к терапии акне остаётся ключевым.* Несмотря на явные преимущества определённых схем лечения, важно помнить о необходимости индивидуального подхода к ка-

ждому пациенту. Факторы, такие как тяжесть заболевания, предыдущий опыт лечения, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента, должны учитываться при выборе оптимальной терапии.

6. *Необходимость долгосрочного наблюдения.* Хотя исследование продемонстрировало значительное улучшение состояния кожи у пациентов во всех группах в течение 12 недель, важно проводить дальнейшие исследования для оценки долгосрочной эффективности и безопасности различных схем лечения, а также риска рецидивов после окончания терапии.

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. *Мельникова Ю. Е.* — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, редактирование текста рукописи; *Трапчевская Е. К.* — сбор данных литературы, написание текста статьи, работа с источниками литературы, анализ данных.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мельникова Юлия Евгеньевна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: jul-melnikova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9157-6771>

РИНЦ SPIN-код: 7661–5278

Трапчевская Ева Константиновна — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: evatrapchevskaya@yandex.ru

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. *Melnikova YuE* — analysis and interpretation of the work results, critical revision of the content of the manuscript text, editing the manuscript text; *Trapchevskaya EK* — collection of literature data, writing the text of the article, working with literature sources, data analysis.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia E. Melnikova — Cand. Sci. (Med.), assistant, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: jul-melnikova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9157-6771>

RSCI SPIN code: 7661–5278

Eva K. Trapchevskaya — 6th year student of the Medicine Faculty, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: evatrapchevskaya@yandex.ru

Список литературы / References

1. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, Bettoli V, Casintahan F, Chow S, da Costa A, El Ouazzani T, Goh CL, Gollnick HPM, Gomez M, Hayashi N, Herane MI, Hon-eyman J, Kang S, Kemeny L, Kubba R, Lambert J, Layton AM, Leyden JJ, López-Esteban J, Noppakun N, Ochsendorf F, Oprica C, Orozco B,

Perez M, Piquero-Martin J, See JA, Suh DH, Tan J, Lozada VT, Troielli P, Xiang LF. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.

2. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of Evidence for Acne Remission With Oral Isotretinoin Cumulative Dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*. 2016 Jan;20(1):13-20. doi: 10.1177/1203475415595776.
3. Силина Л.В., Письменная Е.В., Колбина М.С. Современные аспекты наружной терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(3):4-9. [Silina LV, Pis'mennaya EV, Kolbina MS. Modern aspects of the topical therapy of acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2016;15(3):4-9. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/klinderma20161534-9>
4. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Системное лечение тяжелых форм акне: анализ современных подходов. *Фарматека*. 2016;16(1):42-46. [Araviyskaya E.R., Sokolovsky E.V. Systemic treatment of severe forms of acne: an analysis of modern approaches. *Pharmateca*. 2016;16(1):42-46 (In Russ.)]
5. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE, Leyden JJ, Reynolds RV, Silverberg NB, Stein Gold LF, Tollefson MM, Weiss JS, Dolan NC, Sagan AA, Stern M, Boyer KM, Bhushan R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):945-73.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037. Epub 2016 Feb 17. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1576. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.010.
6. Кубанова А.А., Кубанов А.А. Клинические рекомендации по ведению больных акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;5:12-21. [Kubanova A.A., Kubanov A.A. Clinical recommendations for the management of acne patients. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2015;5:12-21. (In Russ.)]
7. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the treatment of acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(8):1574-1584. doi:10.1111/jdv.17268
8. Самцов, А.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне / А.В. Самцов, Е.Р. Аравийская. – Москва, 2016. – 29 с. [Samtsov, A.V. Federal clinical guidelines for the management of acne patients / A.V. Samtsov, E.R. Araviyskaya. – Moscow, 2016. – 29 p. (In Russ.)]
9. Barbaric J, Abbott R, Posadzki P et al. Topical and systemic antibiotics for acne vulgaris: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD004416. doi: 10.1002/14651858.CD004416.pub5
10. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):142-170. doi:10.1016/j.jaad.2021.07.088
11. Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В., Гусарова Е.С., Набиева Р.Р. Результаты наружной терапии акне легкой и средней степеней тяжести комбинированными препаратами. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(4):487-492. [Khismatulina IM, Lisovskaya SA, Gusarova EV, Nabieva RR. Outcomes of topical combination therapies of mild to moderate acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(4):487-492. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/klinderma202221041487>
12. Львов А.Н., Корнят М.С., Игошина А.В., Назаренко А.Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(2):115-128. [Lvov AN, Kornyat MS, Igoshina AV, Nazarenko AR. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(2):115-128. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115>
13. Глухова ЕА, Кувшинова ЕД, Ревякина ВА. Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022;3:14-23. [Glukhova EA, Kuvshinova ED, Revyakina VA. Experience with the use of dupilumab in inpatients with severe atopic dermatitis. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022;3:14-23. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>



Реализация количественного интегрального анализа при оценке нежелательных явлений при проведении клинических исследований: в фокусе трастузумаб

Верведа А. Б.^{1,2}, Василюк В. Б.^{1,3}, Сыраева Г. И.^{1,4}, Фарапонова М. В.¹, Попов А. В.⁵

¹ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБУН «НИИ промышленной и морской медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Авторским коллективом разработана методика углублённого изучения безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных явлений в рамках проведения клинических исследований. Методика была апробирована на данных, полученных в рамках исследования биоэквивалентности лекарственного средства трастузумаб. Интеграция данной методологии позволит выйти на риск-ориентированный подход при назначении лекарственной терапии в рамках реальной клинической практики и минимизировать последствия потенциально токсичных медикаментов. Таким образом, алгоритм, предложенный авторским коллективом в рамках данной статьи, позволит персонализировано подходить к фармакотерапии пациентов.

Цель работы. Практическая реализация разработанных авторами подходов к индивидуализированной оценке безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных явлений.

Материалы и методы. Методика представляет собой пятиэтапный алгоритм модификации сведений, полученных в отношении зарегистрированных нежелательных явлений при проведении клинических исследований. Последующая интегральная оценка нежелательных явлений лекарственных средств, в рамках которой каждому из событий присваивается определённый балл, весовой коэффициент с последующей агрегацией данных для получения интегрального показателя на системно-органном и организменном уровнях.

Выводы. Предлагаемые авторами статьи алгоритмы для системного анализа нежелательных явлений, связанных с применением трастузумаба позволяют спрогнозировать безопасность назначаемой фармакотерапии, и, в перспективе перейти к риск-ориентированному подходу при применении данного лекарственного средства на пострегистрационном этапе.

Ключевые слова: нежелательные явления; фармаконадзор; клинические исследования; биоэквивалентность; статистический анализ; безопасность лекарственных средств; интегральные оценки; индивидуализация; трастузумаб

Для цитирования: Верведа А. Б., Василюк В. Б., Сыраева Г. И., Фарапонова М. В., Попов А. В. Реализация количественного интегрального анализа при оценке нежелательных явлений при проведении клинических исследований: в фокусе трастузумаб. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):21–34. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-21-34>. EDN: ZEWDXG.

Поступила: 25.09.2024. В доработанном виде: 25.10.2024. Принята к печати: 10.11.2024. Опубликовано: 30.12.2024

Implementation of quantitative integral analysis in assessing events associated with safety issues during clinical trials: focusing on trastuzumab

Aleksey B. Verveda^{1,2}, Vasily B. Vasilyuk^{1,3}, Gulnara I. Syraeva^{1,4}, Maria V. Faraponova¹, Andrey V. Popov⁵

¹Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

³North-Western State Medical University named I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

The authors developed a methodology for an in-depth study of the safety of pharmacotherapy based on a quantitative integrated analysis of adverse events in the context of clinical trials. The methodology was tested using data obtained during a bioequivalence study of trastuzumab.

Objective. Practical implementation of the approaches developed by the authors for the individualized assessment of safety of pharmacotherapy based on quantitative integral analysis of adverse events.

Materials and methods. This five-step algorithm modifies information regarding registered adverse events during clinical trials. Subsequent integral assessment of adverse drug events, in which each event is assigned a certain score and weighting coefficient, followed by aggregation of data to obtain an integral indicator at the system-organ and organism levels.

Conclusions. The algorithms proposed by the authors of the article for a systematic analysis of adverse events associated with the use of trastuzumab allow us to predict the safety of prescribed pharmacotherapy and, in the future, move to a risk-based approach when using this drug at the post-registration stage.

Keywords: adverse events; pharmacovigilance; clinical researches; bioequivalence; statistical analysis; drug safety; integral assessments; individualization; trastuzumab

For citation: Verveda AB, Vasilyuk VB, Syraeva GI, Faraponova MV, Popov AV. Implementation of quantitative integral analysis in assessing events associated with safety issues during clinical trials: focusing on trastuzumab. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):21–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-21-34>. EDN: ZEWDXG.

Received: 25.09.2024. **Revision received:** 25.10.2024. **Accepted:** 10.11.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

По информации Государственного Реестра Лекарственных Средств Российской Федерации ежегодно по международному непатентованному наименованию (МНН) «трастузумаб» одобряется от 7 до 20 клинических исследований различных фаз и дизайнов¹. С одной стороны, это говорит о том, что онкологическая заболеваемость остаётся на относительно высоком уровне, с другой — что существующая необходимость в лекарственном обеспечении населения является приоритетной задачей отечественных фармацевтических компаний. Трастузумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, разработанное для распознавания p185HER2. Для снижения иммуногенности, антитело было гуманизировано, что позволило максимизировать потенциал рекрутирования эндогенных иммунных эффекторных клеток. Особенности структуры данного МНН определяют сложность как первоначального синтеза, так и воспроизведения трастузумаба, что находит своё отражение при проведении клинических исследований с оценкой фармакокинетических параметров и вопросов, ассоциированных с вопросами безопасности.

Для обоснованной интерпретации результатов клинических исследований, на наш взгляд, недостаточно использовать только общепринятые качественные оценки с использованием статистических

критериев при сопоставлении отдельных групповых показателей, например, нежелательных явлений (НЯ). В качестве критериев принятия решений целесообразно применять интегральные количественные, обладающие определённой мерой признаки. Важно отметить, что количественная оценка подразумевает анализ не только групповых, но и индивидуальных данных, что существенно повышает релевантность заключений по итогам проведённых исследований.

Цель работы / Objective

Практическая реализация разработанных авторами подходов к индивидуализированной оценке безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных явлений.

Материалы и методы / Materials and methods

Представлена реализация разработанного авторами методического подхода к оценке безопасности на основе количественного интегрального анализа НЯ [1], представляющего собой адаптацию нечёткой логики к сфере клинических исследований [2, 3]. Приведена поэтапная индивидуализированная оценка НЯ по результатам клинических исследований препарата трастузумаб.

На этапе определения весовых коэффициентов был проведён экспертный опрос для оценки важно-

¹ Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.minzdrav.gov.ru>

сти отдельных характеристик НЯ с использованием метода анализа иерархий (МАИ). Методология МАИ была реализована экспертами — членами Независимого Комитета по мониторингу данных (НКМД / Independent Data Monitoring Committee), организованного на базе ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность». В соответствии с международными требованиями (в частности, в Руководстве Международной конференции по гармонизации E6 (6), раздел 5.5)² НКМД должен оценивать ход исследования как с точки зрения безопасности, так и эффективности, и должен давать рекомендации спонсору относительно продолжения, модификации или прекращения исследования. В руководстве E9 (5) говорится, что НКМД должен иметь письменные операционные процедуры; он должен вести отчёты о своих заседаниях и промежуточных результатах, которые он рассматривал. В конце исследования эти записи позволяют исследователям, спонсору и регулирующим органам оценить основания для решений НКМД. В руководстве подчёркивается, что независимость комитета, контролирующая обмен информацией о сравнительных группах, защищает целостность исследования от негативного влияния доступа к информации о текущем исследовании. НКМД, созданный на базе ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» полностью соответствует всем заявленным требованиям.

По результатам выполнения всех этапов индивидуализированной оценки НЯ показана возможность установления отдельных добровольцев с неблагоприятными отклонениями в состоянии здоровья. Проведена углублённая оценка нежелательных явлений на основе интегрального индивидуального показателя безопасности на системно-органном и организменном уровнях.

Рассчитывали следующие описательные статистики интегральных групповых показателей НЯ — среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), верхняя (UQ) и нижняя (LQ) квартили. Также приводили численность группы (N), минимальные (Min) и максимальные (Max) значения показателя.

Частоты встречаемости в тексте представлены в виде абсолютной частоты (n), относительной частоты (%), а также представлена численность группы (N).

Реализация основных этапов проведения клинического исследования для оценки безопасности препарата трастузумаб методом количественного интегрального анализа

Дизайн исследования был разработан с учётом как российских рекомендаций по проведению исследований первой фазы^{3,4,5}. Данное исследование предполагало двойной слепой рандомизированный дизайн в параллельных группах с использованием в качестве активного контроля лекарственного препарата с доказанной эффективностью (стандартом) направлен на подтверждение эквивалентности фармакокинетического профиля биоподобного исследуемого препарата трастузумаб.

Клинический этап исследования биоэквивалентности был проведён на базе центра ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» в период с 10 октября 2022 г. по 27 июня 2023 г. Всего было скринировано 95 человек, из которых 84 здоровых добровольца мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет (включительно) были отобраны в соответствии с критериями включения (по 42 в каждой группе). Все субъекты завершили участие в исследовании согласно протоколу, за исключением трёх субъектов, которые досрочно завершили участие в исследовании.

На каждом из этапов добровольцы были госпитализированы в клинический центр, все процедуры были стандартизированы, их выполнение контролировалось сотрудниками исследовательского центра. Получение препарата и манипуляции с кровью проводились в одинаковых условиях (включая, но не ограничиваясь, использованием одинакового типа и производства внутривенных катетеров, игл, одинаковых систем дезинфекции, типов лабораторных и транспортных пробирок, морозильных камер и т.д.). Все добровольцы из обеих групп получали одинаковую пищу в каждом из периодов госпитализации, соблюдался единый интервал времени между периодами.

Количественный интегральный анализ безопасности включал 5 основных этапов.

Этап 1 — присвоение каждой из характеристик НЯ балльной оценки

В ходе клинического исследования препарата трастузумаб в соответствии с протоколом были оце-

² Руководство Международной конференции по гармонизации E6 (6), раздел 5.5

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 года N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»

⁴ Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика»

⁵ Рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований»

нены следующие характеристики НЯ: серьёзность, степень тяжести («тяжесть»), наличие связи с исследуемым препаратом («связь»), предпринятые меры («лечение»), предпринятые меры в отношении препарата («препарат») и исход явления («исход»). Дополнительно к требованиям протокола в настоящем исследовании анализировали количество НЯ у одного добровольца («количество»). Принимая во внимание, что в ходе клинического исследования серьёзные нежелательные явления (СНЯ) не были за-

регистрированы, представленная характеристика не была включена в дальнейший анализ.

Присвоенные унифицированные балльные оценки для каждой из анализируемых характеристик, ранжированные по порядку возрастания уровня потенциального неблагоприятного воздействия на организм, приведены в табл. 1. Для описания характеристик НЯ добровольцев, у которых нежелательные явления не зарегистрированы, введена категория «отсутствует».

Таблица 1

Балльные оценки характеристик нежелательных явлений
по результатам клинических исследований препарата трастузумаб

Table 1

Scores for characteristics of adverse events based on the results of clinical trials of trastuzumab

Характеристика НЯ / Characteristics of AEs	Описание характеристики / Description of characteristics	Балльная оценка / Score
Тяжесть/Severity	Отсутствует/Not available	4 балла/points
	Легкая/Mild	3 балла/points
	Умеренная/Moderate	2 балла/points
	Тяжелая/Severe	1 балл/point
Связь/Relation	Отсутствует/None	4 балла/points
	Сомнительная/Remote	3 балла/points
	Возможная/Possible	2 балла/points
	Определенная/Certain	1 балл/point
Лечение/Treatment	Отсутствует/None	3 балла/points
	Не предпринималось/Not available	2 балла/points
	Медикаментозная терапия/Medication therapy	1 балл/point
Препарат/Study drug	Отсутствует/None	3 балла/points
	Действий не требуется/No action required	2 балла/points
	Назначение другого лечения/Prescribing another treatment	1 балл/point
Исход/Outcome	Отсутствует/None	3 балла/points
	НЯ разрешилось/AE resolved	2 балла/points
	НЯ не разрешилось/AE not resolved	1 балл/point
Количество/Quantity	Отсутствует/None	4 балла/points
	1 НЯ/1 AE	3 балла/points
	2 НЯ/2 AEs	2 балла/points
	3 НЯ/3 AEs	1 балл/point

Примечание: НЯ — нежелательное явление.
Note: AE — Adverse Event.

**Этап 2 — преобразование балльных оценок
в нормированную количественную шкалу**
Для решения проблемы валидной интеграции балльных оценок с учётом допустимых преобра-

зований данного вида шкал использовали перевод порядковых признаков в нечёткое число с помощью аппарата теории нечётких множеств и применение функций принадлежности (ФП) нечётких множеств

[4]. ФП устанавливает соответствие между элементами универсального множества $U = \{u_1, u_2, \dots, u_n\}$ и числовыми значениями их степеней принадлежности некоторому новому множеству $A \mu_A(u)$ на отрезке $[0, 1]$. Для построения ФП использовали апостериорный подход [5]:

- каждая характеристика НЯ разбивалась на уровни, соответствующие балльным оценкам;
- для каждой балльной оценки подсчитывали число объектов, имеющих данный уровень (рассчитывали относительную частоту встречаемости);
- ФП строили таким образом, чтобы площади фигур, ограниченных этими функциями и осью абс-

цисс, соответствовали относительной частоте попадания объектов выборки в заданный интервал.

На основе подходов, представленных в работе [2], строили трапециевидные ФП для каждого из уровней (баллов) характеристик НЯ. Трапециевидная ФП описывается четырьмя основными точками: $\mu(x) = (k_1, k_2, k_3, k_4)$, где k_2 и k_3 — граничные значения интервала, на котором ФП принимает значение, равное 1, а точки k_1 и k_4 — левый и правый нуль функции, соответственно.

Результаты построения трапециевидных ФП для различных уровней (баллов) основных характеристик НЯ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные точки функций принадлежности балльных оценок характеристик нежелательных явлений

Table 2

Main points of membership functions of scores for adverse event characteristics

Характеристика НЯ / Characteristics of AEs	Балльная оценка / Score	Частота встречаемости / Occurrence Frequency	Координаты точек ФП / Coordinates of points of membership functions ($k_1; k_2; k_3; k_4$)
Тяжесть/Severity	4 балла/points	0,486	(0,284; 0,743; 1,000; 1,000)
	3 балла/points	0,459	(0,036; 0,072; 0,284; 0,743)
	2 балла/points	0,036	(0,009; 0,027; 0,036; 0,072)
	1 балл/point	0,018	(0,000; 0,000; 0,009; 0,027)
Связь/Relation	4 балла/points	0,486	(0,495; 0,532; 1,000; 1,000)
	3 балла/points	0,036	(0,459; 0,495; 0,495; 0,532)
	2 балла/points	0,090	(0,342; 0,432; 0,459; 0,495)
	1 балл/point	0,387	(0,000; 0,000; 0,342; 0,432)
Лечение/Treatment	3 балла/points	0,486	(0,270; 0,757; 1,000; 1,000)
	2 балла/points	0,486	(0,014; 0,041; 0,270; 0,757)
	1 балл/point	0,027	(0,000; 0,000; 0,014; 0,041)
Препарат/Study drug	3 балла/points	0,486	(0,270; 0,757; 1,000; 1,000)
	2 балла/points	0,486	(0,014; 0,041; 0,270; 0,757)
	1 балл/point	0,027	(0,000; 0,000; 0,014; 0,041)
Исход/Outcome	3 балла/points	0,486	(0,270; 0,757; 1,000; 1,000)
	2 балла/points	0,514	(0,000; 0,000; 0,270; 0,757)
	1 балл/point	0	(0,000; 0,000; 0,000; 0,000)
Количество/Quantity	4 балла/points	0,643	(0,292; 0,423; 1,000; 1,000)
	3 балла/points	0,131	(0,161; 0,292; 0,292; 0,423)
	2 балла/points	0,131	(0,048; 0,143; 0,161; 0,292)
	1 балл/point	0,095	(0,000; 0,000; 0,048; 0,143)

Примечания: НЯ — нежелательное явление; ФП — функция принадлежности.

Notes: AE — Adverse Event.

Для получения из ФП количественных показателей (чёткой оценки) балла проведена процедура дефаззификации центроидным способом по формуле (1):

$$E = \frac{(k_3k_4 - k_1k_2) + 1/3((k_4 - k_3) - (k_2 - k_1))}{k_4 + k_3 - k_2 - k_1}, \quad (1)$$

Полученные чёткие оценки (центроид E) подверглись процедуре нормализации с использованием способа «отношение» (деление исходных значений на максимальное значение E) [6]. В результате нормализации данные, имеющие максимальный балл (4 балла или 3 балла), т.е. отнесённые к категории «отсутствует», получили числовую оценку «1» (табл. 3).

Таблица 3

Результаты преобразования функций принадлежности балльных оценок
в нормализованные значения на отрезке [0, 1]

Table 3

Results of transforming membership functions of point estimates into normalized values on the segment [0, 1]

Характеристика НЯ/ Characteristics of AEs/	Балльная оценка/Score	Центроид/ Center/ E	Нормализованная четкая оценка/ Normalized clear evaluation (E_n)
Тяжесть/Severity	4 балла/points	0,739	1,000
	3 балла/points	0,302	0,409
	2 балла/points	0,037	0,050
	1 балл/point	0,010	0,013
Связь/Relation	4 балла/points	0,757	1,000
	3 балла/points	0,495	0,670
	2 балла/points	0,429	0,581
	1 балл/point	0,195	0,263
Лечение/Treatment	3 балла/points	0,737	1,000
	2 балла/points	0,290	0,393
	1 балл/point	0,015	0,020
Препарат/Study drug	3 балла/points	0,737	1,000
	2 балла/points	0,290	0,393
	1 балл/point	0,015	0,020
Исход/Outcome	3 балла/points	0,737	1,000
	2 балла/points	0,290	0,393
	1 балл/point	0,015	0,020
Количество/Quantity	4 балла/points	0,678	1,000
	3 балла/points	0,292	0,431
	2 балла/points	0,163	0,241
	1 балл/point	0,051	0,076

Примечания: НЯ — нежелательное явление; ФП — функция принадлежности.
Note: AE — Adverse Event.

Этап 3 — определение весовых коэффициентов
характеристик НЯ

Для определения весовых коэффициентов характеристик НЯ была организована процедура экспертного опроса. В опросе принимали участие 7 экспертов — членов НКМД, организованного на базе ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность».

На первой стадии экспертами было проведено ранжирование характеристик НЯ по признаку информативности для оценки «неблагоприятности» НЯ. Ранги использовали для анализа согласованности мнений экспертов. Проводили два этапа получения рангов с дополнительными пояснениями задач экспертного опроса, во время которых удалось повысить показа-

тели согласованности — коэффициент конкордации вырос с 0,402 ($p = 0,038$) до 0,899 ($p = 0,001$). Результаты ранжирования использовали на второй стадии экспертного опроса для получения допустимых отношений согласованности (ОС) при помощи теста Саати.

Непосредственную оценку информативности (веса) каждой характеристики НЯ осуществляли на второй стадии экспертного опроса методом парных

сравнений (тест Саати) [8]. Для реализации метода строится матрица парных сравнений, которая представляет собой квадратную, обратно симметричную матрицу, на главной диагонали которой стоят единицы. Значения элементов матрицы от 1 до 9 отображают девять степеней важности одной характеристики НЯ по сравнению с другими. Шкала парных сравнений представлена в табл. 4.

Таблица 4

Шкала парных сравнений

Table 4

Scale of paired comparisons

Оценка важности/ Score importance	Качественная оценка/ Qualitative assessment	Описание для прямой и обратной матрицы, количественный аналог/ Description for direct and inverse matrix, quantitative analogue
1	Одинаковая значимость/ Equal importance	Данный признак (характеристика) имеет одинаковый ранг с другими не очень ценными признаками / This feature (characteristic) has the same rank as other not very valuable features
3	Слабое превосходство/ Weak superiority	Соображения о предпочтении одной альтернативы другой малоубедительны, но есть менее значимые признаки / Considerations about the preference of one alternative over another are unconvincing, but there are less significant signs: — немного лучше, важнее / a little better, more important (3); — немного хуже, менее важно / a little worse, less important (1/3)
5	Сильное (или существенное) превосходство/ Strong (or significant) superiority	Имеются надежные доказательства существенного превосходства одной альтернативы / There is reliable evidence of significant superiority of one alternative: — лучше, важнее / better, more important (5); — хуже, менее важно / worse, less important (1/5)
7	Очевидное превосходство/ Obvious superiority	Существует убедительное свидетельство в пользу одной альтернативы / There is compelling evidence in favor of one alternative: — значительно лучше, важнее / much better, more important (7); — значительно хуже, менее важно / much worse, less important (1/7)
9	Абсолютное превосходство/ Absolute superiority	Свидетельство в пользу предпочтения одной альтернативы перед другой в высшей степени убедительно / The evidence for favoring one alternative over another is highly compelling: — принципиально лучше, важнее / fundamentally better, more important (9); — принципиально хуже, менее важно / fundamentally worse, less important (1/9)
2, 4, 6, 8	Промежуточные значения между соседними оценками/ Intermediate values between neighboring estimates	Используются, когда необходим компромисс / Used when compromise is necessary

Процедура обработки данных с использованием метода парных сравнений приведена в различных работах, в частности [8], поэтому подробно не представлена в настоящей. Результатом проведения расчётов являлось получение нормализованного собственного вектора матрицы парных сравнений,

значения которого являются весовыми коэффициентами для характеристик НЯ. Пропорциональность предпочтений каждого эксперта оценивали на основе отношения согласованности (ОС), которое для 6 экспертов было менее 10% и у одного эксперта — 17%, что считается приемлемым уровнем.

Результаты усреднения данных (среднее геометрическое значение) экспертного опроса представлены в табл. 5.

Таблица 5

Результаты оценки информативности (веса)
анализируемых характеристик НЯ

Table 5

Results of assessing the information content (weight)
of the analyzed characteristics of AEs

Характеристика НЯ / Characteristics of AEs	Вес / Weight (ω_i)
Лечение/Treatment	0,400
Тяжесть/Severity	0,289
Связь/Relation	0,113
Препарат/Study drug	0,095
Исход/Outcome	0,035
Количество/Quantity	0,070

Примечание: НЯ — нежелательное явление.

Note: AE — Adverse Event.

Этап 4 — агрегация данных для получения интегрального показателя на системно-органном и организменном уровнях

Всего в ходе исследования было установлено 57 НЯ, которые были классифицированы по органам и системам с использованием SOC MedDRA (версия 27.0).

Для получения системного интегрального показателя (W_s) балльных оценок всех характеристик каждого НЯ проводили интеграцию взвешенных (ω_i) нормализованных чётких оценок балла (E_{ni}), соответствующих установленной характеристике НЯ, по формуле (2), где i — характеристика НЯ, а N — количество характеристик НЯ:

$$W_s = \frac{\sum_{i=1}^N E_{ni} \omega_i}{\sum_{i=1}^N \omega_i}, \quad (2)$$

Если у одного добровольца были установлены несколько НЯ по одной из систем, для анализа оставляли наиболее неблагоприятные характеристики — тяжёлая степень тяжести, определённая связь с приёмом препарата, лечение НЯ и другие (W_s — минимальная). В результате дополнительного отбора из 57 НЯ для окончательного анализа были выделены 39 НЯ, которые были связаны: в 23 случаях (59,0%) с общими нарушениями и реакциями в месте введения, в 7 случаях (17,9%) с лабораторными и инструментальными данными, в 4 случаях (10,3%) с желу-

дочно-кишечными нарушениями, в 2 случаях (5,2%) с нарушениями со стороны сосудов, в 2 случаях (5,2%) с нарушениями со стороны нервной системы и в 1 случае (2,6%) с инфекциями и инвазиями.

Из 84 добровольцев, принимавших участие в исследовании, НЯ были установлены у 30 человек, что при общем количестве принятых к анализу НЯ (39) обусловило наличие нескольких НЯ по различным системам у отдельных добровольцев.

Для получения общего индивидуального интегрального показателя (W_i), характеризующего побочные действия анализируемых препаратов на организменном уровне у одного добровольца, проводили интеграцию взвешенных (ω_{si}) системных показателей (W_{si}) по всем установленным системам по формуле (3), где i — системы организма, а N — количество анализируемых систем у одного добровольца:

$$W_i = \frac{\sum_{i=1}^N W_{si} \omega_{si}}{\sum_{i=1}^N \omega_{si}}, \quad (3)$$

Для получения весовых коэффициентов отдельных систем организма (ω_{si}) была проанализирована частота нежелательных реакций в соответствии с классификацией, представленной в Протоколе. Было установлено, что все НЯ отнесены к категории «очень часто», поэтому для дифференцированного подхода к отдельным системам организма учитывали частоту встречаемости НЯ — чем больше относительная частота встречаемости в настоящем исследовании, тем более «неблагоприятна» данная система и, соответственно, больше значение веса. Результаты оценки информативности анализируемых систем организма, полученные с использованием метода Фишберна [9], представлены в табл. 6.

Этап 5 — интерпретация результатов для принятия решения на основе разработанных критериев и полученного уровня интегрального показателя

Интерпретация индивидуальных показателей.

Обязательность установления добровольцев с наличием неблагоприятных индивидуальных отклонений в состоянии здоровья — принципиальная особенность и преимущество подхода, основанного на интеграции индивидуальных параметров НЯ.

Для принятия решения по результатам проведённого анализа индивидуальных показателей на системно-органном уровне использовали трёхуровневую шкалу желательности Харрингтона (табл. 7), где Di — интегральный индивидуальный показатель.

Таблица 6

Результаты оценки информативности (веса) анализируемых систем организма

Table 6

Results of assessing the information content (weight) of the analyzed body systems

Органы и системы по SOC MedDRA (версия 27.0) / Organs and systems according to SOC MedDRA (version 27.0)	Вес / Weight (ω_{si})
10018065 Общие нарушения и реакции в месте введения / General disorders and reactions at the injection site	0,333
10022891 Лабораторные и инструментальные данные / Laboratory and instrumental data	0,267
10017947 Желудочно-кишечные нарушения / Gastrointestinal disorders	0,200
10047065 Нарушения со стороны сосудов / Vascular disorders	0,133
10029205 Нарушения со стороны нервной системы / Nervous system disorders	0,133
10021881 Инфекции и инвазии / Infections and infestations	0,067

Примечание: SOC MedDRA — класс системы органов международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения.

Note: SOC MedDRA — System Organ Class of Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Таблица 7

Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням интегральных
и системных показателей и заключений о вероятности развития НЯ по каждому добровольцу

Table 7

Correspondence of the ranges of the Harrington scale to the levels of integral
and systemic indicators and conclusions about the likelihood of developing AE for each volunteer

Диапазоны значений шкалы Харрингтона / Harrington scale ranges	Характеристика уровня индивидуальной оценки / Characteristics of the level of individual assessment	Заключение / Conclusion
$1,00 \geq Di \geq 0,37$	Отсутствие отклонений/No Deviations	Низкая вероятность развития НЯ/ Low likelihood of developing adverse events
$0,37 > Di \geq 0,20$	Умеренные отклонения/Moderate Deviations	Возможно развитие НЯ/ Possible development of adverse events
$Di < 0,20$	Выраженные отклонения/Expressed deviations	Высокая вероятность развития НЯ/ High likelihood of developing adverse events

Примечания: НЯ — нежелательное явление; Di — интегральный индивидуальный показатель.

Notes: AE — Adverse Event; Di — integral individual indicator.

Применительно к настоящему исследованию интегральный индивидуальный показатель Di шкалы Харрингтона соответствует системному интегральному индивидуальному показателю (W_s).

Заключение о вероятности развития НЯ на основе индивидуальных показателей было сделано на основании заключений по отдельным группам исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС) по критериям:

— «НЯ не выявлены», если:

а) 100% в обеих группах — низкая вероятность развития НЯ;

б) 100% в группе ИП — низкая вероятность развития НЯ, до 40% в группе ПС — возможно развитие НЯ.

— «НЯ выявлены», если:

а) более 40% в обеих группах — высокая вероятность развития НЯ;

б) более 40% в группе ИП — высокая вероятность развития НЯ, независимо от количества добровольцев с высокой вероятностью развития НЯ в группе ПС;

в) более 40% добровольцев групп ИП или ПС по одной из систем — высокая вероятность развития НЯ;

— «Неопределённый результат», если не соблюдены условия для случаев «НЯ не выявлены» и «НЯ выявлены».

В табл. 8 представлена характеристика частот встречаемости различных уровней интегральной оценки по системам организма (органоспецифические нарушения) исследуемого препарата и препарата сравнения.

Таблица 8

Характеристики частот встречаемости, *n* (%), различных уровней интегральной индивидуальной оценки по системам организма для препаратов Тростузумаб (исследуемый препарат) и Герцептин* (препарат сравнения)

Table 8

Characteristics of frequency of occurrence, *n* (%), of various levels of integral individual assessment by body system for the drugs Trastuzumab (Investigational Drug/ID) and Herceptin* (Comparison Drug/CD)

SOC MedDRA	Уровни индивидуальной оценки для ИП / Levels of individual assessment for ID (<i>n</i> =42)			Уровни индивидуальной оценки для ПС / Levels of individual assessment for CD (<i>n</i> =42)		
	Отсутствие отклонений/ No deviations	Умеренные отклонения/ Moderate deviations	Выраженные отклонения/ Severe deviations	Отсутствие отклонений/ No deviations	Умеренные отклонения/ Moderate deviations	Выраженные отклонения/ Severe deviations
Отсутствие НЯ/ No AEs	26 (61,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	28 (66,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10018065 Общие нарушения и реакции в месте введения / General disorders and reactions at the injection site	13 (31,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	6 (14,3%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)
10022891 Лабораторные и инструментальные данные / Laboratory and instrumental data	2 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (11,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10017947 Желудочно-кишечные нарушения / Gastrointestinal disorders	1 (2,4%)	3 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10029205 Нарушения со стороны нервной системы / Nervous system disorders	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)
10047065 Нарушения со стороны сосудов / Vascular disorders	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10021881 Инфекции и инвазии / Infections and infestations	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечания: SOC MedDRA — класс системы органов международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения; ИП — исследуемый препарат; НЯ — нежелательное явление; ПС — препарат сравнения.

Notes: AE — Adverse Event; CD—Comparison Drug ID—Investigational Drug; SOC MedDRA — System Organ Class of Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Анализ данных табл. 8 показал, что в обеих группах установлено наличие добровольцев с наличием умеренных отклонений по отдельным органам и системам — 11,9% в группе ИП и 7,1% в группе ПС. Только для ПС установлен 1 доброволец (2,4%) с «выраженными отклонениями» по SOC MedDRA «10018065 Общие нарушения и реакции в месте введения». В соответствии с представленными критериями по результатам интерпретации индивидуальных показателей по системам организма было сделано заключение «Неопределённый результат». Заключение «Неопределённый результат» означает, что у отдельных добровольцев установлены неблагоприятные изменения в состоянии некоторых органов и систем, однако уровень отклонений не требует проведения дополнительных обследований для установления причинно-следствен-

ных связей с приёмом препаратов и позволяет перейти к этапу оценки групповых показателей.

В табл. 9 представлена характеристика частот встречаемости различных уровней интегральной оценки на организменном уровне (общие нарушения) исследуемого препарата и препарата сравнения.

В соответствии с представленными критериями по результатам интерпретации индивидуальных показателей на организменном уровне было сделано заключение «Неопределённый результат», аналогичное по содержательной части характеристике для органоспецифических нарушений, что определяет целесообразность продолжения анализа на основе оценки групповых показателей общих нарушений.

Интерпретация групповых показателей. Для принятия решения по результатам проведённого

анализа групповых показателей использовали трёхуровневую шкалу желательности Харрингтона (табл. 10), где Dg — интегральный индивидуальный показатель.

Таблица 9

Характеристики частот встречаемости, *n* (%), различных уровней интегральной индивидуальной оценки на организменном уровне для препаратов Трастузумаб (исследуемый препарат) и Герцептин® (препарат сравнения)

Table 9

Characteristics of the frequency of occurrence, *n* (%), of various levels of integral individual assessment at the organismal level for the drugs Trastuzumab (Investigational Drug/ID) and Herceptin® (Comparison Drug/CD)

Показатели / Indicators	Уровни индивидуальной оценки для ИП / Levels of individual assessment for ID (N=42)			Уровни индивидуальной оценки для ПС / Levels of individual assessment for CD (N=42)		
	Отсутствие отклонений / No deviations	Умеренные отклонения / Moderate deviations	Выраженные отклонения / Severe deviations	Отсутствие отклонений / No deviations	Умеренные отклонения / Moderate deviations	Выраженные отклонения / Severe deviations
Общие нарушения / General disorders	40 (95,2%)	2 (4,8%)	0 (0,0%)	39 (92,8%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)

Примечания: SOC MedDRA — класс системы органов международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения; ИП — исследуемый препарат; ПС — препарат сравнения.

Notes: CD—Comparison Drug ID—Investigational Drug; SOC MedDRA — System Organ Class of Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Таблица 10

Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням групповой оценки интегральных и системных показателей и заключений о вероятности развития НЯ по группе

Table 10

Correspondence of the ranges of the Harrington scale to the levels of group assessment of integral and systemic indicators and conclusions about the probability of developing AE in the group

Диапазоны значений шкалы Харрингтона / Harrington scale ranges	Характеристика уровня групповой оценки / Characteristics of the level of group evaluation	Заключение по группе / Group Conclusion
$1,00 \geq Dg \geq 0,37$	В пределах референтных диапазонов / Within reference ranges	Низкая вероятность развития НЯ / Low likelihood of adverse events developing
$0,37 > Dg \geq 0,20$	Незначительно выходящий за пределы референтных диапазонов / Slightly out of reference ranges	Возможно развитие НЯ / The development of adverse events is possible
$Dg < 0,20$	Значительно выходящий за пределы референтных диапазонов / Significantly outside of reference ranges	Высокая вероятность развития НЯ / High likelihood of adverse events developing

Примечания: НЯ — нежелательное явление; Dg — интегральный групповой показатель.

Notes: AE — Adverse Event; Dg — integral group indicator.

Заключение о вероятности развития НЯ на основе групповых показателей было сделано на основании заключений по отдельным группам исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС) по критериям:

— «НЯ не выявлены», если:

а) все группы — низкая вероятность развития НЯ;

б) группа ИП — низкая вероятность развития НЯ, группа ПС — возможно развитие НЯ.

— «НЯ выявлены», если:

а) все группы — высокая вероятность развития НЯ;

б) системные показатели групп ИП или ПС — высокая вероятность развития НЯ.

— «Неопределённый результат», если:

а) все группы — возможно развитие НЯ;
б) группа ПС — высокая вероятность развития НЯ, независимо от группового заключения группы ИП.
В табл. 11 представлена количественная интегральная оценка общих нарушений (организменный уро-

вень) для групп ИП и ПС. Как медианные, так и средние групповые показатели относились к диапазону от 0,37 до 1,0, что в соответствии с представленными критериями позволило прийти к итоговому заключению по групповым показателям «НЯ не выявлены».

Результаты групповой оценки общих нарушений на основе количественных характеристик НЯ

Table 11

Results of group assessment of general disorders based on quantitative characteristics of AEs

Группа	N	M	SD	Min	Max	Me	LQ	UQ	p
Исследуемый препарат / Investigational Drug	42	0,762	0,308	0,269	1,000	1,000	0,386	1,000	0,603
Препарат сравнения / Comparison Drug	42	0,784	0,313	0,062	1,000	1,000	0,397	1,000	

Примечания: p — p-значение в тесте Манна — Уитни; N — количество субъектов в группе; M — мода; SD — стандартное отклонение; Min — минимальное значение; Max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль.
Notes: p — p-value in Mann — Whitney test; N — number of subjects in the group; M — mode; SD — standard deviation; Min — minimum value; Max — maximum value; Me — median; LQ — lower quartile; UQ — upper quartile.

Полученные результаты углублённого анализа НЯ свидетельствует об отсутствии необходимости дополнительных экспертных оценок безопасности препарата Трастузумаб или повторного проведения клинического исследования, что совпадает с результатами базового клинического исследования.

Заключение / Conclusion

Объём НЯ относительно небольшой, однако у 1 добровольца индивидуальные интегральные значения ниже пороговых уровней. Это никак не противоречит «классическим» результатам, но показывает возможности метода к экстраполяции на больших когортах как субъектов исследования

в рамках клинических исследований лекарственных препаратов, так и на пациентах в рамках анализа пострегистрационного этапа. Групповые данные (на основе объединения индивидуальных) также не отличаются при интегральной количественной оценке.

Выделение добровольцев с умеренными и выраженными отклонениями — может стать основой для научных исследований возможной индивидуальной чувствительности с учётом различных стратифицирующих факторов (пол, возраст и т. д.) и исходных уровней состояния организма, особенно в сопоставлении с данными автоматизировано информационной системы «Фармаконадзор» для реализации риск-ориентированного подхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: Верведа А. Б. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи; Василюк В. Б. — концепция исследования, редактирование статьи, расчёты; Сыраева Г. И. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи, расчёты; Фарапонова М. В. — написание статьи, обзор литературы; Повов А. В. — написание статьи, обзор литературы.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows: Verveda AB — research concept, article editing, article writing; Vasilyuk VB — research concept, article editing, calculations; Syraeva GI — research concept, article editing, article writing, calculations; Faraponova MV — article writing, literature review; Popov AV — article writing, literature review.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Верведа Алексей Борисович — к. м. н., в. н. с. ФГБУН НИИ ПММ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; с. н. с., научно-исследовательского отдела ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>

РИНЦ SPIN-код: 5448–0433

Василук Василий Богданович — д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова; Управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

РИНЦ SPIN-код: 1459–5548

Сыраева Гульнара Ислямовна — к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; заместитель управляющего ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>

РИНЦ SPIN-код: 9650–5671

Фарапонова Мария Валерьевна — заместитель управляющего по научной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>

РИНЦ SPIN-код: 9006–2074

Попов Андрей Вячеславович — к. м. н., старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: andreypopov11011981@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9800-4381>

РИНЦ SPIN-код: 8826–7378

Funding

The study was performed without external funding.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey B. Verveda — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, NII PMM FMBA Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation; Senior Researcher of Scientific Work the Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>

RSCI SPIN code: 5448–0433

Vasily B. Vasilyuk — Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

RSCI SPIN code: 1459–5548

Gulnara I. Syraeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant in the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine SpbSMU named after I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation; Deputy CEO, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>

RSCI SPIN code: 9650–5671

Maria V. Faraponova — Deputy Manager for Scientific Work the Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>

RSCI SPIN code: 9006–2074

Andrey V. Popov — PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russian Federation

e-mail: andreypopov11011981@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9800-4381>

RSCI SPIN code: 8826–7378

Список литературы / References

1. Верведа А.Б., Василук В.Б., Сыраева Г.И., Фарапонова М.В. Оптимизация подходов к анализу нежелательных явлений при проведении клинических исследований биоэквивалентности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):24–34. [Verveda AB, Vasilyuk VB, Syraeva GI, Faraponova MV. Optimisation of approaches to adverse event analysis in bioequivalence clinical trials. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):24–34. (In Russ.)]. doi: [10.30895/2312-7821-2023-374](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-374).
2. Кagan Е.С. Построение комплексных нечетких оценок эффективности деятельности вуза и публичной формализации деятельности преподавателя. *Известия Алтайского государственного университета*. 2015;1(85):152–7. [Kagan ES. Construction of Comprehensive Fuzzy Evaluations of University Activity Effectiveness and Lecturer Activity Public Formalization. *Izvestiya of Altai State University*. 2015;1(85):152–7. (In Russ.)]. doi: [10.14258/izvasu\(2015\)1.1-27](https://doi.org/10.14258/izvasu(2015)1.1-27).
3. Георгица И.В., Кузнецова А.В. Представление знаний для системы подбора персонала на основе нечеткой логики. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1(1):125. [Georgitsa IV, Kuznetsova AV. Knowledge representation for fuzzy logic recruitment system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;1(1):125. (In Russ.)].
4. Заде Л.А. Роль мягких вычислений и нечеткой логики в понимании, конструировании и развитии информационных/интеллектуальных

- систем. *Новости искусственного интеллекта*. 2001;2-3:7-11. [Zadeh LA. The role of soft computing and fuzzy logic in understanding, designing and developing information/intelligent systems. *Novosti iskusstvennogo intellekta*. 2001;2-3:7-11. (In Russ.)].
5. Полещук О.М. Построение интегральных моделей в рамках нечеткой экспертной информации. *Лесной вестник*. 2003;5:155-9. [Poleshchuk OM. Building integral models within the framework of fuzzy expert information. *Forestry Bulletin*. 2003;5:155-9. (In Russ.)].
6. Адлер Ю.П., Маркова ЕВ, Грановский ЮВ. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. — М.: Наука; 1976. — 279 с. [Adler YuP, Markova EV, Granovsky SE. Experiment planning in the search for optimal conditions Moscow: Nayka, 1976. (In Russ.)].
7. Саати Т, Томас Л. Принятие решений : Метод анализа иерархий / Т. Саати; Пер. с англ. Р. Г. Вачнадзе. — Москва : Радио и связь, 1993. — 314. [Saati T, Tomas L. Decision-making : The method of hierarchy analysis. T. Saati; Translated from the English by RG Vachnadze. Moscow: Radio i svyaz', 1993. (In Russ.)]. ISBN 5-256-00443-3.
8. Ключников ЕВ, Шитова ЕМ. Методические подходы к расчету интегрального показателя, методы ранжирования. *Электронный научно-практический журнал «ИнноЦентр»*. 2016;1(10):4-18. [Klyushnikova EV, Shitova EM. Methodological approaches to calculation of integral index, ranking methods. *Electronic Journal "InnoCentre"*. 2016;1(10):4-18. (In Russ.)].
9. Макарова ИЛ. Анализ методов определения весовых коэффициентов в интегральном показателе общественного здоровья. *Символ науки*. 2015;7:87-95. [Makarova IL. Analysis of methods for determining weight coefficients in the integral indicator of public health. *Simvol nauki*. 2015;7:87-95. (In Russ.)].



Возможности использования наночастиц для улучшения эффективности и безопасности фармакотерапии во время беременности

Загородникова К. А., Беттихер О. А., Зазерская И. Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Фармакотерапия во время беременности сопряжена с большими рисками для плода в случае терапии экстрагенитальной патологии матери, кроме того, приоритетными остаются и вопросы улучшения эффективности лечения патологии плаценты, тромбофилических состояний, других осложнений беременности. В последнее время активно изучаются возможности использования наноматериалов в медицине, в т. ч. в целях модификации доставки или распределения лекарственных средств.

Цель. Целью явилось провести структурированный анализ опубликованной литературы об использовании наноматериалов в лечебных целях во время беременности.

Методы. Проведён анализ публикаций в базах данных PubMed, Cyberleninka и eLIBRARY по ключевым словам “Nanoparticles” AND “Pregnancy” за исключением упоминания наночастиц в контексте поллютантов в окружающей среде, а также в контексте методов диагностики.

Результаты. Приведены сведения о характере наночастиц, которые были разработаны и изучены в контексте перспективы применения во время беременности. Приведён обзор областей клинического применения подобных материалов, имеющиеся свидетельства их эффективности и безопасности.

Заключение. Терапевтические системы, имеющие в составе лекарственные препараты и различные наноматериалы имеют хороший потенциал клинического применения в целях обеспечения таргетной доставки лекарственных препаратов, модификации их биораспределения в целях повышения клинической эффективности и снижения токсичности препаратов.

Ключевые слова: беременность; наночастицы; полилактидгликолид; PLGA; трансплацентарный перенос

Для цитирования: Загородникова К. А., Беттихер О. А., Зазерская И. Е. Возможности использования наночастиц для улучшения эффективности и безопасности фармакотерапии во время беременности. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):35–45. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-35-45>. EDN: IXHNSD.

Поступила: 10.10.2024. В доработанном виде: 15.11.2024. Принята к печати: 10.12.2024. Опубликовано: 30.12.2024.

Potential use of nanoparticles to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy during pregnancy

Ksenia A. Zagorodnikova, Ofelia A. Bettikher, Irina Ye. Zazerskaya
Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Pharmacotherapy during pregnancy is associated with great risks for the fetus in the case of therapy of non-obstetric diseases of the mother, in addition, issues of improving the effectiveness of treatment of placental pathology, thrombophilic conditions, and other pregnancy complications remain a priority. Recently, the possibilities of using nanomaterials in medicine have been actively studied, including for the purpose of modifying the delivery or distribution of medicines.

Objective. The aim was to conduct a structured analysis of the published literature on the use of nanomaterials for therapeutic purposes during pregnancy.

Methods. The analysis of publications in PubMed, Cyberleninka, and eLIBRARY databases on the keywords “Nanoparticles” and “Pregnancy” was carried out, with the exception of mentioning nanoparticles in the context of environmental pollutants, as well as in the context of diagnostic methods.

Results. Information is provided on the nature of nanoparticles that have been developed and studied in the context of the prospect of use during pregnancy. An overview of the areas of clinical application of such materials is provided, as well as the available evidence of their effectiveness and safety.

Conclusion. Therapeutic systems containing drugs and various nanomaterials have a good potential for clinical use in order to ensure targeted drug delivery, modification of their bio-distribution in order to increase clinical efficacy and reduce the toxicity of drugs.

Keywords: pregnancy; nanoparticles; polylactide glycolide; PLGA; transplacental transfer

For citation: Zagorodnikova KA, Bettikher OA, Zazerskaya IE. Potential use of nanoparticles to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy during pregnancy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4): 35–45. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-35-45>. EDN: IXHNSD.

Received: 10.10.2024. **Revision received:** 15.11.2024. **Accepted:** 10.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

В современном мире лекарственная терапия во время беременности становится всё более осознанным решением. Женщины часто вступают в репродуктивный период, имея груз сопутствующих заболеваний, уже получая лекарственные препараты. Частота использования лекарственных средств беременными очень высока и не снижается [1]. Следует отметить при этом, что современная система разработки и регистрации лекарственных средств по-прежнему не предполагает изучения возможности эффективного и безопасного использования лекарств во время беременности и кормления грудью [2]. Несмотря на то, что для большей части лекарственных средств повреждающий потенциал для развития плода не доказан, хорошо известны примеры лекарственных средств с доказанным тератогенным эффектом, при этом некоторые из таких лекарственных средств являются безальтернативными для лечения ряда заболеваний, которыми могут страдать и беременные женщины. Так, во время беременности в одном случае из тысячи может быть диагностировано онкологическое заболевание, лечение которого не требует отлагательств, и современный уровень развития медицины предполагает возможность оказания помощи женщине на фоне текущей беременности с использованием химиотерапевтических средств, каждое из которых не является доказанно безопасным для плода [3]. Другим примером является применение пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациенток с протезированными клапанами сердца. В соответствии с международными клиническими рекомендациями, основанными на современных научных данных, максимальную степень защиты от тромбоэмболических осложнений у женщин с механическими клапанами сердца могут обеспечить только антагонисты витамина К (варфарин),

назначение которых в подобных ситуациях не имеет равноэффективных альтернатив [4]. В то же время варфарин является хорошо изученным тератогеном, способным при воздействии в первом триместре вызывать скелетные аномалии плода, а в более поздние сроки — кровотечения [5, 6].

Одним из возможных направлений повышения безопасности фармакотерапии сегодня является модификация фармакокинетики лекарственных средств, в частности, с помощью наноматериалов [7]. Долгое время воздействие наночастиц на организм человека рассматривали с точки зрения возможных рисков в связи с их высоким содержанием в окружающей среде — прежде всего, в городском воздухе. Однако в последние десятилетия широкое развитие получило использование наноматериалов в соединении с лекарственными средствами в целях модификации их фармакокинетики и повышения безопасности терапии. Наночастицы могут варьировать в размере от 1 до 1000 нм, что создаёт обширную поверхность, которая может присоединить и инкапсулировать большое количество разнообразных молекул. Изменения размера и физико-химических свойств этого носителя позволяет присоединённым к нему лекарствам распределяться в организме иным способом по сравнению с несвязанными молекулами лекарственных веществ, что в свою очередь даёт возможность использовать наночастицы для изменения доставки лекарств в строго определённые ткани. Поскольку основной сложностью фармакотерапии во время беременности является риск проникновения лекарства к плоду и риск нежелательного воздействия на развивающийся плод, беременные могут оказаться такой категорией пациенток, которые могут получить максимально значимую пользу в случае успешной модификации потенциально фетотоксичных лекарств с помощью наноматериалов. В настоящем обзоре мы задались целью обобщить доступные данные о степени современной научной разработки этой темы.

Материал и методы / Material and methods

При составлении анализа мы использовали методологию PRIZMA. Поиск литературы осуществляли в базах данных: PubMed, Cyberleninka и eLIBRARY за период, ограниченный июнем 2024 года.

Для поиска использовались ключевые слова: “Nanoparticles” AND “Pregnancy” или «наночастицы» и «беременность». Всего по ключевым словам без ограничений идентифицировано 952 публика-

ции. Критериями исключения из обзора были исследования, посвящённые воздействию наночастиц в составе поллютантов окружающей среды, использованию методов в исследовании на основе наночастиц, применение наночастиц не в контексте потенциального использования для фармакотерапии у человека, препринты. После скрининга всех статей и применения критериев исключения для дальнейшего анализа отобрали 136 публикаций. Графическая схема методологии представлена на рисунке.

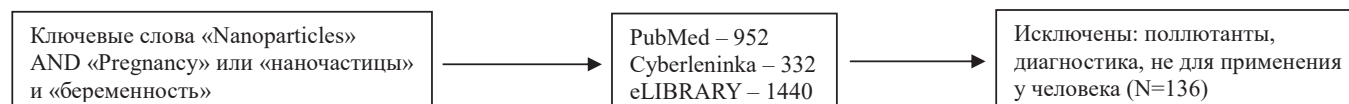


Рис. Методология обзора литературы
Fig. Methodology of the literature review

Результаты / Results

Виды и особенности наночастиц

Существует множество материалов, используемых сегодня в качестве наноносителей: дендримеры, липосомы, пептидные наночастицы, неорганические векторы, углеродные нанотрубочки, квантовые точки, полимерные, липидные наночастицы, наночастицы на основе металлов и гибридные носители [8]. Первые попытки конъюгировать лекарства на полимерных носителях относятся к середине XX века. Первыми носителями были липосомы, альбумин, мицеллы, а также полиэтиленгликоль (ПЭГ). Среди наноматериалов, тестируемых сегодня для применения во время беременности, можно выделить две крупные группы — органические и неорганические наночастицы. Среди органических выделяют липидные и различные органические полимерные структуры. Среди неорганических — квантовые точки, силиконовые наночастицы, наночастицы серебра, золота и другие [9].

Привлекательным является то, что размер наночастиц может позволить ограничить трансплацентарный перенос более крупных из них без влияния на тканевое распределение. Так, фенестры между сосудами и тканями имеют размер от 40 до 100 нм, а поры в плаценте — около 10 нм. Наночастицы традиционно имеют размер от 1 до 100 нм, но в опубликованных исследованиях применяются и более крупные частицы — размером до 500 нм и более. Элиминация наночастиц более крупного размера происходит через ретикулоэндотелиальную систему, что определяет зачастую особенности их тканевого распределения и времени жизни в организме. Большую роль играет способность наночастиц претер-

певать процесс опсонизации — физиологического присоединения белков, которые впоследствии распознаются ретикулоэндотелиальной системой, захватывающей и элиминирующей циркулирующие наночастицы. Поскольку наночастицы соединяются с белками опсонинов Ван-дер-ваальсовыми связями, принципиальное значение имеет поверхностный заряд наночастиц. Например, использование наночастиц диоксида титана с различным зарядом приводило к большей или меньшей способности их удержания в тканях плаценты [10]. Положительно заряженные наночастицы элиминируются быстрее, поэтому больше перспектив у отрицательно заряженных или нейтральных.

Липидные наночастицы привлекли внимание как средство доставки мРНК в период пандемии COVID-19, когда именно эта платформа была использована в создании вакцин. Система состоит из ионизируемых липидов, фосфолипидов, холестерина и конъюгированного ПЭГ. Этот комплекс формирует сферические частицы. В кислой среде, такой как внутриклеточные эндосомы, ионизируемые липиды становятся положительно заряженными, что позволяет эффективно высвобождать нуклеиновые кислоты. Несколько исследовательских групп проводили серии экспериментов, позволившие создать наиболее оптимальную систему на основе ионизируемых липидных наночастиц для доставки мРНК плацентарного фактора роста и сосудистого эндотелиального фактора роста в плаценту [11, 12]. Одной из важных проблем, которые необходимо решать создателям липидных наночастиц, является преимущественное распределение в печень. Однако, ряд исследователей преуспел в создании таких вариантов наночастиц, которые распределялись и во внепечё-

ночных органах, таких как селезёнка и, что является особенно важным, плацента [12]. Авторы предположили, что внепечёночному распределению наночастиц во время беременности будет способствовать перераспределение кровотока.

Ранее мы упоминали, что заряд наночастиц определяет их связывающие способности. Помимо вещества, которым они нагружены, они могут связывать окружающие физиологические белки (аполипопротеины, комплемент, иммуноглобулины и др.). В некоторых экспериментах показано, что в случае модификации наночастиц путём присоединения IgG, который захватывается неонатальным Fc-рецептором, таргетная доставка наночастиц к плоду может быть реализована физиологическим путём, которым осуществляется передача иммуноглобулинов [13]. Так, в исследовании *Geisler et al.* описан успешный экспериментальный опыт применения ионизируемых липидных наночастиц, конъюгированных с антителами к рецептору эпидермального фактора роста, гиперэкспрессия которого наблюдается в плацентах женщин с плацентарной дисфункцией, как средства таргетной доставки в плаценту мРНК с лечебной целью [14].

Распределение наночастиц

Во многих моделях животных распределение наночастиц по ключевым органам у беременных и не беременных животных было сходным, в основном захват осуществляли печень и селезёнка, которые имеют большую представленность макрофагов. Только очень малоразмерные наночастицы (диаметром около 5 нм) элиминируются почками. Интересно отметить, что захват плацентой липосомальных наночастиц увеличивается до 15 крат в случае смены болюсного введения на продлённую инфузию [15]. Исследования с применением липосомальных и полимерных наночастиц продемонстрировали способность ограничивать трансплацентарный перенос соединённых с ними лекарств [9]. Группа американских исследователей изучала распределение пэгилированных форм полимера на основе молочной и гликолевой кислоты полилактидгликолида (PLGA) при вагинальном введении. Авторы показали, что носитель эффективно задерживается в месте введения, а PLGA через 24 часа после введения детектируется в тканях репродуктивной системы и плодах беременных мышей [16]. Размер наночастиц рассматривается как ключевой, хоть и далеко не единственный, фактор, влияющий на трансплацентарный перенос наночастиц. Вид наноматериала тоже обеспечивает разницу в захвате плацентой. Так

в исследовании, проведённом на крысах, силиконовые частицы размером 500 нм определялись в тканях плодов, а более крупные (более 800 нм) — нет [17]. Перспективный наноноситель квантовая точка в одних исследованиях не проникал через плаценту, в других демонстрировал такую способность. При этом присоединение полиэтиленгликоля или кремниевой оболочки позволяло снизить проницаемость [18]. В исследовании, где крысам вводили полимерные наночастицы гидродинамического радиуса 4,1–6,8 нм, частицы большего размера дольше удерживались в плазме и больше накапливались во всех материнских органах, не проникая к организму плодов [19]. Срок беременности также оказывает воздействие на возможность трансплацентарного переноса наночастиц. Так, введение квантовых точек беременным мышам приводило к аккумуляции частиц в репродуктивных органах и плодовом компартменте при введении на сроке 19 дней, но не на сроке 7 дней [20]. В другом исследовании наночастицы на основе золота (15 и 150 нм) аккумулировались в плаценте и в небольшом количестве проникали к плоду при введении на сроке 9,5 дней, но не на сроке 14 дней [21]. В первых экспериментах с перфузируемой плацентой пэгилированные наночастицы на основе золота диаметром 10–15 нм за 6 часов перфузии не проникали через плаценту [22]. Группа исследователей разработала наночастицы с ядром из PLGA и оболочкой на основе мембран эритроцитов. Наибольшее накопление частиц отмечалось в печени и селезёнке. Накопление частиц в организме плодов увеличивалось по мере прогрессирования беременности. Частицы размером более 180 нм не проникали через плаценту [23].

Несмотря на то, что размер большинства наночастиц не позволяет проникать через плаценту путём пассивной градиентной диффузии, нельзя исключить возможность активного транспорта. Механизмы такого транспорта до конца не изучены, и, вероятно, они будут различными для наночастиц с разной способностью к ионизации, белковым составом, поверхностным зарядом [24]. Некоторые исследователи называют наиболее вероятным механизм клатринового и кальвеолинового эндоцитоза [25]. Важную роль в проникновении наночастиц через плаценту играют физиологические системы трансплацентарного транспорта. Возможность наночастиц становиться участниками физиологического транспорта определяет в ряде случаев не ограничение, а усиление трансплацентарного переноса.

Группа американских исследователей синтезировала систему, на основе PLGA, нагруженную декса-

метазоном. В модели клеток трофобласта человека (BeWo b30) авторы продемонстрировали усиление трансплацентарного транспорта дексаметазона более чем в 10 раз. При этом эффективность переноса была обратно пропорциональна размеру наночастиц [26]. Подобные результаты были получены для дигоксина, соединённого с пегилированными PLGA наночастицами — транспорт через клеточную линию BeWo b30 был существенно увеличен [27]. Другая исследовательская группа синтезировала наносистему на основе PLGA, нагруженную противосудорожным средством окскарбазепин, где проницаемость через модель клеток трофобласта человека (BeWo b30) существенно не изменилась в составе PLGA наночастиц [28]. Ещё одно противосудорожное средство — клоназепам — погружали в сополимерную среду, состоящую из полиэтиленгликоля и полилактида. Одна из модификаций позволила замедлить транспорт клоназепама через слой клеток BeWo b30 [29]. Липидные наночастицы любой структуры не проникали через слой клеток BeWo b30, а также, что очень важно, не препятствовали транспорту ключевых микро- и макромолекул в серии экспериментов, проведённых группой индийских исследователей [30]. Это свойство позволило продемонстрировать снижение транспорта варфарина через перфузируемую плаценту при его энкапсуляции в липосомы на основе лецитина и стеариламина [31]. Исследования, направленные на усиление трансплацентарного транспорта, обнаружили, что с этой задачей эффективно справляются пегилированные PLGA наночастицы, конъюгированные с фолатами. Эта система опирается на физиологический трансплацентарный транспорт фолатов [32]. Несмотря на предположительно меньшую токсичность погруженных в мицеллы противоопухолевых препаратов, оказалось, что во время беременности этот фактор может играть негативную роль. Так, в исследованиях *Ali et al.* было продемонстрировано, что погруженный в мицеллы на основе пегилированного полиэтиленоксида полилактида (PEG P (DL) LA) паклитаксел проникал в плаценту в большей степени, чем обычный паклитаксел или паклитаксел с альбумином по причине обхода эффлюксного действия р-гликопротеина, что может потенциально увеличить степень воздействия химиотерапии на плод [33]. С другой стороны, в экспериментах с перфузированной плацентой и клеточной линией BeWo b30 липосомальные формы доксорубина характеризовались сниженной способностью трансплацентарного транспорта [34]. Эти свойства липосомальных наночастиц подтвержда-

ются в исследованиях, проведённых на беременных мышах, где было показано, что индометацин в сочетании с липосомальными наночастицами, в 7,6 раз меньше проникал в плодный компартмент по сравнению с обычной формой индометацина [35].

Области терапевтического применения

Лечение и профилактика вирусных инфекций

Наиболее хорошо известной в мире наносистемой, которая широко применялась в т. ч. у беременных, является липосомальная мРНК вакцина для иммунопрофилактики COVID-19. Возможности наночастиц в профилактике инфекций у беременных исследовали не только в этой области. У животных изучали белковые наночастицы как более эффективную систему доставки стрептококкового полисахаридного антигена для иммунизации беременных в третьем триместре в целях вакцинопрофилактики стрептококковой инфекции у новорождённых [36]. Наночастицы применялись также в создании вакцин против токсоплазмоза [37] и листериоза у беременных [38].

Целый ряд исследований посвящён улучшению профилактики инфицирования плода ВИЧ-инфекцией и удержанию противовирусных препаратов в половых путях. Была попытка использовать PLGA наночастицы для оптимизации доставки саквинавира мезилата в составе вагинального гидрогеля [39]. Наночастицы на основе альгината и полимера Eudragit в эксперименте позволили удержать тенофовир в женских половых путях, что создаёт перспективы для применения препарата как формы замедленного высвобождения в т. ч. у беременных в целях профилактики вертикальной передачи вируса [40]. Ещё одна вагинальная форма лекарственного препарата на основе наночастиц была разработана для доставки в клетки влагалища ацикловира в целях лечения генитального герпеса. Для этой цели авторы использовали хитозановые частицы, модифицированные полоксамером. В эксперименте на клеточной культуре авторы продемонстрировали возможность внутриклеточного захвата таких наночастиц, нагруженных ацикловиром, а в эксперименте на животных (беременные крысы) — отсутствие токсичности такой лекарственной формы [41]. Индийские авторы тестировали систему полимерных (на основе Eudragit S100) наночастиц, содержащих атазанавир как средство для профилактики ВИЧ-инфекции, и флуоксетин как спермицид в качестве средства профилактики передачи ВИЧ-инфекции половым путём и профилактики наступления нежелательной беременности [42].

Противоопухолевая терапия

В терапии онкологических заболеваний наночастицы рассматриваются и как способ снижения токсичности химиотерапевтических агентов, и как средство таргетной доставки препаратов. Метотрексат, соединённый с хитозановыми наночастицами, продемонстрировал улучшенную способность захвата опухолевой ткани и как результат улучшенную противоопухолевую активность при раке молочной железы [43]. Подобные улучшения наблюдали также для соединённого с наночастицами доксорубина. Погружение в хондроитин сульфатные наночастицы в сочетании с хондроитин сульфат связывающим белком молекул доксорубина показало способность специфичного захвата препарата клетками гестационной хориокарциномы — опухоли, происходящей из тканей трофобласта [44]. В ранних исследованиях болгарских исследователей было показано, что погружение в полибутилцианакрилатные наночастицы противоопухолевых препаратов митомицин С и фаморубин снижало их генотоксичность [45]. Среди нанопрепаратов, уже использующихся у человека, следует отметить наносомальные формы противоопухолевых лекарственных средств. Так, во время беременности с 26 недель использовали наносомальный доцетаксел в комбинации с циклофосфамидом и доксорубином у женщины с метастатическим раком молочной железы. В результате лечения был достигнут частичный ответ, значимых побочных эффектов для женщины и плода не выявлено [46]. В ранних исследованиях *Scialli et al.* у крыс был продемонстрирован протективный эффект липосомальных форм паклитаксела для развивающихся плодов [47].

Лечение и профилактика осложнений беременности

Наверное, самый обширный фрагмент исследований посвящён применению наночастиц для лечения и профилактики осложнений беременности. Наносупензия прогестерона с частицами полиэтиленгликоля при вагинальном введении позволяла создать более высокие концентрации прогестерона в организме беременных мышей, демонстрируя эффект рециркуляции по сравнению с лекарственной формой прогестерона в виде геля. Эта система оказалась более эффективной в предотвращении преждевременных родов у мышей с моделированной прогестероновой недостаточностью [48]. Липосомальные наночастицы применены в эксперименте для доставки в плаценту мРНК эндотелиального фактора роста сосудов в целях терапии плацентарной недостаточности [49], с помощью наночастиц в плаценту доставляли инсулиноподобный фактор роста в целях лечения

задержки роста плода [50]. Эта же группа исследователей показала, что доставка с помощью наночастиц инсулиноподобного фактора роста в плаценту вызывала восстановление повышенных в условиях плацентарной недостаточности белков индуцируемого гипоксией фактора (Hif-1 α) и фактора некроза опухоли (TNF- α) в печени плодов морских свинок [51]. Наночастицы успешно применены для доставки в плаценту гена PFKFB3, что приводило к стимуляции ангиогенеза у мышей, и увеличивало вес плаценты и плодов [52]. Целое направление исследований посвящено созданию наноматериалов, которые были бы направлены на ткани плаценты или матки, при этом не проникали бы к организму плода. Описанный выше принцип создания иммунолипосом (липосом, ассоциированных с иммуноглобулинами) был опробован в создании антител к рецепторам окситоцина, имеющим высокую степень экспрессии именно в беременной матке. Эти наночастицы нагружали токолитиками — нифедипином, салбутамолом, ролипрамом, индометацином. В результате эти вещества таргетно доставлялись к матке и оказывали токолитический эффект, не проникая в существенной степени к организму плода [53, 54]. Липосомальные наночастицы тестировались как система доставки противовоспалительных белков в плаценту для лечения задержки роста плода [55]. Новые варианты частиц включают в себя фолат-конъюгированный пуллулан ацетатные несферические наночастицы с модифицированной способностью проникать в глубокие структуры плаценты [56].

Ассоциированные с липидными наночастицами хондроитин сульфат связывающие белки продемонстрировали способность доставлять лекарства в плаценту. Методика основана на высокой представленности в плацентарных тканях хондроитин сульфата. Была разработана система доставки на основании инсулиноподобного фактора роста и трофобласт-специфичного промотера PLAC1 как способ направленного лечения задержки роста плода. Система доказала эффективность в модели задержки роста у мышей. Были синтезированы системы на основе плацентарного хондроитин сульфат А связывающего белка и однопочечных фрагментов антител к рецептору эпидермального фактора роста, что позволило специфично доставлять материал в плаценту без захвата децидуальных оболочек, плодных тканей или любых материнских тканей после введения [57].

Группа китайских исследователей разработала инновационный подход к лечению и профилактике ассоциированных с беременностью тромбозов. Исследователи синтезировали наночастицы на осно-

ве берлинской лазури, липосом, покрытых белком, связывающим эластазу нейтрофилов. Эти частицы должны обнаруживать формирование индуцированного тромбозом нетоза. В эксперименте *in vitro* эти частицы элиминировали реактивные формы кислорода, а при воздействии лазера они преобразовывали энергию в тепловую, что по мнению авторов может способствовать тромболизису. В эксперименте *in vivo* у мышей исследователи наблюдали уменьшение экспрессии провоспалительных факторов, а также признаки локальной антитромботической активности в модели тромбоза нижней полой вены. При этом проникновения к организму плода или признаков общей токсичности авторы не обнаружили [58]. Экспериментально получены свидетельства положительных эффектов применения гидрогелевых наночастиц, содержащих низкомолекулярный гепарин в лечении липополисахарид-индуцированного невынашивания беременности у мышей [59].

Перспективные исследования для терапии плода

Как закономерный этап развития области являются исследования, изучающие возможности транспорта наночастиц, способных переносить лекарственные средства, в плодные структуры. Опубликованы первые многообещающие исследования об использовании липосомальных частиц для доставки лекарств в головной мозг через полость носа [60]. В эксперименте на мышах показано, что силиконовые наночастицы эффективно накапливаются в головном мозге плодов после внутривенного введения беременным мышам [61]. Опубликован успешный экспериментальный опыт доставки генетического материала в составе хитозановых наночастиц во время беременности в плодные ткани с последующей постнатальной экспрессией доставленного генетического материала [62]. Группа американских исследователей разработала наночастицы, которые обладают способностью распределяться в лёгочную ткань плода после внутривенного введения. Это может быть в будущем использовано во внутриутробном лечении врождённых и приобретённых болезней лёгких плода. В качестве основы наилучшие свойства продемонстрировали частицы PACE (Poly-Amine-Co-Ether), которые аккумулировались в 50 и 44% клеток эпителия и эндотелия лёгких плодов. Наночастицы на основе PLGA продемонстрировали меньшую эффективность распределения [63]. Наночастицы применяли также для оценки зрелости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) мышинных плодов. Идея основана на создании кремниевых наночастиц, содержащих люминогены, камуфлированных

снаружи мембранами эритроцитов. При увеличении зрелости ЖКТ эти наночастицы более эффективно проникают при проглатывании в организм плодов после внутриматочного введения [64].

Наночастицы как самостоятельное средство защиты и лечения

Помимо использования наночастиц в соединении с другими лекарственными средствами существует направление изучения их собственных лечебных свойств. В экспериментальной работе *El-Fattah et al.* было показано протективное действие цинковых наночастиц против повреждающего действия на плаценту липополисахаридов как возможное средство снижения риска неблагоприятных исходов в результате инфекционных процессов, протекающих во время беременности [65]. Наночастицы с лютеином в эксперименте проявили способность уменьшать проявления когнитивных нарушений у крыс, подвергшихся пренатальному токсическому воздействию вальпроевой кислоты [66]. Такого же эффекта добились исследователи, применившие низкочастотную магнитную стимуляцию головного мозга крыс в сочетании с введением супермагнитных наночастиц оксида железа [67]. Самостоятельные лечебные свойства были продемонстрированы для наночастиц селена, которые в эксперименте уменьшали проявления диабетической нефропатии во время беременности у крыс [68]. Наночастицы золота показали способность увеличивать эффективность искусственного оплодотворения у мышей после воздействия на ооциты [69]. Погружённый в наночастицы антиоксидант MitoQ продемонстрировал улучшение свойств митохондрий плаценты в модели пренатальной гипоксии у крыс [70]. Группа исследователей из Ирана продемонстрировала протективную роль наночастиц церия как средства, уменьшающего повреждающее действие на плод у мышей с моделированным диабетом за счёт их антиоксидантных свойств [71].

Токсичность наночастиц

Широкое распространение и перспективы применения наноматериалов в медицине делает высокоактуальным вопрос их безопасности. Так, воздействие наночастиц на основе диоксида титана предположительно может изменять структуру клеточной мембраны за счёт Ван-дер-ваальсовых сил и оксидативного стресса, что может приводить к дефрагментации клеточных мембран и генотоксичности. Описано накопление титановых наночастиц в почках, токсичность для почечной, нервной ткани, печени, повреждение почечной ткани плодов [72].

В двух исследованиях на животных, где применяли однократное введение наночастиц на основе золота в сочетании с силиконовым носителем, а также PLGA в разные сроки гестации, краткосрочная токсичность не была отмечена ни для животных, ни для плодов. Но эти исследования не были спланированы для подробного анализа токсичности [19, 21]. В исследованиях, проведённых на мышах, получавших в течение всей беременности наночастицы золота с полиэтиленгликолем, у потомства, которые подверглись воздействию наночастиц путём трансплацентарного переноса от матерей и путём получения с материнским молоком, был обнаружен более высокий уровень тревожности при сохранённых когнитивных способностях [73]. В то же время некоторые исследователи говорят о том, что наночастицы золота проникают через плаценту и могут накапливаться в организме плода и возможно оказывать токсическое воздействие на ткани [74, 75]. В эксперименте с хроническим пероральным введением беременным крысам обнаружено что медьсодержащие наночастицы вызывали изменения активности ферментов, отвечающих за синтез метаболизм гормонов яичников, и следовательно их дисбаланс [76]. В эксперименте на клеточных линиях японские исследователи обнаружили маркеры угнетения формирования синцитиотрофобласта при воздействии наночастиц с серебром диаметром 10 нм, но не при воздействии наночастиц с золотом такого же размера. Исследователи предположили негативное воздействие таких частиц на формирование плаценты [77]. Углеродные наночастицы чаще всего рассматривают как природный поллютант, но углеродные нанотрубочки используются и как система доставки лекарств. Сложно провести экстраполяцию, но считаем уместным привести данные группы исследователей из Китая, которые показали, что углеродные наночастицы оказывают негативное воздействие на паттерны поведения у беременных мышей, а также нарушают нервно-психическое развитие у их потомства. Эти находки были ассоциированы с изменением экспрессии в коре N6-метил аденозиновой модификации мРНК — системы, регулирующей экспрессию различных белков в эмбриогенезе млекопитающих [78]. Также была продемонстрирована токсичность для материнских организмов и плодов наночастиц оксида цинка, которые также рассматриваются как возможная модель доставки лекарств [79]. В ранних исследованиях были обнаружены токсические свойства квантовых точек для мышинных яйцеклеток и их раннего эмбрионального развития [80].

В исследованиях по изучению безопасности наночастиц с ядром из PLGA и оболочкой из мембран эритроцитов частицы малого размера были безопасными для материнских организмов по оценке биохимических показателей, уровня прогестерона, факторов воспаления и гистологическому анализу, у плодов воздействие наночастиц с PLGA и мембранами эритроцитов изменяло степень экспрессии провоспалительных генов в головном мозге мышат, степень экспрессии восстанавливалась со временем, общая морфология и поведенческие тесты под действием наночастиц не отличались от контроля [23].

Безопасность применения у беременных лактоферриновых наночастиц, нагруженных антиретровирусными препаратами, была изучена при вагинальном и пероральном пути введения. Вагинальный путь оказался лишён рисков, при пероральном наблюдалось значительная задержка роста потомства, однако, не влекущая за собой долгосрочных негативных последствий [81]. Наиболее простой и часто используемой системой являются наночастицы на основе липосом. Ряд авторов отмечает, что такие частицы могут провоцировать гемолитические реакции, а также активацию иммунного ответа — так, у животных была описана лейкоцитарная инфильтрация плаценты [82], хотя некоторые экспериментаторы не подтверждают этого [30]. В последней упомянутой работе липидные наночастицы не оказывали негативного влияния на формирование и здоровье мышат при применении во время беременности.

Выводы / Conclusions

Объём исследований, посвящённых возможностям использования наночастиц в целях улучшения фармакотерапии во время беременности постоянно растёт. Большая часть исследований сегодня посвящена терапии осложнений беременности, патологии плаценты, а также изучению возможностей модификации трансплацентарного переноса потенциально токсичных для плода препаратов. Большое разнообразие и возможности модификации наноматериалов создаёт обширное поле для их использования в разных лечебных целях. Несмотря на то, что большая часть исследований сегодня реализуется на доклиническом уровне, накапливающиеся свидетельства эффективности и безопасности определённых наносистем, особенно органической природы, позволяют в скором времени реализовать их изучение на уровне применения у человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Финансирование темы осуществляется при поддержке гранта РНФ № 23-25-00515.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загородникова Ксения Александровна — к. м. н., доцент Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5251-5319>

РИНЦ SPIN-код: 4669–2059

Беттихер Офелия Андреевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-1558>

РИНЦ SPIN-код: 4398–3964

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>

РИНЦ SPIN-код: 5683–6741

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Funding

The work is done as a part of a project supported by RSF grant project № 23-25-00515.

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia A. Zagorodnikova — Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5251-5319>

RSCI SPIN code: 4669–2059

Ofelia A. Bettikher — Cand. Sci (Med), assistant at the Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-1558>

RSCI SPIN code: 4398–3964

Irina Ye. Zazerskaya — Cand. Sci. (Med), Professor, Head of the Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>

RSCI SPIN code: 5683–6741

Список литературы / References

1. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004365. doi:10.1136/bmjopen-2013-004365
2. Diusembayeva NK, Kalieva SS, Yukhnevich YA, Miasnikova ZV. Clinical trials of medicinal products in pregnant women (overview). *Bulletin of the Karaganda University "Biology, medicine, geography Series"*. 2022;106(2):145–153. doi:10.31489/2022bmg2/145-153
3. Hepner A, Negrini D, Hase EA, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol*. 2019;10(1):28. doi:10.14740/WJON1177
4. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165–3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
5. Shan D, Ji Y, Hu Y, Li T. Treasure to the mother and threat to the fetus: case report of warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage and review of literature. *J Int Med Res*. 2023;51(8):1–12. doi:10.1177/03000605231192773
6. Sousa AR, Barreira R, Santos E. Low-dose warfarin maternal anticoagulation and fetal warfarin syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. doi:10.1136/BCR-2017-223159
7. Lan H, Jamil M, Ke G, Dong N. The role of nanoparticles and nanomaterials in cancer diagnosis and treatment: a comprehensive review. *Am J Cancer Res*. 2023;13(12):5751.
8. Afzal O, Altamimi ASA, Nadeem MS, et al. Nanoparticles in Drug Delivery: From History to Therapeutic Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2022;12(24). doi:10.3390/NANO12244494
9. van Kammen CM, van Woudenberg SJ, Schiffelers R, Terstappen F, Lely AT. Nanomedicines: An approach to treat placental insufficiency and the current challenges. *Journal of Controlled Release*. 2023;360:57–68. doi:10.1016/J.JCONREL.2023.06.003
10. Pereira KV, Giacomeli R, Gomes de Gomes M, Haas SE. The challenge of using nanotherapy during pregnancy: Technological aspects and biomedical implications. *Placenta*. 2020;100:75. doi:10.1016/J.PLACENTA.2020.08.005
11. Young RE, Nelson KM, Hofbauer SI, et al. Systematic development of ionizable lipid nanoparticles for placental mRNA delivery using a design of experiments approach. *Bioact Mater*. 2023;34:125. doi:10.1016/J.BIOACTMAT.2023.11.014
12. Swingle KL, Safford HC, Geisler HC, et al. Ionizable Lipid Nanoparticles for In Vivo mRNA Delivery to the Placenta during Pregnancy. *J Am*

- Chem Soc.* 2023;145(8):4691-4706. doi:10.1021/JACS.2C12893/SUPPL_FILE/JA2C12893_SI_001.PDF
13. Tse WH, Higgins S, Patel D, et al. The maternal-fetal transfer of passive immunity as a mechanism of transplacental nanoparticle drug delivery for prenatal therapies. *Biomater Sci.* 2022;10(18):5243-5253. doi:10.1039/D2BM00293K
 14. Geisler HC, Ghalsasi AA, Safford HC, et al. EGFR-targeted ionizable lipid nanoparticles enhance in vivo mRNA delivery to the placenta. *Journal of Controlled Release.* 2024;371:455-469. doi:10.1016/J.JCONREL.2024.05.036
 15. Tuzel-Kox SN, Patel HM, Kox WJ. Uptake of drug-carrier liposomes by placenta: Transplacental delivery of drugs and nutrients. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1995;274(1):104-109.
 16. Irvin-Choy NDS, Nelson KM, Gleghorn JP, Day ES. Delivery and short-term maternal and fetal safety of vaginally administered PEG-PLGA nanoparticles. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(12):3003-3013. doi:10.1007/S13346-023-01369-W
 17. Refuerzo JS, Godin B, Bishop K, et al. Size of the nanovectors determines the transplacental passage in pregnancy: study in rats. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):546.e5-546.e9. doi:10.1016/J.AJOG.2011.02.033
 18. Chu M, Wu Q, Yang H, et al. Transfer of Quantum Dots from Pregnant Mice to Pups Across the Placental Barrier. *Small.* 2010;6(5):670-678. doi:10.1002/SMLL.200902049
 19. Kuna M, Waller JP, Logue OC, Bidwell GL. Polymer size affects biodistribution and placental accumulation of the drug delivery biopolymer elastin-like polypeptide in a rodent pregnancy model. *Placenta.* 2018;72:73:20-27. doi:10.1016/J.PLACENTA.2018.10.005
 20. Kim HJ, Park JS, Yi SW, et al. A transport system based on a quantum dot-modified nanotracer is genetically and developmentally stable in pregnant mice. *Biomater Sci.* 2020;8(12):3392-3403. doi:10.1039/D0BM00311E
 21. Irvin-Choy NS, Nelson KM, Dang MN, Gleghorn JP, Day ES. Gold nanoparticle biodistribution in pregnant mice following intravenous administration varies with gestational age. *Nanomedicine.* 2021;36. doi:10.1016/J.NANO.2021.102412
 22. Myllynen PK, Loughran MJ, Howard CV, Sormunen R, Walsh AA, Vähäkangas KH. Kinetics of gold nanoparticles in the human placenta. *Reprod Toxicol.* 2008;26(2):130-137. doi:10.1016/J.REPROTOX.2008.06.008
 23. Chen S, Tian D, Yang X, et al. Biocompatible Assessment of Erythrocyte Membrane-Camouflaged Polymeric PLGA Nanoparticles in Pregnant Mice: Both on Maternal and Fetal/Juvenile Mice. *Int J Nanomedicine.* 2022;17:5899. doi:10.2147/IJN.S384906
 24. Cary C, Stapleton P. Determinants and mechanisms of inorganic nanoparticle translocation across mammalian biological barriers. *Arch Toxicol.* 2023;97(8):2111-2131. doi:10.1007/S00204-023-03528-X
 25. Sousa De Almeida M, Susnik E, Drasler B, Taladriz-Blanco P, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine. *Chem Soc Rev.* 2021;50(9):5397. doi:10.1039/D0CS01127D
 26. Ali H, Kalashnikova I, White MA, Sherman M, Rytting E. Preparation, characterization, and transport of dexamethasone-loaded polymeric nanoparticles across a human placental in vitro model. *Int J Pharm.* 2013;454(1):149-157. doi:10.1016/J.IJPHARM.2013.07.010
 27. Albekairi NA, Al-Enazy S, Ali S, Rytting E. Transport of digoxin-loaded polymeric nanoparticles across BeWo cells, an in vitro model of human placental trophoblast. *Ther Deliv.* 2015;6(12):1325-1334. doi:10.4155/TDE.15.79/SUPPL_FILE/TDE-06-1325-S1.DOCX
 28. Lopalco A, Ali H, Denora N, Rytting E. Oxcarbazepine-loaded polymeric nanoparticles: development and permeability studies across in vitro models of the blood-brain barrier and human placental trophoblast. *Int J Nanomedicine.* 2015;10(10):1985. doi:10.2147/IJN.S77498
 29. Sezgin-Bayindir Z, Elcin AE, Parmaksiz M, Elcin YM, Yuksel N. Investigations on clonazepam-loaded polymeric micelle-like nanoparticles for safe drug administration during pregnancy. *J Microencapsul.* 2018;35(2):149-164. doi:10.1080/02652048.2018.1447615
 30. Chaudhary N, Newby AN, Arral ML, et al. Lipid nanoparticle structure and delivery route during pregnancy dictate mRNA potency, immunogenicity, and maternal and fetal outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024;121(11):e2307810121. doi:10.1073/PNAS.2307810121
 31. Bajoria R, Sooranna S, Chatterjee R. Effect of lipid composition of cationic SUV liposomes on materno-fetal transfer of warfarin across the perfused human term placenta. *Placenta.* 2013;34(12):1216-1222. doi:10.1016/J.PLACENTA.2013.10.005
 32. Kalashnikova I, Patrikeeva S, Nanovskaya TN, Andreev YA, Ahmed MS, Rytting E. Folate-mediated Transport of Nanoparticles across the Placenta. *Pharm Nanotechnol.* 2023;12(2):171-183. doi:10.2174/2211738511666230717122429
 33. Ali S, Albekairi NA, Al-Enazy S, et al. Formulation effects on paclitaxel transfer and uptake in the human placenta. *Nanomedicine.* 2021;33:102354. doi:10.1016/J.NANO.2020.102354
 34. Soininen SK, Repo JK, Karttunen V, Auriola S, Vähäkangas KH, Ruponen M. Human placental cell and tissue uptake of doxorubicin and its liposomal formulations. *Toxicol Lett.* 2015;239(2):108-114. doi:10.1016/J.TOXLET.2015.09.011
 35. Refuerzo JS, Leonard F, Bulayeva N, et al. Uterus-targeted liposomes for preterm labor management: studies in pregnant mice. *Sci Rep.* 2016;6:34710. doi:10.1038/SREP34710
 36. Carboni F, Cozzi R, Romagnoli G, et al. Proof of concept for a single-dose Group B Streptococcus vaccine based on capsular polysaccharide conjugated to Q β virus-like particles. *npj Vaccines* 2023 8:1. 2023;8(1):1-10. doi:10.1038/s41541-023-00744-5
 37. Nayeri T, Sarvi S, Fasihi-Ramandi M, et al. Enhancement of immune responses by vaccine potential of three antigens, including ROP18, MIC4, and SAG1 against acute toxoplasmosis in mice. *Exp Parasitol.* 2023;244. doi:10.1016/J.EXPPARA.2022.108427
 38. Calderón-Gonzalez R, Terán-Navarro H, Frande-Cabanes E, et al. Pregnancy Vaccination with Gold Glyco-Nanoparticles Carrying Listeria monocytogenes Peptides Protects against Listeriosis and Brain- and Cutaneous-Associated Morbidities. *Nanomaterials.* 2016;6(8):151. doi:10.3390/NANO6080151
 39. Tiboni M, Cespi M, Casettari L, Palmieri GF, Perinelli DR, Bonacucina G. Hydrogel containing mPEG-PLGA nanoparticles for the vaginal delivery of saquinavir mesylate against HIV infection. *Eur J Pharm Sci.* 2023;191. doi:10.1016/J.EJPS.2023.106599
 40. Takalani F, Kumar P, Kondiah PPD, Choonara YE. Co-emulsified Alginate-Eudragit Nanoparticles: Potential Carriers for Localized and Time-defined Release of Tenofovir in the Female Genital Tract. *AAPS PharmSciTech.* 2024;25(1):1-17. doi:10.1208/S12249-023-02723-4/FIGURES/8
 41. Deshkar S, Sikchi S, Thakre A, Kale R. Poloxamer Modified Chitosan Nanoparticles for Vaginal Delivery of Acyclovir. *Pharm Nanotechnol.* 2021;9(2):141-156. doi:10.2174/2211738508666210108121541
 42. Fernandes T, Patel V, Aranha C, et al. pH-triggered polymeric nanoparticles in gel for preventing vaginal transmission of HIV and unintended pregnancy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2023;191:219-234. doi:10.1016/J.EJPB.2023.09.001
 43. Verma R, Singh V, Koch B, Kumar M. Evaluation of methotrexate encapsulated polymeric nanocarrier for breast cancer treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2023;226. doi:10.1016/J.COLSURFB.2023.113308
 44. Zhang B, Cheng G, Zheng M, et al. Targeted delivery of doxorubicin by CSA-binding nanoparticles for choriocarcinoma treatment. *Drug Deliv.* 2018;25(1):461. doi:10.1080/10717544.2018.1435750
 45. Blagoeva PM, Balansky RM, Mircheva TJ, Simeonova MI. Diminished genotoxicity of mitomycin C and farnorubicin included in polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 1992;268(1):77-82. doi:10.1016/0027-5107(92)90085-G
 46. Ramaswamy R, Joshi N, Khan MA, Siddhara S. Nanosomal docetaxel lipid suspension based chemotherapy in a pregnant MBC patient – a case report. *Onco Targets Ther.* 2019;12:5679. doi:10.2147/OTT.S206573
 47. Scialli AR, Waterhouse TB, Desesso JM, Rahman A, Goeringer GC. *Protective Effect of Liposome Encapsulation on Paclitaxel Developmental Toxicity in the Rat.* Vol 56. Wiley-Liss, Inc; 1997.
 48. Hoang T, Zierden H, Date A, et al. Development of a mucoinert progesterone nanosuspension for safer and more effective prevention of preterm birth. *J Control Release.* 2018;295:74. doi:10.1016/J.JCONREL.2018.12.046
 49. Swingle KL, Safford HC, Geisler HC, et al. Ionizable Lipid Nanoparticles for In Vivo mRNA Delivery to the Placenta during Pregnancy. *J Am Chem Soc.* 2023;145(8):4691-4706. doi:10.1021/JACS.2C12893
 50. Davenport BN, Jones HN, Wilson RL. Placental treatment with insulin-like growth factor 1 via nanoparticle differentially impacts vascular

- remodeling factors in guinea pig sub-placenta/decidua. *Front Physiol.* 2023;13. doi:10.3389/FPHYS.2022.1055234
51. Wilson RL, Stephens KK, Jones HN. Placental nanoparticle gene therapy normalizes gene expression changes in the fetal liver associated with fetal growth restriction in a fetal sex-specific manner. *J Dev Orig Health Dis.* 2023;14(3):325-332. doi:10.1017/S2040174423000016
52. Li Q, Liu X, Liu W, et al. Placenta-Targeted Nanoparticles Loaded with PFKFB3 Overexpression Plasmids Enhance Angiogenesis and Placental Function. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(11):652. doi:10.3390/BIOENGINEERING9110652
53. Paul JW, Hua S, Ilicic M, et al. Drug delivery to the human and mouse uterus using immunoliposomes targeted to the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):283.e1-283.e14. doi:10.1016/J.AJOG.2016.08.027
54. Refuerzo JS, Leonard F, Bulayeva N, et al. Uterus-targeted liposomes for preterm labor management: studies in pregnant mice. *Sci Rep.* 2016;6. doi:10.1038/SREP34710
55. Murthi P, Harris LK. Liposome-Encapsulated Anti-inflammatory Proteins for Targeted Delivery to the Placenta to Treat Fetal Growth Restriction. *Methods in Molecular Biology.* 2024;2728:165-172. doi:10.1007/978-1-0716-3495-0_14
56. Jiang Z, Tang H, Xiong Q, Li M, Dai Y, Zhou Z. Placental cell translocation of folate-conjugated pullulan acetate non-spherical nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;216. doi:10.1016/J.COLSURFB.2022.112553
57. Cui J, Yang Z, Ma R, et al. Placenta-targeted Treatment Strategies for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction: An Opportunity and Major Challenge. *Stem Cell Rev Rep.* 2024;20(6):1501. doi:10.1007/S12015-024-10739-X
58. Zhou Y, Xu L, Jin P, et al. NET-targeted nanoparticles for antithrombotic therapy in pregnancy. *iScience.* 2024;27(5):109823. doi:10.1016/J.ISCI.2024.109823
59. Cheng J, Jia X, Yang L, et al. New therapeutic target NCF1-directed multi-bioactive conjugate therapies prevent preterm birth and adverse pregnancy outcomes. *Sci Bull (Beijing).* 2024;69(16):2604-2621. doi:10.1016/J.SCI.2024.03.064
60. Mwema A, Bottemanne P, Paquot A, et al. Lipid nanocapsules for the nose-to-brain delivery of the anti-inflammatory bioactive lipid PGD2-G. *Nanomedicine.* 2023;48. doi:10.1016/J.NANO.2022.102633
61. Yuryev M, Ferreira MP, Balasubramanian V, et al. Active diffusion of nanoparticles of maternal origin within the embryonic brain. *Nanomedicine (Lond).* 2016;11(19):2471-2481. doi:10.2217/NNM-2016-0207
62. Yang PT, Hoang L, Jia WW, Skarsgard ED. In utero gene delivery using chitosan-DNA nanoparticles in mice. *Journal of Surgical Research.* 2011;171(2):691-699. doi:10.1016/j.jss.2010.05.039
63. Ullrich SJ, Freedman-Weiss M, Ahle S, et al. Nanoparticles for Delivery of Agents to Fetal Lungs. *Acta Biomater.* 2021;123:346-353. doi:10.1016/J.ACTBIO.2021.01.024
64. Dai J, Chen Z, Chen B, et al. Erythrocyte Membrane-Camouflaged Aggregation-Induced Emission Nanoparticles for Fetal Intestinal Maturation Assessment. *Anal Chem.* 2022;94(50):17504-17513. doi:10.1021/ACS.ANALCHEM.2C03772/SUPPL_FILE/AC2C03772_SI_001.PDF
65. El-Beltagy AEFBM, Bakr SM, Mekhaimeer SSG, Ghanem NF, Attaallah A. Zinc-nanoparticles alleviate the ovarian damage induced by bacterial lipopolysaccharide (LPS) in pregnant rats and their fetuses. *Histochem Cell Biol.* 2023;160(5):453. doi:10.1007/S00418-023-02222-4
66. Viana CE, Bortolotto VC, Araujo SM, et al. Lutein-loaded nanoparticles reverse oxidative stress, apoptosis, and autism spectrum disorder-like behaviors induced by prenatal valproic acid exposure in female rats. *Neurotoxicology.* 2023;94:223-234. doi:10.1016/J.NEURO.2022.12.006
67. Afshari M, Gharibzadeh S, Pouretmad H, Roghani M. Reversing valproic acid-induced autism-like behaviors through a combination of low-frequency repeated transcranial magnetic stimulation and superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Sci Rep.* 2024;14(1):8082. doi:10.1038/S41598-024-58871-5
68. Alhazza IM, Ebaid H, Omar MS, et al. Supplementation with selenium nanoparticles alleviates diabetic nephropathy during pregnancy in the diabetic female rats. *Environmental Science and Pollution Research.* 2022;29(4):5517-5525. doi:10.1007/S11356-021-15905-Z/METRICS
69. Muhammad T, Jamal MA, Ashraf M, et al. Gold nanoparticles improve the embryonic developmental competency of artificially activated mouse oocytes. *Veterinary Research Forum.* 2021;12(4):415. doi:10.30466/VRF.2020.119759.2829
70. Ganguly E, Kirschenman R, Spaans F, et al. Nanoparticle-encapsulated antioxidant improves placental mitochondrial function in a sexually dimorphic manner in a rat model of prenatal hypoxia. *FASEB Journal.* 2021;35(2). doi:10.1096/FJ.202002193R
71. Vafaei-Pour Z, Shokrzadeh M, Jahani M, Shaki F. Embryo-Protective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles against Gestational Diabetes in Mice. *Iran J Pharm Res.* 2018;17(3):964. Accessed December 3, 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6094439/>
72. Kamal Z, Said AH, Ebnalwaleed AA, et al. Genetic effects of chemically and biosynthesized titanium dioxide nanoparticles in vitro and in vivo of female rats and their fetuses. *Front Vet Sci.* 2023;10. doi:10.3389/FVETS.2023.1142305
73. Ivlieva AL, Petritskaya EN, Rogatkin DA, Zinivovskaia I, Yushin N, Grozdov D. Impact of Chronic Oral Administration of Gold Nanoparticles on Cognitive Abilities of Mice. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10). doi:10.3390/IJMS24108962/S1
74. Saunders M. Transplacental transport of nanomaterials. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2009;1(6):671-684. doi:10.1002/WNAN.53
75. Tsyganova NA, Khairullin RM, Terentyuk GS, et al. Penetration of pegylated gold nanoparticles through rat placental barrier. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(3):383-385. doi:10.1007/S10517-014-2572-3/METRICS
76. Luo J, Zhang M, Deng Y, et al. Copper nanoparticles lead to reproductive dysfunction by affecting key enzymes of ovarian hormone synthesis and metabolism in female rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;254. doi:10.1016/J.ECOENV.2023.114704
77. Sakahashi Y, Higashisaka K, Isaka R, et al. Silver nanoparticles suppress forskolin-induced syncytialization in BeWo cells. *Nanotoxicology.* 2022;16(9-10):883-894. doi:10.1080/17435390.2022.2162994
78. Zhang S, Meng P, Cheng S, et al. Pregnancy exposure to carbon black nanoparticles induced neurobehavioral deficits that are associated with altered m6A modification in offspring. *Neurotoxicology.* 2020;81:40-50. doi:10.1016/J.NEURO.2020.07.004
79. Lee J, Yu WJ, Song J, et al. Developmental toxicity of intravenously injected zinc oxide nanoparticles in rats. *Arch Pharm Res.* 2016;39(12):1682-1692. doi:10.1007/S12272-016-0767-Z/METRICS
80. Hsieh MS, Shiao NH, Chan WH. Cytotoxic Effects of CdSe Quantum Dots on Maturation of Mouse Oocytes, Fertilization, and Fetal Development. *Int J Mol Sci.* 2009;10(5):2122. doi:10.3390/IJMS10052122
81. Madugulla L, Ravula AR, Kondapi AK, Yenugu S. Evaluation of the reproductive toxicity of antiretroviral drug loaded lactoferrin nanoparticles. *Syst Biol Reprod Med.* 2019;65(3):205-213. doi:10.1080/19396368.2018.1519047
82. Le Bras A. Evaluation of lipid nanoparticles for safe and efficient RNA delivery during pregnancy. *Lab Animal* 2024 53:5. 2024;53(5):112-112. doi:10.1038/s41684-024-01374-7



Клинико-экономические аспекты лечения хронической ишемии головного мозга

Киселев А. В.¹, Хохлов А. Л.², Стовбун С. В.¹, Спешилова С. А.², Лилеева Е. Г.²

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Российская Федерация

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

Аннотация

Актуальность. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — это собирательное понятие, которое объединяет различные сосудистые поражения головного мозга, развивающиеся без инсульта. С целью нейропротективного действия и коррекции когнитивных нарушений путём воздействия на AMPA-рецепторы была синтезирована кальциевая соль N- (5-гидроксиникотиноил) — L-глутаминовой кислоты, эффективность и безопасность которой были исходно доказаны на биологических моделях, а далее подтверждены при её применении у пациентов с хроническими нарушениями кровообращения головного мозга.

Цель работы. Определить оптимальную лекарственную терапию пациентов с ХИМ на основе комплексного фармакоэкономического анализа с использованием методов анализа «стоимость болезни», «затраты — эффективность» и «затраты — полезность».

Материалы и методы. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности гидроксиникотиноилглутамата кальция (фаза III); результаты исследований эффективности препарата этилметилгидроксипиридина сукцината.

Результаты. По данным анализа стоимость болезни, «затраты — эффективность», «затраты — полезность» у пациентов с ХИМ более экономически целесообразным является назначение препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Выводы. По результатам исследования большое значение приобретают экономические аспекты рационального использования ресурсов здравоохранения, а также фармакоэкономические параметры, определяющие выбор тактики лечения больных с ХИМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; фармакоэкономика; ноотропные препараты кальциевой соли N- (5-гидроксиникотиноил) — L-глутаминовой кислоты

Для цитирования: Киселев А. В., Хохлов А. Л., Стовбун С. В., Спешилова С. А., Лилеева Е. Г. Клинико-экономические аспекты лечения хронической ишемии головного мозга. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):46–54. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-46-54>. EDN: NNHOEW

Поступила: 10.11.2024. В доработанном виде: 25.11.2024. Принята к печати: 10.12.2024. Опубликовано: 30.12.2024.

Clinical and economic aspects of chronic cerebral ischemia treatment

Alexey V. Kiselev¹, Alexander L. Khokhlov², Sergey V. Stovbun¹, Svetlana A. Speshilova², Elena G. Lileeva²

¹N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics RAS, Moscow, Russian Federation

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. Chronic cerebral ischemia is a collective term describing various brain vascular lesions that develop without a stroke. For neuroprotective action and correction of cognitive impairment by acting on AMPA receptors, calcium salt of N- (5-hydroxynicotinoyl) — L-glutamic acid was synthesized. The effectiveness and safety of these drugs were initially demonstrated in biological models and were further confirmed in patients with chronic cerebral circulatory disorders.

Objective. To determine the optimal drug therapy for patients with chronic cerebral circulatory disorders on the basis of a comprehensive pharmacoeconomic analysis using the methods of analysis "cost of disease", "cost-effectiveness" and "cost-utility".

Materials and methods. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of calcium hydroxynicotinoyl glutamate (phase III); the results of studies on the effectiveness of ethylmethylhydroxypyridinesuccinate:

Results. According to the analysis the cost of the disease, "cost-effectiveness", "cost-utility" in patients with chronic cerebral circulatory disorders, it is more economically feasible to prescribe the drug calcium hydroxynicotinoyl glutamate.

Conclusions. According to the results of the study, the economic aspects of the rational use of health resources, as well as pharmacoeconomic parameters that determine the choice of tactics for the treatment of patients with chronic cerebral circulatory disorders, are of great importance.

Keywords: chronic cerebral ischemia; pharmacoeconomics; nootropic preparations of the calcium salt of N-(5-hydroxynicotinoyl) — L-glutamic acid

For citation: Kiselev AV, Khokhlov AL, Stovbun SV, Speshilova SA, Lileeva EG. Clinical and economic aspects of chronic cerebral ischemia treatment. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):46–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-46-54>. EDN: NNHOEW

Received: 10.11.2024. **Revision received:** 25.11.2024. **Accepted:** 10.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

В современном мире фармакоэкономические исследования как инструмент принятия решения в области здравоохранения находят всё более широкое применение. С точки зрения практикующего врача, да и пациента тоже, проблемы экономической эффективности лекарственных препаратов не просто поиск самых дешёвых лекарственных средств и оправдание их использования, а расчёт затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности лечения при условии имеющихся возможностей. Экономическая оценка фармакотерапии является сравнительным анализом альтернативных фармакологических средств с точки зрения их стоимости и последствий [1]. Все методы фармакоэкономического анализа предусматривают необходимость расчёта стоимости лечения. Различаются методы подходом к оценке результата альтернативных методов лечения. Клинический результат или эффект в зависимости от выбранного метода оценивают врачи-эксперты или пациенты [2].

Использование различных методик фармакоэкономического анализа применима при изучении наиболее социально значимых заболеваний, каким и является хроническая ишемия головного мозга (ХИМ). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ХИМ относится к разделу «Другие цереброваскулярные болезни» [3]. ХИМ — наиболее распространённый вид цереброваскулярной патологии и представляет собой недифференцированную форму хронической сосудистой патологии мозга, которая связана с диффузным или многоочаговым поражением головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения.

Эпидемиологические данные неутешительные, так как число пациентов в мире с явлениями хронической ишемии головного мозга неуклонно растёт и в нашей стране в том числе. По данным Департа-

мента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России заболеваемость цереброваскулярными болезнями составляет на конец 2023 года абсолютное число — 7 054 047 и 4 816,8 случаев на 100 000 населения [4].

Согласно современному консенсусу экспертов, наиболее специфическим признаком хронического прогрессирующего поражения головного мозга при ХИМ являются когнитивные нарушения (КН) [5]. Когнитивные расстройства являются серьёзной проблемой для систем здравоохранения всех стран земного шара, так на 2020 г. в мире насчитывалось порядка 50 млн людей с деменцией, и к 2050 г. прогнозируется увеличение этой цифры до 152 млн. В Российской Федерации частота недементных когнитивных нарушений составляет 44% [6]. При этом выраженность когнитивных нарушений может быть разной степени выраженности от лёгкого когнитивного дефицита до наиболее тяжёлого состояния — деменции и соответствует тяжести сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ [7].

Большинство исследователей подчёркивают, что деменция часто является результатом достаточно долго продолжающегося патологического процесса в головном мозге. Вероятно, патофизиологические механизмы, приводящие в итоге к клинически значимому когнитивному снижению, активируются задолго до появления очевидных симптомов и развиваются существенно раньше других проявлений ХИМ [8].

Клиническое обследование пациента с обязательным нейропсихологическим тестированием, позволяет определить ведущий синдром КН и оценить степень его выраженности, также учитывается наличие анамнестических, КТ- и МРТ-признаков заболевания, а также отсутствие данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера [9].

Полученные в последнее время данные свидетельствуют о том, что КН на начальных стадиях цереброваскулярной недостаточности потенциально обратимы, поэтому актуально и важно раннее выявление лиц с когнитивными расстройствами, не достигшими стадии деменции. Вторичная профилактика и терапевтическое воздействие могут отсрочить или даже предотвратить наступление профессиональной и социальной дезадаптации у таких пациентов. Причём ряд исследований показали, что именно эффективно влияние на этапе лёгких и умеренных когнитивных расстройств [10–11].

Для улучшения когнитивных функций рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность, когнитивный тренинг и применение лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции [12]. С патогенетической целью при ХИМ традиционно используются препараты с нейропротективной и нейротрофической активностью, но не всегда препятствуют нарастанию окислительных повреждений в организме пациентов, что определило необходимость поиска препаратов, избирательно корректирующих эти процессы [13]. Важнейшей фармакологической задачей при лечении хронических форм цереброваскулярных заболеваний с целью замедления прогрессирования сосудистого поражения головного мозга является активное использование нейрометаболических препаратов [14]. Следует отметить, что выраженность КН у пациентов с ХИМ рассматривается в настоящее время как основной критерий эффективности проводимой терапии, а самым чувствительным инструментом в условиях умеренных когнитивных нарушений является Монреальская когнитивная шкала (шкала МоСА) для диагностики и оценки выраженности специфических нарушений.

Особый интерес представляет применение препаратов, воздействующих на различные этапы патогенетического каскада ишемического повреждения клеток [15].

В связи с этим интерес представляет препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат. [16]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат оказывает антигипоксанта́ный и антиоксидантный эффекты, способен модулировать функционирование рецепторов и связанных с мембраной ферментов. Важной является его способность подавлять свободнорадикальные процессы, которые являются одними из базисных в модифицирующем/повреждающем действии ишемии на клеточные структуры ЦНС и на другие органы и ткани [17]. В результате проведённой серии клинических исследований было установлено достоверное

уменьшение выраженности когнитивного дефицита по шкале МоСА. Приём препарата сопровождается регрессом симптомов у пациентов с ХИМ [18].

Приём этилметилгидроксипиридина сукцината, по данным клинических исследований, зафиксировал небольшое число нежелательных явлений, клинически значимых тяжёлых нежелательных явлений зарегистрировано не было. Также не было зафиксировано случаев клинически значимых лекарственных взаимодействий [19].

Лекарственная терапия когнитивных расстройств различной степени тяжести остаётся предметом для обсуждения, продолжается накопление доказательной базы. Однако до сегодняшнего дня количество рандомизированных исследований эффективности и безопасности медикаментозной терапии ХИМ невелико. Феномены нейроваскулярного разобщения и гипоперфузия с развитием энергодефицита и запуском процесса глутаматной эксайтотоксичности доказали свою роль в клинической картине КН при ХИМ [20–21]. В связи с этим одним из наиболее перспективных направлений нейропротекторной терапии является воздействие на токсическое действие глутамата [22].

В процесс эксайтотоксичности глутамата включена активация ионотропных рецепторов и каналов. Выделяют три основных подсемейства глутамат-активируемых катионных каналов, классифицированных на основании их разной чувствительности к наиболее селективным агонистам: АМРА-рецепторы, селективным агонистом которых является α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (α -amino3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; АМРА), каинатные (КА) рецепторы и NMDA-рецепторы, активируемые N-метил-D-аспаратом (N-methyl-D-aspartate; NMDA) [23–24]. В связи с этим в лечении КН при ХИМ представляет интерес новый класс ноотропных препаратов — ампакины (*англ.* ampakines), влияющие на нейропластичность и экспрессию нейротрофических факторов за счёт модуляции АМРА-рецепторов [25].

С целью нейропротективного действия и коррекции когнитивных нарушений путём воздействия на АМРА-рецепторы в 2008 году в НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова (ныне — ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»), была синтезирована кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил) — L-глутаминовой кислоты, эффективность и безопасность которой были исходно доказаны на биологических моделях, а далее подтверждены при её применении у пациентов

с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Препарат кальциевой соли N- (5-гидроксиникотиноил) — L-глутаминовой кислоты обладает ноотропной, противоинсультной, противоишемической, нейропротекторной, противогипоксической, геропротекторной, анксиолитической, антидепрессантной, антиалкогольной и противопаркинсонической активностью [25].

Результаты проведённого клинического исследования III фазы (Amprasse-III-02) убедительно доказывают эффективность применения препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения вследствие артериальной гипертензии и (или) атеросклероза магистральных артерий головы. Эффективность лечения оценивалась по влиянию на когнитивные функции головного мозга (повышение счёта по шкале МоСА на 2 балла и более, по сравнению с группой пациентов, принимающих плацебо на 30-й день после начала терапии). Доля пациентов, для которых лечение было признано успешным по шкале МоСА на 30-й день после начала терапии в группе гидроксиникотиноилглутамата кальция и группе плацебо составили 83,87 и 22,58% соответственно. Таким образом, эффективность лечения в группе гидроксиникотиноилглутамата кальция, по сравнению с контрольной группой была выше на 61,29% (95% ДИ: 45,087–72,478%; $p < 0,001$) [26–28].

Однако мало что написано о фармакоэкономике когнитивных нарушений при ХИМ [29–30]. Только клинические исследования без обобщения результатов не смогут внести реальный вклад в повышение эффективности использования ресурсов здравоохранения из-за физической невозможности осмыслить огромные массивы информации. Для оценки фармакоэкономической целесообразности применения ноотропных препаратов — гидроксиникотиноилглутамата кальция по сравнению с этилметилгидроксипиридином сукцинатом у пациентов с ХИМ рационально использовать методы клинико-экономического анализа стоимости болезни, «затраты — эффективность» и «затраты — полезность».

Материалы и методы / Materials and methods

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое подтверждающее исследование эффективности и безопасности гидроксиникотиноилглутамата кальция (фаза III) было проведено у 124 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет [27].

Основная группа — 62 пациента — получала исследуемый препарат гидроксиникотиноилглутама-

та кальция, раствор для внутривенного введения, 5 мг/мл, в дозе 5 мл (25 мг) внутривенно болюсно медленно, продолжительность лечения составила 15 дней. Контрольная группа — 62 пациента, получавших препарат сравнения: плацебо (0,9% раствор хлорида натрия — 5 мл) [27].

Фармакоэкономический анализ был проведён с позиции экономических интересов органов здравоохранения, лечебных учреждений различных уровней и организационной структуры, а также отдельного пациента. Были учтены прямые медицинские затраты: на лекарственные препараты и высчитаны стоимости законченных случаев. Данные о ценах на лекарственные препараты, используемые для лечения ХИМ (гидроксиникотиноилглутамата кальция, этилметилгидроксипиридина сукцинат были взяты из прайс-листов дистрибьютеров за декабрь 2024 года.

Метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определённым заболеванием как на определённом этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Данный анализ не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств, может применяться для изучения типичной практики ведения больных с конкретным заболеванием и используется для достижения определённых задач, таких как планирование затрат, определение тарифов для взаиморасчётов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования и т. п.

Анализ стоимости болезни представляет собой описательный анализ затрат на ведение больных, страдающих каким-либо заболеванием, и основан на эпидемиологических данных.

Анализ «затраты — эффективность» — тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Проводился в 2 этапа: клинический анализ результатов медицинских вмешательств; расчёт и сравнение коэффициентов эффективности затрат по каждому из рассматриваемых вариантов лечения. Соотношение «затраты — эффективность», показывающее стоимость достижения желаемого результата, рассчитывается по формуле:

$$CER = C \div Ef, \text{ где}$$

CER — показывает стоимость медицинского вмешательства на единицу эффективности;

C — средняя стоимость лечения;

Ef — эффективность лечения (вероятность достижения положительного результата по выбранному критерию эффективности — по шкале MoCA).

Вариантом анализа «затраты — эффективность», является «затраты — полезность», при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи (например, качество жизни).

Коэффициент «затраты — полезность» рассчитывается по формуле:

$$CUR=DC/Ef, \text{ где}$$

CUR — соотношение «затраты — полезность»;

DC — прямые затраты;

Ef — эффективность лечения.

Для расчёта соотношения «затраты — полезность» было рассчитано среднее арифметическое изменение показателей качества жизни (по опроснику качества жизни DLQI) к исходному (в %).

Результаты/ Results

Показатели эффективности препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция основаны на результатах многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности у пациентов с ХИМ. Все 124 пациента полностью прошли процедуры и осмотра, выбывших из исследования не было. Доля пациентов, достигших первичной конечной точки (увеличение балла на 2 и более пункта по шкале MoCA), составила 83,87% в основной группе и 22,58% в контрольной, то есть эффективность терапии в основной группе была на 61,29% выше, чем в контрольной ($p < 0,001$), и была доказана хорошая переносимость препарата. Вторичная конечная точка — повышение качества жизни (КЖ) по шкале SF-36 V2 на 31-й день. В группе гидроксиникотиноилглутамата кальция наблюдалось статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,395$) [27].

Показатели эффективности препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат основаны на результатах многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга [19].

В выделенных группах пациентов был проведён клиничко-экономический анализ эффективности применяемой лекарственной терапии за 2024 год. В этом исследовании была рассчитана и стоимость лечения одного пациента при назначении гидроксиникотиноилглутамата кальция и других лекарственных препаратов для лечения ХИМ.

Анализ стоимости болезни предполагал подсчёт стоимости всех расходов на лекарственную терапию на конкретный момент времени, независимо от того, на какой стадии находится болезнь у пациента и без соотнесения с результатами лечения.

Курс терапии препаратом гидроксиникотиноилглутамата кальция согласно инструкции предполагал 25 мг в сутки парентерально в течение 15 дней и составил 3 900 руб. на курс лечения одного пациента. Курс терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинатом согласно инструкции предполагал 500 мг в сутки 15 дней терапии парентерально и затем переход на пероральные формы в течении 8 недель и составил 7 105 руб. (табл. 1). По данным, фармакоэкономического анализа минимальная стоимость болезни была для пациентов, находящихся на терапии гидроксиникотиноилглутамата кальция, что в 2 раза меньше стоимости болезни для пациентов на этилметилгидроксипиридина сукцинате, соответственно. Таким образом, терапия препаратом гидроксиникотиноилглутамата кальция по показателю «стоимость болезни» имеет фармакоэкономические преимущества перед препаратом этилметилгидроксипиридином сукцинатом.

Для определения экономической эффективности лечения хронической ишемии головного мозга (одного законченного клинического случая) был рассчитан коэффициент «затраты — эффективность» — CER, где за критерий эффективности приняли динамику по шкале MoCA, по шкале MMSE и по шкале депрессии Бека после терапии по результатам клинических исследований пациентов с ХИМ (табл. 2).

Показатели «затраты — эффективность» (CER) на основании динамики индекса MoCA после терапии были минимальны при терапии препаратом гидроксиникотиноилглутамата кальция ($CER_{гидр} = 63,63$) (табл. 3). Наиболее экономически приемлемым с учётом коэффициента «затраты — эффективность» является применение гидроксиникотиноилглутамата кальция по динамике MoCA и по динамике опросника MMSE после терапии ($CER_{гидр} = 41,05$). По данным анализа «затраты — эффективность» у пациентов с ХИМ более экономически целесообразным является назначение препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Таблица 1

Итоговая стоимость болезни на различных лекарственных препаратах
на курс лечения хронической ишемии головного мозга

Table 1

The total cost of the disease for various medications for a course of treatment for chronic cerebral ischemia

Препарат	Средняя доза/уп. на курс лечения	Стоимость терапии на 1 пациента, руб.
Гидроксиникотиноилглутамата кальция	25 мг № 3	3 900
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	-	-
Парентерально	500 мг № 15	3 600
Перорально	750 мг № 60	3 505
Весь курс терапии	-	7 105

Таблица 2

Результаты применения различных статистических моделей сравнения эффективности препаратов
для лечения хронической ишемии головного мозга

Table 2

Results of application of various statistical models for comparison of effectiveness
of drugs for treatment of chronic cerebral ischemia

Критерий оценки	Гидроксиникотиноилглутамат кальция	Этилметилгидроксипиридин сукцинат
Динамика по шкале MoCA после терапии	61,29%	51,4%
Динамика по шкале депрессии Бека после терапии	36,1%	68,7%
Динамика по шкале MMSE после терапии	95%	-
Динамика по шкале SF-36	20 баллов	4 балла

Таблица 3

Затраты на единицу эффективности на основании динамики показателей эффективности
при различных методах терапии

Table 3

Costs per unit of effectiveness based on the dynamics of performance indicators for various therapies

CER	I группа, Гидроксиникотиноилглутамат кальция	II группа, Этилметилгидроксипиридин сукцинат
Динамика MoCA после терапии	63,63	138,22
Динамика шкале депрессии Бека после терапии	108,03	103,42
Динамика MMSE после терапии	41,05	-

Показатели «затраты — полезность» (CUR) на основании динамики шкалы SF-36 после терапии были минимальны при терапии препаратом гидроксиникотиноилглутамата кальция (CUR_{гидр} = 195,0) и максимальны на препарате этилметилгидрокси-

пиридина сукцинат (CUR_{этил} = 1776,25) (табл. 4). По данным анализа «затраты — полезность» у пациентов с ХИМ более экономически целесообразным является назначение препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Таблица 4

Показатели «затраты — полезность» (CUR) при различных методах терапии

Table 4

Cost — utility indicators (CUR) for various therapies

CUR	I группа, Гидроксиникотиноилглутамат кальция	II группа, Этилметилгидроксипиридин сукцинат
Динамика по шкале SF-36	195,0	1 776,25

Заключение / Conclusion

Актуальность проблемы фармакотерапии пациентов с ХИМ обусловлена необходимостью постоянного совершенствования подходов к рациональному применению лекарственных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями, рекомендациями ВОЗ, что является одним из главных компонентов национальной лекарственной политики. Рациональная фармакотерапия оказывает существенное влияние не только на качество жизни пациента, но и на стоимость лечения, включая затраты со сто-

роны как пациента, так и государства на терапию. В таких условиях всё большее значение приобретают экономические аспекты рационального использования ресурсов здравоохранения, а фармакоэкономические параметры являются определяющими при выборе тактики лечения больных.

В связи с этим изучение клинико-экономических аспектов терапии ХИМ является важнейшим составляющим звеном при оказании качественной медицинской помощи пациентам с таким заболеванием, и приобретает всё больший интерес в современном медицинском сообществе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Хохлов А. Л. — интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Киселев А. В. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; Стовбун С. В. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; Спешилова С. А. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; Лилеева Е. Г. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>
РИНЦ SPIN-код: 9389–8926

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

Khokhlov AL — interpretation of results, editing, final approval of the manuscript; Kiselev AV — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, formatting the article; Stovbun SV — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, Speshilova SA — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, the design of the article; Lileeva EG — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>
RSCI SPIN code: 9389–8926

Киселев Алексей Витальевич — к. м. н., с. н. с. лаборатории химической физики биосистем (0152) ФИЦ ХФ РАН, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>
РИНЦ SPIN-код: 1579–4824

Стовбун Сергей Витальевич — д. ф.-м. н., зав. лабораторией химической физики биосистем (0152) ФИЦ ХФ РАН, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

Спешилова Светлана Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-2803>

Лилеева Елена Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, зав. базовой кафедрой инновационной фармации ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
Автор ответственный за переписку
e-mail: elileeva2006@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6048-8974>

Alexey V. Kiselev — PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Chemical Physics of Biosystems (0152) FRCCP RAS, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>
RSCI SPIN code: 1579–4824

Sergey V. Stovbun — Dr. Sci (Phys.-Math.), Head of the Laboratory of Chemical Physics of Biosystems (0152) FRCCP RAS, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

Svetlana A. Speshilova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-2803>

Elena G. Lileeva — PhD, Cand. Sci. (Med), Head of the Basic Department of Innovative Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: elileeva2006@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6048-8974>

Список литературы / References

1. Управление и экономика фармации: учебник / ред. В. Л. Багирова. — М.: Медицина, 2004. — 720 с. [Management and economics of pharmacy: textbook / ed by VL Bagirov. Moscow: Medicine, 2004. (In Russ.)]. ISBN 5-225-04120-5.
2. Андрианова Г.Н. Фармакоэкономика [Текст]: уч. пособие / Андрианова Г.Н., Каримова А.А., Бадаев Ф.И.; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017. — 196 с. [Andrianova GN. Pharmacoeconomics [Text]: textbook / Andrianova GN, Karimova AA, Badaev FI; FSBEI USMU MOH Russia. Yekaterinburg: Publishing House of UGMU, 2017. (In Russ.)]. ISBN 978-5-89895-828-2.
3. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Женева. — М.: ВОЗ, Медицина; 1995. — 924 с. [ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Health-related Problems. 10th revision. Geneva. Moscow: WHO, Medicine; 1995. (In Russ.)].
4. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. — М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. — 154 с. [Morbidity of the entire population of Russia in 2023: statistical materials. Deev IA, Kobyakova OS, Starodubov VI, et al. Moscow: FSBI "TSNIOIZ" MOH Russia, 2024. (In Russ.)].
5. Резолюция Совета экспертов по теме «Новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга», 31 марта 2023 г. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):139-143. [Resolution of the Council of Experts on the topic "New treatment options for patients with chronic cerebral ischemia", March 31, 2023. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):139-143. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-139-143.
6. Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(4-2):5-11. [Cherdak MA, Mkhitarian EA, Sharashkina NV, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults in the Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):5-11. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20241240425.
7. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):106-114. [Amelina IP, Solov'eva É.Yu. Oxidative stress and inflammation as links in a chain in patients with chronic cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):106-114. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2019119041106.
8. Демьяновская Е.Г., Васильев А.С., Шмырев В.И. Когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста. *Лечащий Врач*. 2023;5(26):48-54. [Demyanovskaya EG, Vasiliev AS, Shmyrev VI. Cognitive impairment in young and middle-aged patients. *Lechaschi Vrach*. 2023;5(26):48-54. (In Russ.)]. doi: 10.51793/OS.2023.26.5.008.
9. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):61-67. [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (discirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):61-67. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67.
10. Парфенов В.А. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». Медицинский совет. 2020;(8):39-45. [Parfenov VA. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2020;(8):11-17. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-11-17.
11. Малявин А.Г., Танашян М.М., Адашева Т.В., и др. Междисциплинарный подход к оценке риска возникновения нарушений мозгового кровообращения. Резолюция Экспертного совета Российского

- научного медицинского общества терапевтов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(9):96-99. [Malyavin AG, Tanashyan MM, Adasheva TV, et al. An interdisciplinary approach to assessing the risk of cerebrovascular accidents. Resolution of the Expert Council of the Russian Scientific Medical Society of Therapists. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(9):96-99. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202412409196.
12. Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А., Чугунов А.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в практике терапевта. *Терапия*. 2022;8(9):152-162. [Kamchatnov PR, Cheremin RA, Skipetrova LA, Chugunov AV. Cognitive disorders of vascular genesis in the practice of a therapist. *Therapy*. 2022;8(9):152-162. (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2022.9.152-162.
13. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021;5:45-49. [Zakharov VV, Sleptsova KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMJ*. 2021;5:45-49. (In Russ.)].
14. Шишкова В.Н., Приходько В.А., Оковитый С.В. Выбор современного нейропротекторного препарата как базовая стратегия в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Медицинский Совет*. 2023;(10):41-49. [Shishkova VN, Prikhodko VA, Okovityi SV. The choice of a modern neuroprotective drug as a basic strategy in the treatment of chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(10):41-49. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2023-232.
15. Локшина А.Б., Захаров В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24-28. [Lokshina AB, Zakharov VV. Practical algorithms for managing patients with chronic cerebral ischemia. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2019;15(19):24-28. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28.
16. Кашин А.В. Эффективность и безопасность мексидола в лечении когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:36-38. [Kashin AV. Efficacy and safety of mexidol in the treatment of cognitive dysfunction in patients with ischemic stroke. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Mediciny*. 2012;1:36-38. (In Russ.)].
17. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):119-124. [Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Serebrova SYu, et al. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):119-124. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202012006119.21.
18. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Применение Мексидола у пациентов с легкими (умеренными) когнитивными нарушениями: результаты метаанализа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):82-88. [Zakharov VV, Vakhnina NV. The use of Mexidol in patients with mild (moderate) cognitive impairment: results of a meta-analysis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):82-88. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202412401182.
19. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М., и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. [Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20211211117.
20. Соловьева Э.Ю., Амелина И.П., Киселев А.В., Стовбун С.В. Новое поколение глутаматергических модуляторов в лечении цереброваскулярной патологии. *Нервные болезни*. 2023;2:44-52. [Solovyova EYu, Amelina IP, Kiselyov AV, Stovbun SV. New Generation of Glutamatergic Modulators in the Treatment of Cerebrovascular Disease. *Nervous diseases*. 2023;2:44-52. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2226-0757-2023-2-44-52.
21. Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Сайхунов М.В., и др. Наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения препарата Ампасе у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(10):75-80. [Zhitkova YuV, Gasparyan AA, Saihunov MV, et al. Observational study of the efficacy and safety of the drug Ampasse in patients with moderate cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(10):75-80. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202312310175.
22. Granzotto A, Canzoniero LMT, Sensi SL. A Neurotoxic Ménage-à-trois: Glutamate, Calcium, and Zinc in the Excitotoxic Cascade. *Front Mol Neurosci*. 2020 Nov 26;13:600089. doi: 10.3389/fnmol.2020.600089.
23. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений. — М.: Издательство МЕДпресс-информ; 2019. [Levin OS. Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2019. (In Russ.)].
24. Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, et al. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jul 13;13:654931. doi: 10.3389/fnagi.2021.654931.
25. Киселев А.В., Котов А.С., Михалева М.Г. и др. Ампакины — новый подход к нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):54-62. [Kiselev AV, Kotov AS, Mikhalova MG, et al. Ampakines — a promising approach to neuroprotection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(9):54-62. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202212209154.
26. Киселев А.В., Вострикова Е.В., Калинина Т.С., Стовбун С.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ампасе в терапии хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):21-25. [Kiselev AV, Vostrikova EV, Kalinina TS, Stovbun SV. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ampasse in the treatment of chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):21-25. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911904121.
27. Скородец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б., и др. Эффективность и безопасность терапии препаратом ампасе: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):26-32. [Skoromets AA, Kotov SV, Voronkov PB, et al. Efficacy and safety of treatment with ampasse: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):26-32. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202112105126.
28. Бельская Г.Н., Сахарова Е.В., Кирьянова Е.А., и др. Возможности нейропротекторной терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга. «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа», 2024;14(2):175-182. [Belskaya GN, Sakharova EV, Kiryanova EA, et al. Possibilities of neuroprotective therapy in patients with chronic cerebral ischemia. *Neurology and Neurosurgery Eastern Europe*. 2024;14(2):175-182. (In Russ.)]. doi: 10.34883/PI.2024.14.2.046.
29. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крылов В.А., и др. Фармакоэкономический анализ нейропротекторов, применяемых в терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):60-68. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Krylov VA, et al. Pharmacoeconomic analysis of the neuroprotective medicines in the treatment of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(7):60-68. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911907174.
30. Левин О.С., Вознюк И.А., Иллариошкин С.Н., и др. Когнитивные нарушения и тактика применения препарата Церебролизин. Резолюция международного совета экспертов (12 мая 2023 г.). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9):121-130. [Levin OS, Voznyuk IA, Illarioshkin SN, et al. Cognitive impairment and tactics of using the drug Cerebrolysin. Resolution of the International Council of Experts (May 12, 2023). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(9):121-130. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2023123091121.



Клинико-экономическая оценка потенциального вклада эвоглиптина в достижение целевых показателей Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом» и снижение смертности населения

Авксентьев Н. А.^{1,2}, Макаров А. С.², Карпова И. А.³, Являнская В. В.⁴

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

²ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Москва, Российская Федерация

³СПб ГБУЗ «Городская поликлиника 104» Поликлиническое отделение № 15, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. С 2023 года в Российской Федерации реализуется Федеральный проект (ФП) «Борьба с сахарным диабетом», важной целью которого является увеличение доли пациентов с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) ниже 7,0%.

Целью настоящего исследования является оценка вклада расширения практики применения препаратов класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 типа (ИДПП-4) на примере эвоглиптина в достижение целевых показателей ФП «Борьба с сахарным диабетом» и снижение смертности населения, а также анализ влияния подобной политики на бюджет.

Материал и методы. Целевая популяция исследования включала в себя взрослых пациентов с СД2, у которых уровень HbA_{1c} находится в диапазоне от 7,1 до 9,0% на фоне сахароснижающей терапии метформином (МЕТ), препаратами сульфонилмочевины или их комбинациями, при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, cerebrovasкулярные заболевания, инфаркт миокарда, диабетическая нефропатия), а также комбинацией МЕТ и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Для оценки изменения уровня HbA_{1c} при включении эвоглиптина в схему лечения была построена математическая модель на основании данных Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом, клинических исследований применения ИДПП-4 и экспертных консультаций. Для моделирования вклада в снижение смертности учитывалось, что превышение целевого уровня HbA_{1c} ассоциируется с увеличением смертности пациентов, что подтверждается данными метаанализов. В качестве затрат учитывались только расходы на сахароснижающую терапию. Влияние на бюджет определялось как разница между затратами в рамках текущей практики лечения СД2 у изучаемой когорты пациентов и ожидаемыми расходами при изменении терапевтического подхода.

Результаты. Численность целевой популяции пациентов, которым может быть показан эвоглиптин в дополнение к существующей сахароснижающей терапии, составляет 937 225 человек. Расширение практики применения эвоглиптина у пациентов из целевой популяции способно снизить смертность на 851 случай в первый год и сохранить до 4 275 жизней пациентов с СД2 на горизонте 5 лет. Кроме того, это позволит в течение одного года перевыполнить цель Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом» по доле пациентов с СД, у которых уровень гликированного гемоглобина составляет 7% и менее, повысив показатель до 52% (при целевом значении в 42,39%).

Заключение. Расширение применения эвоглиптина у пациентов с СД2 способствует достижению целевых показателей ФП «Борьба с сахарным диабетом» и снижению смертности населения.

Ключевые слова: инсулиннезависимый сахарный диабет; ингибиторы дипептидилпептидазы 4; эвоглиптин; анализ влияния на бюджет

Для цитирования: Авксентьев Н. А., Макаров А. С., Карпова И. А., Являнская В. В. Клинико-экономическая оценка потенциального вклада эвоглиптина в достижение целевых показателей Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом» и снижение смертности населения. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):55–69. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-55-69>. EDN: CVRWGTG

Поступила: 15.11.2024. В доработанном виде: 15.12.2024. Принята к печати: 23.12.2024. Опубликовано: 30.12.2024

Clinical-economic assessment of the potential contribution of evogliptin to achieving the targets of the Federal project «Fight against diabetes mellitus» and reduction of population mortality

Nikolay N. Avxentyev^{1,2}, Aleksandr S. Makarov², Irina A. Karpova³, Valeria V. Yavlyanskaya⁴

¹ Financial Research Institute, Moscow, Russian Federation

² Health and Market Access Consulting LLC, Moscow, Russian Federation

³ Saint Petersburg City Polyclinic No. 104 Polyclinic Branch No. 15, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Region clinic hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

Abstract

Background. Since 2023, Russia has been implementing the Federal Project "Fight against diabetes mellitus" with a key objective of increasing the proportion of patients achieving a glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level below 7.0%.

The aim of this study was to evaluate the contribution of expanding the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (iDPP-4) (in the example of evogliptin) in achieving the targets of the Federal Project "Fight against diabetes mellitus" and reduce mortality, as well as the budget impact analysis of such policies.

Materials and methods. The target population of the study were adult patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) whose HbA_{1c} levels ranged from 7.1% to 9.0% while on glucose-lowering therapy with metformin (MET), sulfonylureas, or their combinations, and with the absence of significant comorbidities (e. g., ischemic heart disease, cerebrovascular diseases, myocardial infarction, or diabetic nephropathy). We also included patients receiving a combination of MET and Sodium-Glucose Transport Protein 2 inhibitors. To assess the change in HbA_{1c} levels when evogliptin is included in the treatment regimen, a mathematical model was developed based on data from the Federal register of diabetes mellitus, clinical studies on the use of iDPP-4, and expert consultations. To model mortality, we incorporated evidence from meta-analyses demonstrating that exceeding target HbA_{1c} levels are associated with higher mortality. Only the costs of antidiabetic therapy were considered expenses. The budget impact was defined as the difference between the costs within the current treatment practices for DM2 in the study patient cohort and the expected expenses when modifying the therapeutic approach.

Results. The target population of patients who can be prescribed evogliptin in addition to existing hypoglycemic therapy is 937,225 people. Expanding the use of evogliptin in patients from the target population can reduce mortality by 851 cases in the first year and save up to 4,275 lives of patients with type 2 diabetes over a 5-year horizon. In addition, this will allow us to exceed the goal of the Federal Project "Fight against diabetes" within one year for the proportion of patients with diabetes with a glycated hemoglobin level of 7% or less, increasing the figure to 52% (with a target value of 42.39%).

Conclusion. Expanding the use of evogliptin in patients with type 2 diabetes will help achieve the target indicators of the Federal Program "Fight against diabetes mellitus" and reducing population mortality.

Keywords: non-insulin-dependent diabetes mellitus; dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; evogliptin; budget impact analysis

For citation: Avxentyev NN, Makarov AS, Karpova IA, Yavlyanskaya VV. Clinical-economic assessment of the potential contribution of evogliptin to achieving the targets of the Federal project «Fight against diabetes mellitus» and reduction of population mortality. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(4):55–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-55-69>. EDN: CVRWGTG

Received: 15.11.2024. **Revision received:** 15.12.2024. **Accepted:** 23.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой нарушение углеводного обмена, обусловленное преимущественно инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью инсулина, либо нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без неё [1]. СД2 относится к заболеваниям с неуклонно растущей распространённостью и представляет серьёзную угрозу вследствие ранней инвалидизации и высокой смертности от сосудистых катастроф [2].

По состоянию на 2023 год в России на диспансерном учёте состояло 4,8 млн пациентов с СД2 [3], что

соответствует распространённости 3 284,8 случаев на 100 тыс. населения; при этом с 2010 года этот показатель увеличился почти в 1,6 раза. В том же году, согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, зарегистрировано 113 373 случая смерти пациентов с СД2 [3].

С 2023 года в России реализуется Федеральный проект (ФП) «Борьба с сахарным диабетом», одной из основных целей которого является увеличение до 42,39% доли пациентов с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее или равным 7% среди охваченных исследованием [4]. Несмотря на достигнутый прогресс в лекарственном обеспечении пациентов с СД2, у части больных терапия с применением

ем метформина (МЕТ), сульфонилмочевины (СМ), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) или их комбинаций не позволяет достичь целевого уровня HbA_{1c} . В таких случаях возможно назначение препаратов класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), обладающих иным механизмом действия.

В свою очередь, контроль уровня HbA_{1c} способен внести значительный вклад в снижение смертности, поскольку имеются данные о повышении риска смерти от всех причин при повышенных уровнях гликированного гемоглобина у пациентов с СД2.

Целью настоящего исследования является оценка вклада расширения практики применения препаратов класса иДПП-4 на примере эвоглиптина в достижение целевых показателей ФП «Борьба с сахарным диабетом» и снижение смертности населения, а также анализ влияния подобной политики на бюджет.

Материал и методы / Materials and methods

Определение характеристик и численности целевой популяции исследования / Determining the characteristics and size of the target research population.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению СД2, одобренным Научно-практическим Советом Минздрава РФ, для большинства пациентов целевым является уровень HbA_{1c} менее 7,0%, хотя у некоторых пациентов пожилого возраста в качестве целевого может быть рассмотрен уровень менее 8,0% [5]. По данным регистра пациентов с сахарным диабетом, не у всех пациентов наблюдается достижение целевого уровня HbA_{1c} . У таких пациентов, получающих в текущей практике препараты СМ, МЕТ, или препараты класса иНГЛТ-2 или их комбинации, возможно рассмотреть дополнительное назначение препаратов класса иДПП-4 для лучшего контроля гликемии.

Поскольку при очень высоких уровнях HbA_{1c} целесообразно рассмотреть возможность назначения инсулинотерапии, в целевой популяции данного исследования рассматривались пациенты с уровнем HbA_{1c} от 7,1 до 9,0%.

Кроме того, в ходе разработки дизайна исследования нами было принято решение не учитывать в целевой популяции пациентов, которые получают МЕТ, СМ или МЕТ + СМ и у которых развились значимые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, инфаркт миокарда) и диабетическая нефропатия, поскольку таким пациентам рекомендовано рассмо-

треть назначение препаратов группы иНГЛТ-2 [5]. Однако среди пациентов, уже получающих иНГЛТ-2 в комбинации с МЕТ, также встречаются случаи недостаточного ответа на терапию по критерию уровня HbA_{1c} , поэтому для таких пациентов рекомендовано добавление препаратов группы иДПП-4, например, эвоглиптина, в качестве эффективной комбинации с целью контроля гликемии [6].

В итоге целевая популяция исследования была определена следующим образом: взрослые пациенты с СД2, у которых уровень HbA_{1c} находится в диапазоне от 7,1 до 9,0% на фоне сахароснижающей терапии:

1. метформином, сульфонилмочевинной или их комбинациями, при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, инфаркт миокарда, диабетическая нефропатия);
2. комбинацией метформина и иНГЛТ-2.

Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета на 2023 год [3], численность пациентов, получающих терапию МЕТ, СМ, МЕТ + СМ и МЕТ + иНГЛТ-2 составляла 2 845 310 человек. Учитывая общую долю пациентов младше 18 лет среди пациентов с СД2 (менее 0,03%), а также в отсутствии данных о возрастном распределении данных пациентов и с учётом того, рассматриваемые лекарственные препараты либо не показаны детям согласно инструкциям по медицинскому применению (СМ, иНГЛТ-2, иДПП-4), либо показаны при дополнительных условиях (МЕТ), предполагалось, что все вышеуказанные пациенты являются взрослыми. Далее, в соответствии с данными регистра предполагалось, что у 50,1% пациентов не достигнут целевой уровень HbA_{1c} . Кроме того, у 36,0% пациентов в регистре имелись значимые сердечно-сосудистые заболевания или диабетическая нефропатия. В итоге численность целевой популяции пациентов оценивалась в 937 225 пациента (см. табл. 1).

Определение вариантов сравнения / Defining comparison options.

Для определения оптимальной терапевтической стратегии для пациентов из целевой популяции были проведены консультации со специалистами-эндокринологами в России, обладающими опытом ведения пациентов с СД2. После обработки полученных ответов (удаления редких случаев, с частотой ниже 6%, и усреднения полученных ответов) были получены рекомендуемые стратегии перевода пациентов с текущей терапии на режимы с применением иДПП-4 (табл. 2).

Таблица 1

Расчёт численности целевой популяции исследования

Table 1

Calculation of the target study population size

Сочетания	Класс	Всего пациентов	С HbA _{1c} 7,1–9,0%	Без ССЗ / ДН и с HbA _{1c} 7,1–9,0%	Итого целевая популяция
1 ПСП	МЕТ	1 385 771	694 179	444 275	444 275
1 ПСП	СМ	381 083	190 897	122 174	122 174
2 ПСП	МЕТ + СМ	939 685	470 720	301 261	301 261
2 ПСП	МЕТ + иНГЛТ-2	138 771	69 515	не применялось	69 515
Итого		2 845 310	1 425 311	-	937 225

Примечание: ПСП — пероральный сахароснижающий препарат.

Note: ПСП is an oral hypoglycemic drug.

Источник: составлено авторами по данным Федерального регистра сахарного диабета на 2023 год [3].

Source: compiled by the authors based on data from the Federal Diabetes Registry for 2023 [3].

Таблица 2

Частота перевода пациентов с текущих режимов
терапии на режимы с включением иДПП-4
в предполагаемой практике

Table 2

Rate of patient transition from current regimens
to iDPP-4 containing regimens in the proposed practice

Текущая терапия	МЕТ + иДПП-4	СМ + иДПП-4	МЕТ + СМ + иДПП-4	МЕТ + иНГЛТ-2 + иДПП-4
МЕТ	100%	-	-	-
СМ	-	5%	95%	-
МЕТ + СМ	15%	-	85%	-
МЕТ + иНГЛТ-2	-	-	-	100%

Источник: составлено авторами.

Source: compiled by the authors.

Клиническая эффективность препаратов класса
иДПП-4 по критерию снижения уровня HbA_{1c} /
Clinical efficacy of iDPP-4 on the criterion
of reducing HbA_{1c} levels.

При построении математической модели использовались литературные данные о клинической эффективности препаратов класса иДПП-4 по критерию снижения уровня HbA_{1c}, определённые в ходе систематического поиска. Для проведения литературного поиска были выбраны крупнейшие хранилища биомедицинских публикаций:

- PubMed [7];
- Кокрейновская библиотека [8].

В ходе поиска отбирались исследования, отвечающие следующим требованиям:

- целевая популяция: взрослые пациенты с СД2 обоих полов, у которых не наблюдается контроля уровня HbA_{1c} на фоне сахароснижающей терапии (первой или второй и последующих линий);
- вмешательство: иДПП-4 (аглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин, эвоглиптин), метформин, препараты сульфонилмочевин, иНГЛТ-2;
- компаратор: любая сахароснижающая терапия или плацебо;
- исходы: изменение уровня HbA_{1c} (среднее изменение от базового значения за период получения терапии);
- тип исследования: рандомизированные клинические исследования, наблюдательные или ретроспективные исследования, метаанализы и систематические обзоры.

Кроме того, в ходе фильтрации результатов применялось дополнительное ограничение: наличие статистически значимого отличия между рассматриваемыми вариантами терапии по критерию снижения уровня HbA_{1c}.

Результаты клинических исследований применения иДПП-4, использованные в математической модели исследования, представлены в табл. 3.

В ходе исследования предполагалось, что эффективность всех рассматриваемых препаратов класса одинакова по критерию снижения уровня HbA_{1c} у целевой популяции пациентов (как было продемонстрировано по данным метаанализа [11]). Кроме того, мы исходили из допущения, что пациенты

продолжают приём сахароснижающей терапии на всём горизонте исследования (5 лет), что позволяет сохранить эффект на уровень HbA_{1c} .

Далее в исследовании под режимами терапии препаратами иДПП-4 рассматривался эвоглиптин. Предполагалась равная эффективность всех иДПП-4 по критерию снижения уровня HbA_{1c} в соответствии с опубликованными данными [11].

Прогнозирование распределения пациентов по уровням HbA_{1c} / Predicting the distribution of patients by HbA_{1c} levels.

В Федеральном регистре сахарного диабета [3] представлено распределение пациентов с СД2 по уровням HbA_{1c} на конец 2023 года среди пациентов,

прошедших исследование (2 208 754 человека из общего числа в 4 805 659 человек). Предполагалось, что эти данные достоверно отражают распределение всех пациентов в регистре по уровням HbA_{1c} и поэтому могут быть применены для оценки доли всех пациентов с СД2 в Российской Федерации с уровнем $HbA_{1c} < 7,0\%$ (табл. 4). Следует отметить, что, согласно данным регистра, распределение пациентов по уровням HbA_{1c} остаётся примерно одинаковым вне зависимости от получаемой терапии. В связи с этим в рамках исследования было принято предположение, что наблюдаемое в регистре общее распределение пациентов по уровням HbA_{1c} может быть экстраполировано на каждую из субпопуляций, получающих различные виды сахароснижающей терапии.

Таблица 3

Результаты клинических исследований применения иДПП-4, использованные в математической модели исследования, изменение HbA_{1c} п. п. (горизонт исследования)

Table 3

Results of clinical trials on the use of DPP-4 inhibitors applied in the study's mathematical model, change in HbA_{1c} p. p. (study horizon)

Текущая терапия	иДПП-4 в монорежиме	MET + иДПП-4	СМ + иДПП-4	MET + СМ + иДПП-4	MET + иНГЛТ-2 + иДПП-4
MET	X	-0,64 [9] (12–52 недели)	X	X	X
СМ	X	X	-0,68 [9] (24–52 недели)	-0,86 [10] (24 недели)	X
MET + СМ	X	Нет различий	X	-0,89 [10] (24 недели)	X
MET + иНГЛТ-2	X	X	X	X	-0,55 [6] (52 недели)

Источник: составлено авторами.

Source: compiled by the authors.

Таблица 4

Предполагаемое распределение пациентов по уровням HbA_{1c} в текущей практике

Table 4

Estimated distribution of patients by HbA_{1c} levels in current practice

Диапазон HbA_{1c} , %	Среднее значение HbA_{1c} , %	Число прошедших тестирование	Доля пациентов, %	Всего пациентов в регистре
<6,5	6,00	462 849	20,9	1 007 036
6,6–7,0	6,75	461 097	25,1	1 003 224
7,1–7,5	7,25	553 673	12,8	1 204 645
7,6–8,0	7,75	281 974	12,3	613 500
8,1–9,0	8,50	270 792	8,1	589 171
>9,1	10,00	178 369	21,0	388 083
Всего		2 208 754	100,0	4 805 659

Примечание: курсивом отмечены рассчитанные авторами значения.

Note: the values calculated by the authors are marked in italics.

Источник: расчёты авторов на основании данных Федерального регистра сахарного диабета на 2023 год [3].

Source: authors' calculations based on data from the Federal Diabetes Registry for 2023 [3].

Поскольку целевой показатель, определённый ФП «Борьба с сахарным диабетом», касается как популяции пациентов с СД2, так и СД1, на финальном этапе анализа для расчёта доли пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0% численность пациентов с СД2 в предполагаемой практике в разрезе уровней HbA_{1c} складывалась с аналогичной оценкой распределения пациентов с СД1 по состоянию на 2023 год, рассчитанной, по данным регистра пациентов (табл. 5).

В связи с отсутствием более детальных исходных данных, мы исходили из того, что пациенты равномерно распределены внутри каждого диапазона значений HbA_{1c} . В ходе моделирования предполагалось, что переход на терапевтический режим с исполь-

зованием эвоглиптина на горизонте не более 1 года приведёт к снижению уровня HbA_{1c} у всех пациентов, переведённых на данный режим, на величину X , которая была определена на основе данных соответствующих рандомизированных клинических исследований, определённых в ходе литературного поиска (см. табл. 3). В результате пациенты могли переместиться на один или более уровней ниже в пределах рассматриваемых диапазонов HbA_{1c} (перемещение более чем на 1 уровень возможно при условии, что X превышает разницу между нижней границей предыдущего диапазона и текущим значением HbA_{1c} у пациента). Концепция данного расчёта была проиллюстрирована на рис. 1.

Таблица 5

Распределение пациентов по уровням HbA_{1c} в текущей практике

Table 5

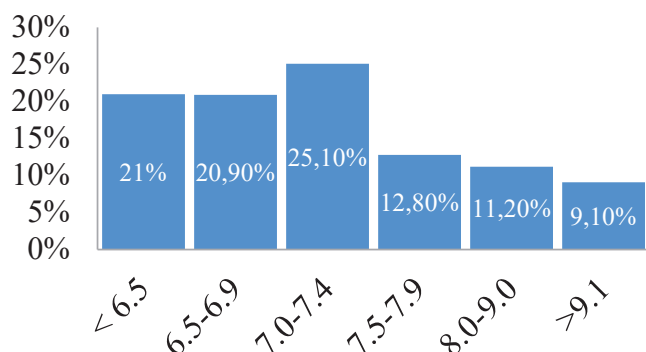
Distribution of patients by HbA_{1c} levels in current practice

Диапазон HbA_{1c} , %	СД1	СД2	Итого СД
<6,5	80 357 (29,0%)	1 007 036 (21,0%)	2 090 616 (41,1%)
6,6–7,0		1 003 224 (20,9%)	
7,1–7,5	91 717 (33,1%)	1 204 645 (25,1%)	1 909 862 (37,6%)
7,6–8,0		613 500 (12,8%)	
8,1–9,0	48 491 (17,5%)	589 171 (12,3%)	637 662 (12,5%)
>9,1	56 527 (20,4%)	388 083 (8,1%)	444 610 (8,7%)
Всего	277 092	4 805 659	5 082 751

Источник: расчёты авторов на основании данных Федерального регистра сахарного диабета на 2023 год [3].

Source: authors' calculations based on data from the Federal Diabetes Registry for 2023 [3].

Распределение пациентов с СД2 по уровню HbA_{1c} в текущей практике



Методика пересчёта показателя

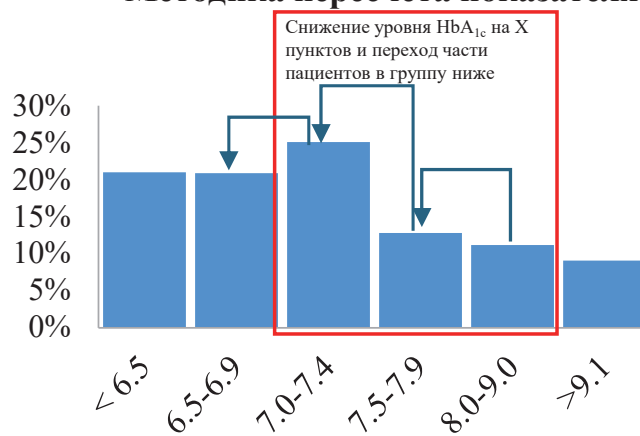


Рис. 1. Графическое представление методики пересчёта распределения пациентов по уровням HbA_{1c} в предполагаемой практике

Fig. 1. Graphical representation of the methodology for recalculating the distribution of patients by HbA_{1c} levels in the proposed practice

Источник: составлено авторами.

Source: compiled by the authors.

Прогнозирование смертности пациентов с СД2 / Predicting mortality in patients with type 2 diabetes.

Для прогнозирования смертности пациентов с СД2 в зависимости от уровня HbA_{1c} использовались данные регистра пациентов за 2023 год по общему числу смертей больных с СД2, а также метаанализ обсервационных исследований взаимосвязи уровня HbA_{1c} со смертностью от всех причин. Согласно представленным в публикации *Arnold LW et al 2014* [12] данным, взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и смертностью от всех причин у пациентов с СД2 имеет форму J-кривой (рис. 2). Необходимо также отметить, что согласно представленным в публикации данным, наблюдаемые различия являются статистически значимыми на 5% уровне значимости ($p < 0,001$) [12].

На первом шаге моделирования на основании приведённого в публикации уравнения регрессии, отражающего взаимосвязь показателей ($HR = 4,55018 - 1,53970 \times HbA_{1c} + 0,53225 (HbA_{1c} \times \ln(HbA_{1c}))$), где HR — отношение угроз смерти от всех причин, HbA_{1c} — наблюдаемый уровень HbA_{1c}), были рассчитаны отношения угроз для рассматриваемых в модели уровней HbA_{1c} (табл. 6).

Далее, на втором шаге, учитывая данные по смертности пациентов с СД2 в 2023 году (113 373 случая), а также общее число пациентов с СД2, их распределение по уровням HbA_{1c} (табл. 5) и определённую на шаге 1 взаимосвязь, был подобран базовый коэффициент смертности при отношении угроз (ОУ) равном 1,00, таким образом, чтобы общее число смертей

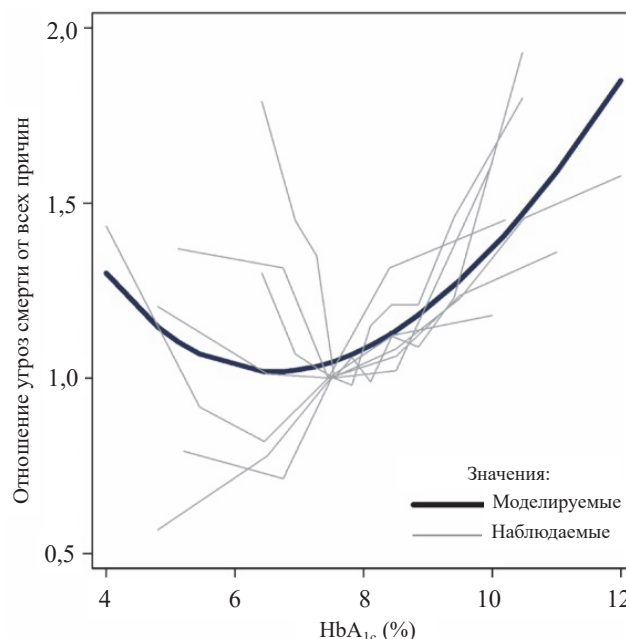


Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и смертностью от всех причин у пациентов с СД2

Fig. 2. Association between HbA_{1c} level and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus

в модели соответствовало наблюдаемому фактически. Значение коэффициента составило 0,01618, которое может быть интерпретировано как 1,61%¹ вероятность умереть в течение года для «среднего» человека из общей популяции в возрасте 67 лет. Коэффициенты смертности для соответствующих групп HbA_{1c} были определены с учётом ОУ смерти, вычисленных на первом шаге, и представлены в табл. 6.

Таблица 6

Отношение угроз смерти и коэффициенты смертности в зависимости от уровня HbA_{1c}

Table 6

Death hazard ratios and mortality rates by HbA_{1c} levels

Диапазон HbA_{1c}	Средний уровень HbA_{1c} в диапазоне	Отношение угроз смерти	Коэффициент смертности
<6,5	6,00	1,11	0,0241
6,6–7,0	6,75	1,02	0,0174
7,1–7,5	7,25	1,03	0,0184
7,6–8,0	7,75	1,06	0,0207
8,1–9,0	8,50	1,14	0,0273
>9,1	10,00	1,41	0,0535

Источник: рассчитано авторами.
Source: calculated by the authors.

¹ Для получения вероятности смерти за год на основе коэффициента смертности использовалась следующая формула: $P = 1 - e^{-M}$, где M — коэффициент смертности.

В связи со старением когорты пациентов базовый коэффициент смертности ежегодно корректировался в соответствии с ростом коэффициента смертности населения РФ в возрасте от 67 лет до 71 года в 2023 году.

Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis.

В ходе анализа влияния на бюджет оценивалось изменение расходов бюджета при расширении практики терапии с использованием эвоглиптина. В ходе анализа учитывались только расходы на са-

хароснижающую терапию вариантами сравнения. Режимы приёма лекарственных препаратов, типичные для целевой группы пациентов (взрослые с СД2, у которых уровень HbA_{1c} находится в диапазоне 7,1–9,0% и не достигает контролируемых значений), и средневзвешенные цены на лекарственные препараты, рассчитанные на основе данных о государственных закупках за 2023 год, представлены в табл. 7. Для определения годовой потребности в действующем веществе было принято, что год состоит из 365,25 дней.

Таблица 7

Режимы приёма и потребность в действующем веществе на год

Table 7

Dosage regimens and the need for active substance per year

Препарат	Режим приёма	Потребность на год, мг	Цена упаковки, руб. (без НДС)	Упаковка
иДПП-4				
Эвоглиптин	5 мг/сут.	1 826,25	914,42	5 мг № 28
МЕТ				
Метформин	2 000 мг/сут.	730 500,00	70,16	1000 мг № 60
СМ				
Глимепирид	3 мг/сут.	1 095,75	168,41	3 мг № 30
Глибенкламид	7 мг/сут.	2 556,75	95,78	3,5 мг № 120
Гликлазид	60 мг/сут.	21 915,00	104,21	60 мг № 60
иНГЛТ-2				
Дапаглифлозин	10 мг/сут.	3 652,50	2 149,80	10 мг № 30
Эмпаглифлозин	25 мг/сут.	9 131,25	2 350,66	25 мг № 30
Канаглифлозин	100 мг/сут.	36 525,00	2 434,12	100 мг № 30
Ипраглифлозин	50 мг/сут.	18 262,50	2 080,85	50 мг № 30

Источник: составлено авторами.
Source: compiled by the authors.

Под влиянием на бюджет понималась разница в расходах бюджета для обеспечения сахароснижающей терапией когорты пациентов из целевой популяции исследования. Показатель рассчитывался за каждый из пяти лет на горизонте анализа, а также в среднем за пять лет.

Кроме того, был проведён расчёт стоимости сохраненной жизни: частное от деления влияния на бюджет на количество предотвращённых смертей.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis.

Для оценки устойчивости полученных результатов был проведён односторонний анализ чувствительности результатов анализа по критериям среднегодового влияния на бюджет (в млн руб.), количества предотвращённых смертей на горизонте анализа и доли пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0%. Параметры, изменение которых изучалось в ходе анализа чувствительности, приведены в табл. 8.

Таблица 8

Параметры, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности

Table 8

Parameters whose changes were assessed during sensitivity analysis

Параметр	Диапазон изменения	Значение изменяемого параметра		
		Базовое значение	Нижний предел	Верхний предел
Цена на эвоглиптин, руб.	±25%	914,42	685,81	1 143,02
Цена на МЕТ, руб.	±25%	70,16	52,62	87,70
Цена на СМ, руб.	±25%	Глимепирид: 168,41 Глибенкламид: 95,78 Гликлазид: 104,21	126,31 71,83 78,16	210,51 119,72 130,26
Цена на иНГЛТ-2, руб.	±25%	Дапаглифлозин: 2 149,80 Эмпаглифлозин: 2 350,66 Канаглифлозин: 2 434,12 Ипраглифлозин: 2 080,85	1 612,35 1 763,00 1 825,59 1 560,64	2 687,25 2 938,33 3 042,65 2 407,18
Эффективность эвоглиптина по критерию снижения уровня HbA _{1c} , п. п.	±25%	МЕТ→МЕТ + ЭВО: -0,64 СМ→СМ + ЭВО: -0,68 СМ→МЕТ + СМ + ЭВО: 0,86 МЕТ + СМ→МЕТ + ЭВО: 0,00 МЕТ + СМ→МЕТ+СМ + ЭВО: 0,89 МЕТ + иНГЛТ-2→МЕТ + иНГЛТ-2 + ЭВО: 0,55	-0,48 -0,51 -0,65 0,00 -0,67 -0,41	-0,80 -0,85 -1,08 0,00 -1,11 -0,69
Численность целевой популяции пациентов, чел.	±25%	937 225	702 918	1 171 531
Влияние HbA _{1c} на смертность, отношение угроз смерти	0,5–2,0*	<6,5: 1,11 6,6–7,1: 1,02 7,1–7,5: 1,03 7,6–8,0: 1,06 8,1–9,0: 1,14 >9,1: 1,41	1,05 1,01 1,02 1,03 1,07 1,19	1,22 1,04 1,06 1,13 1,31 1,98

Примечание: * — показатель возводит в степень отношения угроз смерти в зависимости от уровня HbA_{1c} тем самым уменьшая или увеличивая взаимосвязь смертности от всех причин с уровнем HbA_{1c}.

Note: The indicator raises the hazard ratio to a power (depending on the HbA_{1c} level), thereby decreasing or increasing the relationship between all-cause mortality and HbA_{1c} levels.

Источник: составлено авторами.

Source: compiled by the authors.

Результаты / Results

Численность пациентов, которые могут получить варианты сравнения / Number of patients who can receive comparison options.

Численность пациентов в разрезе получаемой ими терапии по вариантам анализа представлена в табл. 9. Общая численность пациентов в целевой популяции составила 937 225 человека. Из них в текущей практике около половины (47,4% или 444 275 человек) получают монотерапию метформин, примерно треть пациентов (32,1% или

301 261 человека) получают комбинацию МЕТ + СМ, около 13% (122 174 человека) — препараты сульфонилмочевины и 7,4% (69 512 человек) — комбинацию МЕТ + иНГЛТ-2. В предполагаемой практике терапии все пациенты получали комбинации с участием эвоглиптина: около половины пациентов (51,9% или 489 464 человек) — МЕТ + ЭВО, около 40% (372 138 пациент) комбинацию МЕТ + СМ + ЭВО, около 7% (69 515 чел.) — комбинацию МЕТ + иНГЛТ-2 + ЭВО и незначительная часть (0,7% или 6 109 человек) — комбинацию СМ + ЭВО.

Таблица 9

Численность пациентов в вариантах сравнения в текущей и предполагаемой терапии

Table 9

Number of patients in comparison variants in current and proposed therapy

Текущая терапия		Предполагаемая терапия			
		МЕТ + ЭВО	СМ + ЭВО	МЕТ + СМ + ЭВО	МЕТ + иНГЛТ-2 + ЭВО
МЕТ	444 275	444 275	-	-	-
СМ	122 174	-	6 109	116 066	-
МЕТ + СМ	301 261	45 189	-	256 072	-
МЕТ + иНГЛТ-2	69 515	-	-	-	69 515
Итого	937 225	489 464	6 109	372 138	69 515

Источник: расчёты авторов.
Source: authors' calculations.

Вклад в увеличение доли пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0% / Contribution to increasing the proportion of patients with HbA_{1c} levels below 7.0%.

Распределение пациентов по уровням HbA_{1c} в текущей и предполагаемой практиках представлено на рис. 3 и в табл. 10.

В текущей практике доля пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0% по данным Федерального регистра СД оценивается в 41,13%. При переходе целевой популяции к предполагаемой практике сахароснижающей терапии с применением эвоглиптина доля пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0% может вырасти до 52%. Учитывая, что целевой показатель, определённый в ФП «Борьба с сахарным диабетом», составляет 42,39% от числа пациентов, охваченных исследованием, расширение практики применения эвоглипти-

на позволит в кратчайший срок достигнуть и даже превысить значение целевого показателя.

Таблица 10

Доля пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0%

Table 10

Proportion of patients with HbA_{1c} levels below 7.0%

Уровень HbA _{1c}	Текущая практика	Предполагаемая практика
Ниже 7,0	41,13%	52,00%
Выше 7,0	58,87%	48,00%
Итого	100,00%	100,00%

Источник: расчёты авторов.
Source: authors' calculations.

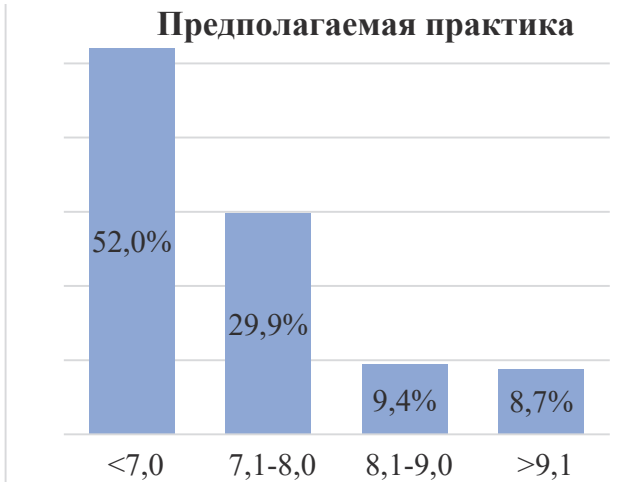
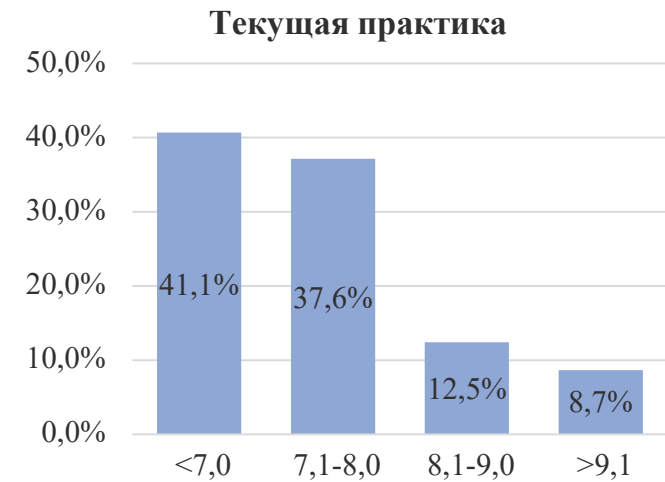


Рис. 3. Распределение пациентов по уровням HbA_{1c} в текущей и предполагаемой практиках
Fig. 3. Distribution of patients by HbA_{1c} levels in current and proposed practices

Источник: расчёты авторов.
Source: authors' calculations.

Вклад в снижение смертности / Contribution to mortality reduction.

Результаты моделирования по критерию вклада в снижение смертности от всех причин при расширении практики применения эвоглиптина представлены в табл. 11. В первый год ожидается снижение смертности от СД2 с 113 373 человек до 112 522 че-

ловека (предотвращённая смертность составит 851 случай). При продолжении терапии и поддержании достигнутого уровня HbA_{1c}, снижение смертности будет сохраняться на протяжении всего периода исследования, в результате чего общее количество предотвращённых смертей за пять лет достигнет 4 275 случаев.

Таблица 11

Смертность пациентов и вклад в изменение смертности в предполагаемой практике

Table 11

Patient mortality and contribution to mortality change in the proposed practice

Период	Смертность, чел.		Эффект на смертность, чел.
	Текущая практика	Предлагаемая практика	
1 год	113 373	112 522	-851
2 год	118 555	117 695	-860
3 год	122 607	121 748	-858
4 год	125 161	124 316	-845
5 год	134 576	133 716	-861
Итого	614 272	609 998	-4 275

Источник: расчёты авторов.

Source: authors' calculations.

Таблица 12

Анализ влияния на бюджет, млн руб.

Table 12

Budget impact analysis, RUB million

Период	Текущая практика	Предполагаемая практика	Влияние на бюджет	В том числе закупки иДПП-4 (эвоглиптин)
1 год	3 159,89	15 402,52	12 242,62	12 172,97
2 год	3 090,50	15 078,63	11 988,12	11 916,99
3 год	3 017,73	14 738,31	11 720,59	11 648,04
4 год	2 942,35	14 385,23	11 442,87	11 368,98
5 год	2 862,64	14 011,02	11 148,37	11 073,24
Итого	15 073,12	73 615,70	58 542,58	58 180,23
Среднее за год	3 014,62	14 723,14	11 708,52	11 636,05

Источник: расчёты авторов.

Source: authors' calculations.

Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis.

Результаты анализа влияния на бюджет представлены в табл. 12. В текущей практике за первый год затраты бюджета РФ на терапию целевой популяции пациентов оцениваются в 3,2 млрд руб. При изменении терапевтических подходов и расширении практики применения эвоглиптина ожидается рост затрат до 15,4 млрд руб. Поскольку предпосылки анализа предполагали продолжение нача-

той терапии на всём горизонте анализа, ежегодные затраты в предполагаемой практике терапии останутся на примерно таком же уровне (с учётом снижения затрат вследствие смертности пациентов) — 3,0 млрд руб. в среднем, а в предполагаемой практике — 14,7 млрд руб. в год в среднем. Таким образом, среднегодовое влияние на бюджет при переходе к предполагаемой практике терапии СД2 оценивается в 11,7 млрд руб. в год.

Таблица 13

Оценка стоимости предотвращённой смерти

Table 13

Estimating the cost of death prevented

Период	Дополнительное количество получающих иДПП4, чел.	Влияние на бюджет, млн руб.	Изменение смертности, случаев	Стоимость сохранённой жизни, млн руб./случай
1 год	927 740	12 242,62	–851	14,39
2 год	908 231	11 988,12	–860	13,94
3 год	887 733	11 720,59	–858	13,66
4 год	866 466	11 442,87	–845	13,54
5 год	843 926	11 148,37	–861	12,95
Итого		58 542,58	–4 275	13,70

Источник: расчёты авторов.
Source: authors' calculations.

С учётом того, что применение эвоглиптина у целевой популяции пациентов позволяет снизить смертность (см. табл. 11), на основе проведённого анализа влияния на бюджет возможно оценить стоимость одной сохранённой жизни (одной предотвращённой смерти), которая в среднем на горизонте анализа оценивается в 13,7 млн руб. (табл. 13).

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis.

Результаты анализа чувствительности по критерию среднегодового влияния на бюджет (в млн руб.)

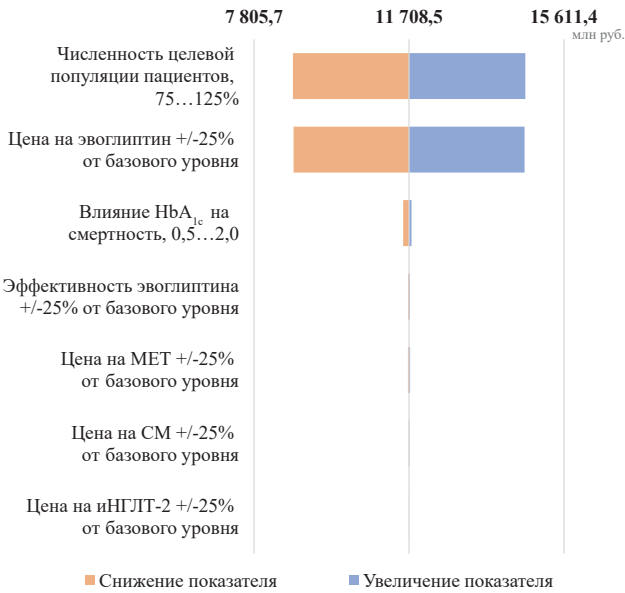


Рис. 4. Анализ чувствительности результатов моделирования по критерию среднегодового влияния на бюджет к изменению ключевых параметров моделирования
Fig. 4. Sensitivity analysis of modeling results according to the criterion of average annual budget impact to changes in key modeling parameters

представлены на рис. 4. Согласно полученным результатам, наибольшее влияние на результат оказывают предпосылки относительно численности целевой популяции пациентов и цены на эвоглиптин.

Результаты анализа чувствительности по критерию числа предотвращённых смертей представлены на рис. 5. Согласно полученным результатам, наибольшее влияние на результат оказывают предпосылки относительно взаимосвязи уровня HbA_{1c} со смертностью, а также эффективности эвоглиптина по критерию снижения уровня HbA_{1c}.

Результаты анализа чувствительности по критерию доли пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0% представлены на рис. 6. Во всех рассмотренных сценариях доля пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0% остаётся выше, чем целевой показатель Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом» (42,39%),

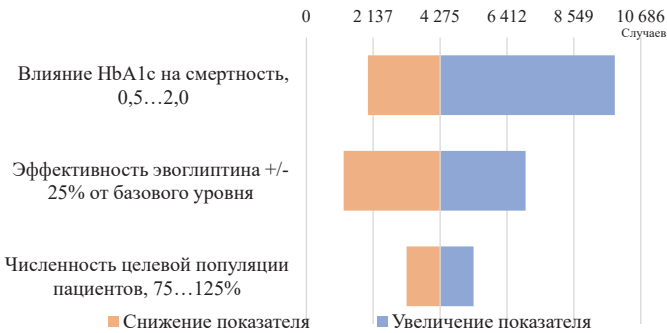


Рис. 5. Анализ чувствительности результатов моделирования по критерию числа предотвращённых смертей к изменению ключевых параметров моделирования
Fig. 5. Sensitivity analysis of modeling results based on the criterion of the number of prevented deaths to changes in key modeling parameters

Источник: расчёты авторов.
Source: authors' calculations.

что демонстрирует высокую устойчивость полученных результатов.

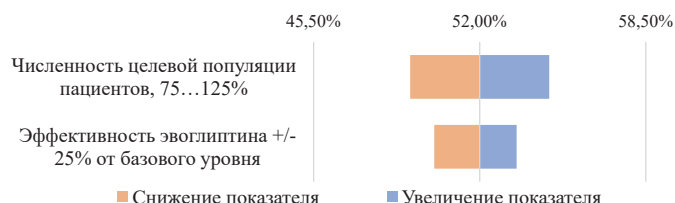


Рис. 6. Анализ чувствительности результатов моделирования по критерию доли пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0% к изменению ключевых параметров моделирования
Fig. 6. Sensitivity analysis of modeling results based on the criterion of the proportion of patients with HbA_{1c} levels below 7.0% to changes in key modeling parameters

Источник: расчёты авторов.
Source: authors' calculations.

Обсуждение / Discussion

Полученные нами результаты исследования подчёркивают значительный вклад эвоглиптина в снижение смертности пациентов с СД2. Расширение практики применения эвоглиптина у пациентов, получающих МЕТ, СМ, МЕТ + СМ или ИНГЛТ-2 + МЕТ, у которых не наблюдается достижения целевого уровня HbA_{1c}, способно на горизонте пяти лет сохранить до 4 275 жизней пациентов с СД2, а также в течение одного года позволит не только достичь, но и перевыполнить цель Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом» по доле пациентов с СД, у которых уровень гликированного гемоглобина составляет 7% и менее, повысив показатель до 52% (при целевом значении в 42,39%).

В ходе исследования использовалась математическая модель, основанная на данных о смертности пациентов с СД2 за 2023 год. Важно отметить, что полученные результаты вклада в снижение смертности могут быть недооценены. Структура смертности среди пациентов с СД2 показывает, что диабетические причины составляют относительно малую долю, в то время как основными причинами являются заболевания системы кровообращения. Пандемия COVID-19 могла существенно исказить показатели смертности, как в период пандемии, так и после её завершения. Данные Федерального регистра пациентов с СД2 за 2018–2019 годы показывают стабильный уровень смертности в размере 146 тыс. человек [13]. В 2020–2021 годах зафиксирован рост числа смертей до 183 301 и 206 793 случая соответственно [13]. Однако в 2022 и 2023 годах количество смертей снизилось до уровня даже ниже допандемических значений: 124 826 и 113 373 случая соответственно [13]. Это сни-

жение может быть связано с увеличенной смертностью в период пандемии из-за COVID-19. Со временем показатели смертности могут вернуться к уровням, характерным до начала пандемии вируса SARS-CoV-2. Если учесть среднее количество смертей за период с 2018 по 2023 годы (153 589 случаев), прогнозируемое количество предотвращённых смертей составило бы около 1 000 в год, что в сумме за пять лет составит 5 160 случаев. Для достижения такого результата ежегодно потребуется около 11,7 млрд рублей дополнительного финансирования на закупку эвоглиптина, что сопоставимо с текущим финансированием в рамках Федеральной программы «Борьба с сахарным диабетом».

Ограничения / Limitations

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ограничения предложенного в настоящем исследовании подхода.

В первую очередь, для целей моделирования использовались данные зарубежных клинических исследований по эффективности иДПП-4 в части снижения уровня HbA_{1c} и взаимосвязи повышенных уровней HbA_{1c} со смертностью. В контексте российской системы здравоохранения результаты, полученные на основе международных данных, могут не всегда адекватно отражать реальную клиническую практику из-за различий в исходных характеристиках пациентов и стратегиях их лечения. Кроме того, мы предполагали, что эффект на уровень показателя сохраняется на всём горизонте исследования (при условии продолжения терапии). В ходе анализа было продемонстрировано, что направленность результатов выводов не меняется даже при изменении предпосылок относительно эффективности терапии в рамках $\pm 25\%$ от базового уровня.

Во-вторых, в нашем анализе не были учтены дополнительные прямые медицинские расходы, ассоциированные с применением рассмотренных терапевтических подходов (например, меры по устранению побочных эффектов) из-за отсутствия конкретных данных о таких различиях при анализе сравниваемых методов. В реальной клинической практике разница в затратах на пациента может отличаться от представленных результатов.

В-третьих, в 2024 году у препарата эвоглиптин было зарегистрировано показание в комбинации с МЕТ + ИНГЛТ-2, однако недостаточный опыт применения данной комбинации в реальной клинической практике не позволил добавить учёт данной субпопуляции в исследовании. Исключение данных пациентов из анализа также объясняется отсутствием прямых клинических исследований эффектив-

ности применения комбинации МЕТ + иНГЛТ-2 + иДПП-4 против МЕТ, СМ или МЕТ + СМ.

Кроме того, стоит отметить, что в ходе клинических исследований было продемонстрировано снижение уровня HbA_{1c} без повышения риска гипогликемии при применении комбинации иДПП-4 и базального инсулина у пациентов с существенным превышением целевого уровня HbA_{1c} на фоне приёма двойных и тройных комбинаций сахароснижающих препаратов [13]. Однако ограниченный опыт применения комбинации эвоглиптина и базального инсулина также не позволил добавить данную субпопуляцию пациентов в исследование. Учёт обоих клинических ситуаций позволил бы продемонстрировать больший вклад в снижение смертности, но также и привёл бы к дополнительным затратам бюджета.

В-четвёртых, при моделировании численности пациентов мы рассматривали только когорту пациентов доступных к лечению по данным 2023 года, с учётом выбытия пациентов в связи со смертью, но без учёта появления новых пациентов. Таким образом, новая заболеваемость СД2, которая каждый год увеличивала бы численность целевой популяции, а также её вклад в изучаемые показатели и влияние на бюджет, не включались в анализ. В ходе анализа чувствительности мы изучали влияние численности целевой популяции на результаты анализа.

Заключение / Conclusion

По состоянию на 2023 год до 937 225 пациентов с СД2, получающих МЕТ, СМ, иНГЛТ-2 или их комбинации, у которых не достигнут контроль уровня HbA_{1c} , могут приступить к терапии с использованием эвоглиптина — для целей лучшего гликемического контроля.

Применение эвоглиптина у всех пациентов из целевой популяции позволит в первый год с момента начала терапии достигнуть целевого показателя ФП «Борьба с сахарным диабетом» по доле пациентов с уровнем HbA_{1c} ниже 7,0%. При этом значение показателя составит 52,0%, что на 9,61 процентных пункта выше, чем целевое значение (42,39%).

В случае, если все пациенты из целевой популяции будут получать режимы терапии с эвоглиптином, количество предотвращённых смертей за первый год оценивается в 851 случай, за пять лет — в 4 275 случаев.

Если все пациенты из целевой популяции приступят к терапии с использованием эвоглиптина, дополнительные затраты бюджетной системы РФ по сравнению с текущей практикой составят 11,7 млрд руб. в год, в результате чего стоимость одной сохранённой жизни при расширении практики использования эвоглиптина составит 13,7 млн руб.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Герофарм».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Авксентьев Николай Александрович — советник НИФИ Минфина России, Москва, Российская Федерация; главный исследователь ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: na@nifi.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

РИНЦ SPIN-код: 8649–2773

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

The authors contributed equally to this publication

Funding

This study was funded by Geropharm LLC.

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay N. Avxentyev — Advisor, Financial Research Institute, Moscow, Russian Federation; Chief Researcher, Health and Market Access Consulting LLC, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: na@nifi.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330> RSCI

SPIN code: 8649–2773

Макаров Александр Сергеевич — ведущий исследователь ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>
РИНЦ SPIN-код:

Карпова Ирина Альбертовна — врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, к. м. н., зав. отделением врачей-специалистов СПб ГБУЗ «Городская поликлиника 104» Поликлиническое отделение № 15, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8092-2184>
РИНЦ SPIN-код: 7691–6058

Являнская Валерия Валерьевна — к. м. н., врач-эндокринолог, зав. эндокринологическим центром поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация
ORCID ID:
РИНЦ SPIN-код:

Aleksandr S. Makarov — Leading Researcher, Health and Market Access Consulting LLC Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>
RSCI SPIN code:

Irina A. Karpova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Specialist Physicians Department, Endocrinologist of the Highest Qualification Category, Saint Petersburg City Polyclinic No. 104 Polyclinic Branch No. 15, Saint-Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8092-2184>
RSCI SPIN code: 7691–6058

Valeria V. Yavlyanskaya — PhD, Cand. Sci. (Med), Head of the Endocrinological Center of the Region clinic hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation
ORCID ID:
RSCI SPIN code:

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации "Сахарный диабет 2 типа у взрослых", 2022 год. [Clinical recommendations "Type 2 diabetes mellitus in adults", 2022. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2. (дата обращения 09.09.2024).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM13035.
3. Федерального регистра сахарного диабета. [The Federal Register of Diabetes Mellitus (In Russ.)]. <https://sd.diaregistry.ru/?ysclid=m4nkonri90858932829>. (дата обращения: 22.04.2024).
4. Паспорт Федерального проекта "Борьба с сахарным диабетом". [Passport of the Federal project "Fight against diabetes mellitus". (In Russ.)]. <https://diabetrda.ru/borba-s-saharnym-diabetom/>. (дата обращения: 22.04.2024).
5. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. [Электронный ресурс]. [Clinical recommendations. Type 2 diabetes mellitus in adults. [Electronic resource]. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. (дата обращения: 22.04.2024).
6. Moon JS, Park IR, Kim HJ, et al. Efficacy and Safety of Evogliptin Addition Therapy to Dapagliflozin/Metformin Combinations in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus: A 24-Week Multicenter Randomized Placebo-Controlled Parallel-Design Phase-3 Trial with a 28-Week Extension. *Diabetes Metab J*. 2023 Nov;47(6):808-817. doi: 10.4093/dmj.2022.0387.
7. PubMed / National Center for Biotechnology Information. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. (дата обращения 23.10.2020).
8. Cochrane Library / Cochrane. URL: <https://www.cochranelibrary.com/>. (дата обращения 23.10.2020).
9. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther*. 2014 Jun;5(1):1-41. doi: 10.1007/s13300-014-0061-3.
10. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Sep;9(5):733-45. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00744.x.
11. Oh H, Nguyen HD, Yoon IM, Kim MS. Efficacy and Tolerability of Evogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis with Bayesian Inference Through a Quality-management System. *Clin Ther*. 2021 Aug;43(8):1336-1355. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.06.001.
12. Arnold LW, Wang Z. The HbA1c and all-cause mortality relationship in patients with type 2 diabetes is J-shaped: a meta-analysis of observational studies. *Rev Diabet Stud*. 2014 Summer;11(2):138-52. doi: 10.1900/RDS.2014.11.138.
13. Roussel R, Duran-García S, Zhang Y, et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoS-IT-I Study. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21(4):781-790. doi: 10.1111/dom.13574.



Методология расчёта «доли обеспеченных дней» для определения приверженности пациентов фармакотерапии с использованием данных учёта реализованных электронных рецептов ЕМИАС

Фитилёв С. Б.^{1,2}, Ключев Д. А.¹, Шкребнёва И. И.^{1,2}, Возжаев А. В.^{1,2}, Оваева А. О.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация
²ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Приверженность пациентов врачебным рекомендациям является одной из определяющих детерминант качественной и эффективной фармакотерапии. Наравне с поиском оптимальных методов улучшения приверженности пациентов фармакотерапии и изучением факторов, оказывающих на неё влияние, не менее актуальной задачей остаётся выбор оптимального способа её оценки. В условиях активно протекающей во многих странах, в том числе в России, цифровизации систем здравоохранения, среди всех известных методов оценки приверженности наибольший интерес вызывает подход, основанный на анализе данных рецептурного отпуска. Наибольшее распространение среди вариантов данного подхода получил расчёт «доли обеспеченных дней» (ДОД). Однако, заимствование у зарубежных коллег опыта оценки приверженности с помощью ДОД оказалось затруднено наличием значимых проблем, связанных с недостаточной стандартизацией методики расчёта и интерпретации получаемых результатов. Целью данной работы являлась разработка стандартной методологии расчёта ДОД на базе данных рецептурного отпуска ЕМИАС для повышения соответствия требованиям, предъявляемым к качественным исследованиям приверженности фармакотерапии. Анализ литературы позволил выделить и описать следующие наиболее значимые элементы методологии расчёта ДОД: (1) критерии включения данных рецептурного отпуска; (2) продолжительность расчётного периода; (3) дата обращения за отпуском лекарственного препарата; (4) расчёт общего количества дней в расчётном периоде; (5) расчёт количества дней, обеспеченных рецептами; (6) интерпретация результатов расчёта ДОД; (7) оценка приверженности комплексной фармакотерапии. По результатам проведённого анализа, а также — опыта, проведённого ранее пилотного исследования, в заключении данной работы были представлены рекомендации, позволяющие проводить качественную оценку приверженности пациентов фармакотерапии с помощью расчёта ДОД.

Ключевые слова: ЕМИАС; приверженность фармакотерапии; учёт реализованных рецептов; доли обеспеченных дней; электронные медицинские данные; электронный рецепт

Для цитирования: Фитилёв С. Б., Ключев Д. А., Шкребнёва И. И., Возжаев А. В., Оваева А. О. Методология расчёта «доли обеспеченных дней», для определения приверженности пациентов фармакотерапии с использованием данных учёта реализованных электронных рецептов ЕМИАС. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):70–81. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-70-81>. EDN: ZPUZCZ.

Поступила: 17.10.2024. В доработанном виде: 18.11.2024. Принята к печати: 10.12.2024. Опубликовано: 30.12.2024

Methodology for calculating the "proportion of days covered" to determine adherence to pharmacotherapy using data from the accounting of implemented electronic prescriptions of the EMIAS

Sergey B. Fitilev^{1,2}, Dmitry A. Kliuev¹, Irina I. Shkrebniova^{1,2}, Alexander V. Vozzhaev^{1,2}, Anna O. Ovaeva¹

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

²City Polyclinic No 2 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Abstract

Adherence is one of the crucial determinants of high-quality and effective pharmacotherapy. Along with the search for optimal methods to improve adherence and with the study of factors influencing it, it remains an equally urgent task to choose the optimal method to evaluate it. In the context of the digitalization of healthcare systems that is actively taking place in many countries, including Russia, the approach based on the analysis of prescription data is of the greatest interest among all known methods of measuring adherence. The calculation of the «proportion of days covered» (PDC) has become the most widespread

among the variants of this approach. However, the local adoption of foreign experience of assessing adherence by PDC turned out to be hampered by the presence of significant problems associated with insufficient standardization of the calculation methodology and interpreting the results obtained. The purpose of this work was to develop the standard PDC calculation method based on the EMIAS prescription claims data to increase compliance with the requirements for qualitative studies of medication adherence. The analysis of the literature made it possible to identify and describe the following most significant elements of PDC calculation methodology: (1) minimum fill criterion; (2) evaluation period; (3) method for identifying fill date; (4) calculation of the total number of days in the evaluation period; (5) calculation of the number of days covered with prescriptions; (6) interpretation of PDC calculation results; (7) assessment of multiple adherences. Based on the results of the literature analysis and on the experience of conducted pilot study, in the summary of this paper, an optimal list of recommendations was presented that allows for a qualitative assessment of adherence by PDC methodology.

Keywords: EMIAS; adherence; pharmacy refill records; prescription claims data; proportion of days covered; electronic healthcare data; electronic prescription

For citations:

Fitilev SB, Kliuev DA, Shkrebniova II, Vozzhaev AV, Ovaeva AO. Methodology for calculating the "proportion of days covered" to determine adherence to pharmacotherapy using data from the accounting of implemented electronic prescriptions of the EMIAS. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):70–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-70-81>. EDN: ZPUZCZ.

Received: 17.10.2024. **Revision received:** 18.11.2024. **Accepted:** 10.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

Соблюдение пациентами врачебных рекомендаций по приёму лекарственных препаратов значительно влияет на терапевтическую и экономическую составляющие общей эффективности систем здравоохранения в мировой практике [1]. Сама по себе проблема низкой приверженности пациентов фармакотерапии хорошо известна ещё со времён публикации фундаментальных материалов ВОЗ в 2003 году [2]. Однако, несмотря на большое количество проведённых международных исследований, до настоящего времени средний показатель приверженности пациентов лечению составляет от 50 до 60%, что не может считаться удовлетворительным результатом. Во многом отсутствие успеха в данном вопросе, возможно, обусловлено ограничениями методических подходов, базирующихся на использовании принципа анкетирования пациентов, которые весьма затратны и, главное, не позволяють апеллировать данными больших популяций [3, 4].

Ситуация принципиально изменилась только в последнее время в связи с внедрением в широкую практику принципа цифровизации медицинского документооборота и появлением различных баз данных и электронных платформ.

В международной практике для научных исследований стало возможным широкое использование «электронных медицинских данных» (ЭМД), где происходит регулярный сбор информации о назначении и/или выдаче лекарств, которая содержится в электронных медицинских картах (ЭМК), специализи-

рованных базах данных аптечных учреждений и системах медицинского страхования. Эти данные могут быть использованы для ретроспективной оценки того, как пациенты соблюдали врачебные рекомендации в течение определённых промежутков времени.

При этом доступность ЭМД также позволяет проводить в этом направлении широкомасштабные исследования и подготавливать инфраструктуру для реализации в будущем программ по повышению и поддержанию оптимального уровня приверженности.

Анализ ЭМД — это объективное и недорогое решение для оценки приверженности фармакотерапии («adherence») и её продолжительности («persistence») в больших выборках пациентов [1, 5, 6].

Информация из баз данных рецептурного отпуска, анализ которой активно используется последнее время в исследовательской и рутинной практиках немалого количества стран для оценки уровня приверженности пациентов назначенному лечению, в англоязычной литературе часто обозначается как «patient refill record» или «pharmacy refill data» или «prescription claims data» или «administrative claims data» [7, 8]. Помимо научного интереса, это имеет серьёзное практическое значение, так как на основании таких данных осуществляется оценка эффективности работы специализированных аптек, внедряются технологии по взаимодействию медицинских учреждений и страховых компаний с пациентами для повышения степени их вовлечённости в процесс лечения.

В этом контексте необходимо подчеркнуть успехи отечественных исследователей, поскольку в России также внедряются несколько крупных информаци-

онно-аналитических проектов [9]. В частности, для успешной реализации государственной программы «Цифровая экономика» на 2011–2024 гг. предусмотрено развитие цифрового здравоохранения в рамках государственной программы «Здоровая нация — здоровая Россия» и национального проекта «Цифровая медицина», а также федеральная программа создания единого цифрового контура на основе Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), которая предполагает объединение 85 регионов страны. Во многих территориальных единицах последовательно решаются поставленные задачи. В рамках данной программы в Москве в 2011 году была запущена Единая медицинская информационно-аналитическая система — ЕМИАС, которая является интегрированной компонентой ЕГИСЗ и образует единое информационное пространство системы здравоохранения. В 2021 году мобильное приложение «ЕМИАС. инфо» вошло в пятёрку победителей международной премии eHealthcare Leadership Awards, получив почётный приз в категории «Лучшее платформенно-ориентированное приложение» [10].

Таким образом, с одной стороны, наметился принципиально новый вектор научных исследований приверженности пациентов фармакотерапии, основанный на использовании цифровых технологий, а именно данных электронных систем рецептурного отпуска. С другой стороны, имеющийся опыт, преимущественно зарубежных исследований, позволил констатировать наличие значимых проблем методического характера, которые могут быть разделены на две группы: (1) проблемы, связанные со стандартизацией методологии расчёта показателей, отражающих приверженность; (2) проблемы, связанные с интерпретацией и использованием результатов расчёта.

Обозначенные ограничения приводят к путанице и невозможности сравнить результаты отдельных исследований [11, 12]. Хотя в зарубежной литературе имеются работы, посвящённые стандартизации и гармонизации расчёта параметров приверженности фармакотерапии на основе данных учёта реализации рецептов [8, 13–15], ни одна из крупных профильных организаций стран, в которых данный метод уже длительное время взят на вооружение, не смогла представить свои исчерпывающие методические рекомендации. Так, Pharmacy Quality Alliance, International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, National Association of Specialty Pharmacy, American Society of Health-System Pharmacists и др. обращались к идее стандартизации методоло-

гии, но единообразного и последовательно описанного подхода представить так и не смогли [16].

Попытки обобщения разных подходов к оценке приверженности продемонстрировали, что все необходимые для расчёта параметры были корректно указаны и описаны менее, чем в 10% изученных публикаций [17]. При этом, в немалом количестве работ содержались неясные методологические допущения, приводившие к невозможности подтвердить воспроизводимость всего метода, и включить исследование в общий массив для дальнейшего сопоставления [18].

Таким образом, в настоящее время следует признать актуальным необходимость стандартизации методологии оценки приверженности пациентов фармакотерапии с использованием расчёта «доли обеспеченных дней» (ДОД; *англ.* Proportion of Days Covered; PDC) на основании отечественной платформы ЕМИАС.

Целью / Purpose данного анализа была разработка стандартной методологии расчёта ДОД на основе данных рецептурного отпуска ЕМИАС для повышения соответствия требованиям, предъявляемым к качественным исследованиям приверженности фармакотерапии.

Для достижения поставленной цели нами был проанализирован опыт проведения подобных исследований в мире, изучены возможности ЕМИАС в свете выявления наличия/отсутствия проблем при проведении подобных изысканий на базе отечественных ЭМД, а также использован личный опыт пилотного исследования (первого в РФ) для изучения приверженности лечению у пациентов кардиологического профиля.

«Доля обеспеченных дней» — предпочтительный метод измерения приверженности

Общепринятым подходом изучения приверженности является «continuous multiple-interval measures of medication availability» (CMA) — «непрерывные измерения доступности лекарств с несколькими интервалами» [19]. В свою очередь, одной из самых активно применяемых вариаций метода CMA является расчёт «доли обеспеченных дней (ДОД)» (*англ.* Proportion of Days Covered; PDC), которая отражает «обеспеченность» отдельного пациента или когорты больных назначенными лекарственными препаратами (ЛП) [12, 20]. Организация The Pharmacy Quality Alliance (PQA), ответственная за разработку «показателей, описывающих процесс лечения», для федеральных программ медицинского страхования в США (Medicare и Medicaid), а также организация National Association of Specialty Pharmacy (NASP)

одобрили ДОД в качестве предпочтительного метода измерения приверженности [16, 21].

При использовании «непрерывных измерений доступности лекарств с несколькими интервалами» (СМА) методика расчёта ДОД имеет 4 вариации (СМА3-СМА6). Такая вариативность расчёта продиктована наличием «опций» при выборе способа учёта расчётного периода и сценария учёта «излишков» лекарственного препарата [15].

Для расчёта ДОД исследователям в первую очередь необходимо иметь доступ к данным отпуска пациентам препаратов по рецептам: международные непатентованные названия (МНН) препаратов, даты их реализации, количество отпущенных единиц, а также дозы и кратность приёма [7]. Расчёт может осуществляться в почти полностью автоматическом режиме с помощью программного обеспечения и вручную — используя стандартное уравнение из двух переменных. Существующая методология расчёта ДОД может быть реализована на программном обеспечении SAS (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина) [22] и на базе языков программирования R (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) [14] и Python (Python Software Foundation, Delware, США) [22].

Результаты расчёта ДОД могут быть представлены для отдельного пациента на разных уровнях фармакотерапии: (1) отдельное МНН препарата, (2) фармакологическая группа, (3) вид терапии, (4) комплексная терапия. Далее, обобщённая оценка ДОД для популяции может быть представлена с помощью расчёта

описательных статистик (среднее, медиана, межквартильный размах и т.д.) или подсчёта доли пациентов, достигших установленного порогового значения.

Показатель ДОД рассчитывается как общее количество дней, обеспеченных лекарственными препаратами между начальной и конечной датами рассматриваемого периода, разделённое на общее количество дней в указанном периоде. Результат расчёта можно представлять как в виде доли, так и в виде процента дней при умножении на 100. Формула расчёта ДОД показана ниже:

$$\text{ДОД} = \frac{(\text{количество дней, обеспеченных рецептами})}{(\text{общее количество дней в расчётном периоде})}$$

Оценка приверженности фармакотерапии с помощью расчёта ДОД на основе анализа данных только рецептурного отпуска имеет определённые ограничения [23]. Пациенты с «пробелами» в данных рецептурного отпуска могут быть «ошибочно идентифицированы» как несоблюдающие врачебные рекомендации, даже при наличии у них «клинически обоснованной» причины. *Paolella D, et al.* в своей работе показали, что у 40% пациентов специализированных аптек, идентифицированных, как неприверженные лечению (ДОД <80%), были объективные причины отказа от приёма ЛП [24]. Примеры причин идентификации «ложной не приверженности» (список не является исчерпывающим) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Потенциальные причины неправильной идентификации неприверженности лечению

Table 1

Potential causes of incorrect identification of non-adherence to treatment

Клинические причины	Административные причины
- Лабораторные отклонения - Временное противопоказание - Непереносимость препарата - Беременность/лактация - Госпитализации, операции и/или иные процедуры - Замена лечения по рекомендации врача - Титрация дозы в процессе лечения - Побочные эффекты лекарственного препарата - Осложнения заболеваний и/или инфекции - Проблемы, связанные с лекарственной формой	- Выдано другой аптекой - Предоставлено производителем в рамках программы помощи пациентам - Размер упаковки

Причины «ложной неприверженности» не регистрируются нигде отдельно и требуют ручного анализа первичной медицинской документации (ПМД), доступ к которой может быть затруднён на отдельных уровнях организации здравоохранения.

В этом плане наиболее ценными являются информационные системы, объединяющие медицинские и фармацевтические организации. В России Приказом МЗ РФ от 24.12.2018 г. № 911Н были определены цели создания и требования к интегрированным

в единую базу информационным системам регионов (ГИС), медицинских организаций (МИС МО) и фармацевтических организаций (ИС ФО), которые, в частности, предназначены «для сбора, хранения и обработки информации об обеспеченности отдельных категорий граждан лекарствами», а также «учёта отпуска лекарств и рецептов на препараты» [25].

Следует отметить, что в одной из своих предыдущих работ мы уже успели продемонстрировать жизнеспособность данного метода оценки уровня приверженности фармакотерапии среди пациентов, получающих гипополипидемическую терапию, в рамках региональной программы обеспечения ЛП отдельных категорий граждан при амбулаторном наблюдении, используя данные ЕМИАС [26].

Приведённая выше формула в полной мере не отражает всю методологию расчёта ДОД, которую можно было бы затем рекомендовать к использованию учреждениями и исследователями для получения согласуемых результатов. В этом вопросе имеются методологические расхождения [7, 8, 16, 27], что не позволяет свободно сравнивать результаты отдельных исследований.

Проблема отсутствия стандартизации в расчёте ДОД на достойном уровне обсуждается лишь в небольшом количестве актуальных работ [7, 8, 28]. Анализ приведённых в данных работах рекомендаций и обоснований позволяет выделить перечень наиболее важных элементов методологии расчёта ДОД: (1) критерии включения данных рецептурного отпуска; (2) продолжительность расчётного периода; (3) дата обращения за отпуском ЛП; (4) расчёт общего количества дней в расчётном периоде; (5) расчёт количества дней, обеспеченных рецептами; (6) интерпретация результатов расчёта ДОД; (7) оценка приверженности комплексной фармакотерапии.

1. Проблемы, связанные со стандартизацией методологии расчёта

1.1. Критерии включения данных рецептурного отпуска

Считается, что оценку приверженности фармакотерапии по значению ДОД предпочтительно проводить для пациентов, у которых данные об отпуске ЛП содержат информацию о хотя бы трёх обращениях в аптеку.

Данная рекомендация в первую очередь мотивирована некоторыми региональными особенностями ведения пациентов. В США база данных рецептурного отпуска не всегда централизована, из-за чего может возникать ситуация, когда пациент признаётся «бросившим лечение», хотя он сам или обслужива-

ющая его страховая компания всего лишь поменяли аптечное учреждение, в котором происходит выдача препарата. Такой пациент может быть ложно идентифицирован, как не приверженный лечению. Считается, что пациент, получивший препарат по рецепту хотя бы три раза в одной аптеке, имеет более надёжный результат оценки приверженности по ДОД. При этом результаты статистического исследования показали, что делать более строгим данный критерий не имеет никакого смысла [27].

Авторы отдают себе отчёт, что данные «показатели» не могут достоверно подтвердить факт применения пациентом ЛП в полном соответствии с предписаниями врача, однако они могут дать представление о том, как часто пациент имел доступ к назначенному ему лечению, а, значит, принимал его — в каком-то смысле можно использовать подход «презумпция приверженности» [29, 30].

Для пациентов, прикреплённых к ЛПУ г. Москвы «потеря пациента» из-за смены аптеки маловероятна. Поэтому оценка приверженности с помощью данного метода возможна для лиц, у которых есть хотя бы одно обращение за отпуском ЛП. Так, по данным пресс-службы столичного департамента здравоохранения от 03.03.2023 г. «с 2021 года во всех московских поликлиниках начали выписывать электронные рецепты с QR-кодом, по которым можно получить лекарства в столичных аптеках как за полную стоимость, так и по рецептам бесплатно». Также эта опция доступна в ряде коммерческих точек отпуска. За 2 года в Москве выписали уже свыше 37 млн таких рецептов». Кроме того, «с января 2022 года лекарства по льготным электронным рецептам стало возможным получать в коммерческих аптеках, подключённых к ЕМИАС». Москвичи при желании могут выбрать препарат по действующему веществу от конкретного производителя и доплатить лишь разницу в цене. К пилотному проекту уже присоединились 340 аптек из 16 аптечных сетей» [31].

1.2. Минимальная продолжительность расчётного периода

Значение ДОД характеризует степень соблюдения пациентом врачебных рекомендаций в установленном периоде наблюдения. Полученную таким образом оценку приверженности нельзя привязать к одному моменту времени, например, как «некое конечное значение» к концу года.

Правильный выбор продолжительности расчётного периода должен налагаться на знание о том, на какой дистанции при полном соблюдении схемы лечения возможна фиксация клинической и/или

суррогатной эффективности. Однако, организация NASP и ряд исследователей дают общую рекомендацию — не устанавливать продолжительность расчётного периода менее, чем на 12 месяцев, тем самым сохраняя точность оценки приверженности на приемлемом уровне [8].

1.3. Дата обращения за отпуском лекарственного препарата

Подходы к определению даты обращения за отпуском ЛП могут существенно различаться между собой. Например, эта дата может быть установлена как «adjudication date» — датой назначения лечения, датой отпуска или продажи ЛП, датой выписки рецепта и т. д. В системе здравоохранения США дата адьюдикации (adjudication date) — это дата, когда аптека выставляет счёт страховой компании или государственному плательщику за отпущенный пациенту лекарственный препарат. Другими словами, это дата, когда аптека получает оплату за отпущенное лекарство.

Рабочая группа NASP выбрала «adjudication date» в качестве даты «пополнения» в качестве стандартной рекомендации для своей практики, поскольку информация об этой дате гарантированно доступна в базах аптек и страховых служб. Однако в качестве «наилучшей практики» рабочая группа NASP

рекомендует использовать дату отпуска/продажи ЛП пациенту при определении даты «пополнения» в расчёте ДОД. Следует сказать о том, что в рамках отечественной практики отпуска ЛП по льготным программам, следование этой «наилучшей практике» затруднений не вызывает, т. к. базы данных гарантированно содержат нужную информацию.

1.4. Расчёт общего количества дней в расчётном периоде

«Общее количество дней в расчётном периоде» — знаменатель в формуле расчёта ДОД — можно получить, суммировав общее количество дней между датами начала и конца расчётного периода. Дату начала расчётного периода рекомендуется установить, как дату первого обращения за отпуском ЛП, даже в случае, если она наступает позже «идеальной» даты, установленной дизайном исследования.

Например: целью исследования было изучение 12-месячной приверженности статинотерапии пациентов, перенёсших инфаркт миокарда.

Пациент №1 перенёс инфаркт 29.06.2022 г. Первый рецепт отоварен 15.07.2022 г.

Таким образом, дата начала расчётного периода — 15.07.2022 г., дата конца расчётного периода — 29.06.2023 г., а общее количество дней в расчётном периоде — 350 (табл. 2).

Таблица 2

Пример ввода данных для расчёта ДОД

Table 2

Example of data entry for the calculation of PDC

№ пациента	Наименование ЛП	Дата выдачи ЛП	Доза выданного ЛП	Кол-во выданного ЛП	«Обеспеченные» дни	ДОД, %
Режим дозирования:			80 мг 1 раз в день вечером			
1	Аторвастатин	15.07.2022	40 мг	60	30	
1	Аторвастатин	17.08.2022	40 мг	60	30	
1	Аторвастатин	08.11.2022	40 мг	60	30	
1	Аторвастатин	27.12.2022	40 мг	60	30	
1	Аторвастатин	16.02.2023	40 мг	120	60	
1	Аторвастатин	01.04.2023	40 мг	120	60	
1	Аторвастатин	19.05.2023	40 мг	120	60	
Обеспеченные дни согласно количеству выданного препарата всего:					300	
Количество обеспеченных дней со смещением даты рецепта					282	80,6
Количество обеспеченных дней без смещения даты рецепта					254	72,6
Дата начала расчётного периода:		15.07.2022	Конечная дата расчётного периода:		29.06.2023	
Общее количество дней в расчётном периоде:					350	

Не рекомендуется в качестве даты начала расчётного периода использовать данные рецепта, «активированного» до начала установленного периода наблюдения, т.к. это может привести к искажению и ложному завышению показателей.

Дату конца расчётного периода также в ряде случаев устанавливают, как дату последнего обращения за отпуском ЛП в этом же периоде [8]. В этом случае существует риск того, что пациент, «ушедший» в другую аптеку или отказавшийся от лечения до конца периода наблюдения, окажется ложно идентифицирован как неприверженной фармакотерапии.

Соответственно, в условиях централизованного сбора данных об отпуске ЛП и наличия доступа к первичной медицинской документации, нет крайней необходимости в привязке конца расчётного периода к дате последнего обращения за отпуском ЛП.

Следует учитывать, «что работа ЕМИАС позволяет решать проблему интеграции следующих общегородских информационных систем:

- система управления потоками пациентов (СУПП);
- система персонифицированного учёта пациентов (СПУП);
- централизованный лабораторный сервис (ЦЛС);
- льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО);
- консолидированный пользовательский интерфейс (КПИ)» [9].

Здесь реализуются базовые наборы различных функций медицинского учреждения, которые моделируются различными объектами, в том числе: базой данных «Реестра единых медицинских документов», «Электронной медицинской картой» и пр. Подобная преемственность в программных решениях даёт основание для утвердительного ответа на вопрос о возможностях эффективного использования данного ресурса в области проведения масштабных исследований, посвящённых анализу приверженности пациентов фармакотерапии.

1.5. Расчёт количества дней, обеспеченных рецептами

«Количество дней, обеспеченных рецептами» — числитель в формуле расчёта ДОД — можно получить, суммировав обеспеченные запасом ЛП дни в периоде, ограниченном датами начала и конца рас-

чётного периода. Для каждого зарегистрированного в базе данных обращения в аптеку можно подсчитать количество дней, на которое хватит полученного ЛП с учётом полного соблюдения предписанного врачом режима дозирования.

На первый взгляд, согласно таблице 2, подсчитав общее количество выданного препарата (300 таблеток), можно автоматически установить количество «обеспеченных дней» — 300. Это более примитивный подход, не учитывающий «реальный календарь» и обеспеченность каждого календарного дня лекарственным препаратом (фактически это числитель для определения другого показателя приверженности — «коэффициент обеспеченности лекарственным препаратом» (*medication possession ratio; MPR*)¹). Он более далёк от реальной практики, т.к. если препарата сегодня у пациента нет, из будущей закупки (пополнения) его принять невозможно. Поэтому рекомендуется суммировать полученные обеспеченные дни с учётом дат обращения за отпуском ЛП.

С другой стороны, встречаются ситуации, когда необходимо идентифицировать случаи, в которых обеспеченные дни двух «соседних» обращений за ЛП, накладываются друг на друга (пациент пришёл в аптеку раньше). Существуют два подхода к разрешению ситуации, когда «рецепты» накладываются друг на друга:

Дату начала действия последующего рецепта следует изменить на день, следующий после окончания периода, обеспеченного предыдущим рецептом. В этом сценарии мы можем столкнуться с ситуацией, когда из-за сдвига начала действия рецепта на конец расчётного периода у нас останется «излишек» препарата, который в числитель не войдёт. При реализации данного подхода в расчёте на примере данных, представленных в табл. 2, числитель составит 282 дня, а ДОД будет равен 0,806 или 80,6%.

Дату начала действия последующего рецепта изменять не следует, а остаток препарата от предыдущего рецепта в числитель не войдёт вовсе.

При реализации данного подхода в расчёте на примере данных, представленных в табл. 1, числитель составит 254 дня, а ДОД будет равен 0,725 или 72,5%.

При наличии программ для расчёта ДОД с корректировкой перекрытия рецептов («overlap adjustment»), качественными считаются данные, когда предоставляются оба показателя приверженности («со смещением» и без него).

¹ Коэффициент обеспеченности лекарственным препаратом высчитывается следующим образом: количество дней, на которые был выдан запас ЛП, делят на количество дней наблюдения. Если MPR достигает 80% и более, можно говорить о высокой приверженности лечению, при MPR меньше 60% приверженность лечению низкая.

Определённые сложности оценки приверженности представляют случаи, когда идёт речь о периоде подбора доз (эскалации). Подсчёт ДОД в данном временном периоде либо не считается целесообразным, либо требует «ручного управления» с использованием данных первичной медицинской документации. Например, пациенту рекомендован приём ЛП в удвоенной дозе, выписан соответствующий рецепт. Рецепт реализован. Больной принял решение завершить приём препарата из имеющейся у него в наличии упаковки, удвоив количество таблеток, а затем начать приём из новой упаковки. Следовательно, за очередным рецептом (или запасом препарата) он может прийти позже. В данном случае он считается приверженным лечению, т. к. следует рекомендациям врача.

«Adherence», «Persistence», «Льготный период»

Существуют некоторые расхождения в понимании сути терминов при изучении приверженности пациентов лечению. Речь идёт о понятиях «persistence» и «adherence», которые зачастую ошибочно отождествляются. «Adherence» (приверженность) — степень, в которой пациент соблюдает врачебные рекомендации по поводу режима дозирования назначенных ему лекарственных препаратов [32]. «Persistence» (непрерывность лечения) — обозначается как продолжительность периода, в течение которого пациент не прекращал приём назначенного ему лечения. Он определяется через подсчёт времени, в течение которого пациент без опозданий пополнял запасы назначенных ему препаратов.

В методологию расчёта ДОД при оценке «persistence» может вводиться понятие «льготного периода». «Льготный период» — это дополнительные дни, в течение которых после исчерпания запаса ЛП, пациент должен обратиться в аптеку за его пополнением, чтобы сохранить свой статус «persistence» лечения. В одном из литературных обзоров приводится информация о том, какая продолжительность «льготного периода» устанавливалась в подборке из 12 работ: 14 дней (1 работа), 15 дней (2 работы), 30 дней (4 работы), 60 дней (2 работы), 90 дней (1 работа) и 120 дней (1 работа) [33]. Достаточно серьёзный разброс в продолжительности «льготного периода», вероятно, можно объяснить тем, что в подобных работах, как правило, отсутствовало обоснование выбора его конкретной продолжительности [34].

1.6. Расчёт ДОД при отмене ЛП по медицинским показаниям

Достаточно дискуссионным, по данным иностранной литературы, является отношение при подсчёте ДОД к факту госпитализации пациента и её

продолжительности. Зачастую авторы о способах коррекции ДОД в этом случае просто умалчивают.

Вполне объяснимо, что у пациента могут образоваться «излишки» ЛП, если он лечился госпитальным препаратом (а если принимал свой, а если вообще не принимал?). При наличии доступа к ПМД эта информация обязательно должна быть использована для коррекции расчёта ДОД. Например, если такой пациент приходит в аптеку за «пополнением» запаса ЛП на 15 дней позже, то в отсутствие доступа к ПМД пациент может быть ошибочно идентифицирован как не приверженный лечению («ложная не-приверженность»).

Оптимальным (по мнению большинства специалистов) подходом в случае госпитализации считается коррекция расчёта ДОД с помощью исключения периода госпитализации из числителя и знаменателя. Это позволяет минимизировать возможность получения искажённых результатов. Об этом следует обязательно указывать в своих работах.

Следует отметить, что такой подход оправдан и в других ситуациях: временная отмена приёма ЛП по медицинским показаниям (например, развитие побочных эффектов, инфекционное заболевание, диагностические процедуры и т. п.), снижение дозы препарата в составе комбинированной терапии. Наличие доступа к первичной медицинской документации и её анализ в работах является крайне важным преимуществом в оценке приверженности методом расчёта ДОД. В противном случае авторы, отмечая факт отсутствия информационного доступа к медицинским учреждениям, указывают это как недостаток своих работ [7, 8].

Учитывая интегрированность информационных систем медицинских и фармацевтических организаций в ЕМИАС, коррекция расчёта ДОД с учётом выявленных медицинских показаний для отмены препарата или госпитализаций не является затруднительной, хотя и более трудоёмкой.

2. Интерпретация результатов расчёта ДОД

2.1. Определение порогового значения ДОД

При проведении фармакотерапии достижение целевого клинического результата требует от пациента определённого уровня приверженности назначенному лечению. Приверженность фармакотерапии отдельного пациента обычно выражается в процентах от 0 до 100. Используя пороговое значение, мы можем поделить пациентов на две группы: тех, кто принимает свои лекарства в соответствии с предписаниями (т. е. привержены), и тех, кто каким-либо образом отклоняется от рекомендаций (т. е. не привержены).

Пороговое значение уровня приверженности — это минимальный уровень приверженности, при котором существует разумная вероятность достижения наибольшего клинического эффекта от лечения. Loucks J, et al. в своей работе на тему стандартизации методологии расчёта PDC рекомендуют устанавливать пороговые значения, соответствующие оптимальной приверженности только после завершения надёжных исследований с указанием подробно описанных методов расчёта PDC и поиском корреляций между выявленным уровнем приверженности и показателями, характеризующими результативность лечения. На данный момент существует выраженная необходимость в проведении большего количества качественных исследований связи между значения ДОД и клиническими результатами лечения пациентов [8].

Существуют теоретические подходы по определению пороговых значений приверженности с помощью компьютерных моделей, построенных на использовании имитированных фармакодинамических и фармакокинетических параметров отдельных препаратов группы статинов для моделирования уровня приверженности, необходимого для достижения уровня ХС-ЛПНП ниже 70 мг/дл [35]. Однако, более распространён подход по определению пороговых значений приверженности по достижению целевых клинических результатов лечения.

Для установления связи между целевым клиническим результатом и показателями приверженности, как правило, применяются два метода: логистический регрессионный анализ и анализ выживаемости [36]. Логистический регрессионный анализ — поиск корреляции между независимой переменной «приверженность» и зависимой дихотомизированной переменной «результат» [37–39]. Достижение «результата» в такого типа анализе, как правило, оценивается по изменению значений суррогатных показателей (артериальное давление, липиды, глюкоза и т.д.). Другими словами, мы хотим выяснить то, при каких значениях ДОД достигается поставленная задача лечения (например, достижение целевых уровней ХС-ЛПНП). Преимуществом данного способа определения пороговых значений является возможность его реализации в исследованиях с относительно небольшой продолжительностью периода наблюдения около года.

Анализ выживаемости — сравнение времени до наступления события или общей частоты событий среди пациентов, разделённых на группы по уровню приверженности фармакотерапии [40–42]. Т. е. мы пытаемся выяснить значение ДОД, по достижению которых наблюдается либо наиболее выраженное

снижение частоты событий (например, количество приступов стенокардии за год) либо значительное удлинение периода без событий. Считается, что данный тип анализа даёт наиболее точное определение пороговых значений приверженности, но и требует проведения более масштабных и длительных исследований (около 3-х лет) [36].

В некоторых случаях уже имеются рекомендации по величине порогового значения ДОД. Так, The Pharmacy Quality Alliance (PQA) рекомендует устанавливать пороговое значение ДОД, равное 80%, для биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита и рассеянного склероза. В то же время в отношении антиретровирусных препаратов пороговое значение ДОД рекомендуется устанавливать равным 90% [43]. В исследованиях приверженности лечению кардиологических больных большинство исследователей традиционно использует значение ДОД $\geq 80\%$.

Исследователи выражают мнение о том, что представление результатов оценки приверженности не следует ограничивать только лишь описанием распределения пациентов на приверженных и не приверженных, т. к. пороговые значения в отдельных работах могут значительно отличаться [36]. Уровень приверженности фармакотерапии является непрерывной переменной, которая также должна быть представлена в результатах исследования в формате графика распределения, т. к. одни лишь средние значения и стандартное отклонение не способны в должной мере описать анализируемую выборку пациентов.

2.2. Оценка приверженности комплексной фармакотерапии

В некоторых публикациях термин «обеспеченный» дополнительно применяется к тем дням, в которые пациент имеет доступ ко всем препаратам, назначенным пациенту в рамках комплексной фармакотерапии.

Для создания единых рекомендаций по стандартизированной методологии расчёта ДОД необходимы дальнейшие исследования влияния корректировок расчётных параметров на получаемую оценку приверженности фармакотерапии.

Заключение / Conclusion

На основе проведённого анализа и собственных исследований можно предложить следующие рекомендации по методике расчёта ДОД при оценке приверженности фармакотерапии на основе данных рецептурного отпуска ЕМИАС:

1. Подробное описание методики расчёта ДОД является обязательным и служит качественной характеристикой проведённого исследования.
2. Для расчёта ДОД необходимо иметь доступ к данным отпуска пациентам лекарственных препаратов по рецептам: международные непатентованные названия (МНН) препаратов, даты реализации рецептов, количество отпущенных единиц препаратов, а также дозы и кратность приёма.
3. В качестве стандарта при расчёте ДОД осуществлять следующие подходы:
 - 3.1. *критерии включения данных рецептурного отпуска* — оценку приверженности фармакотерапии по значению ДОД предпочтительно проводить среди пациентов, относительно которых имеется информация хотя бы об одном обращении в аптечное учреждение;
 - 3.2. *в качестве начальной даты расчётного периода* использовать дату первой реализации рецепта;
 - 3.3. *при определении даты «пополнения»* в расчёте ДОД использовать дату отпуска/продажи ЛП пациенту;
 - 3.4. *дату последней реализации рецепта* не использовать в качестве даты окончания расчётного периода;
 - 3.5. *минимальная продолжительность периода наблюдения* — 12 месяцев начиная с события, предусмотренного дизайном исследования.
4. Рассчитывать и представлять данные ДОД с корректировкой перекрытия дат отпуска рецептов («со смещением» и без него).
5. Исключать периоды госпитализаций и отмены препарата по медицинским показаниям из числителя и знаменателя формулы расчёта ДОД.
6. Уровень приверженности фармакотерапии следует представлять в формате графика распределения, т.к. одни лишь средние значения и стандартное отклонение не способны в должной мере описать анализируемую выборку пациентов.
7. Наличие доступа к первичной медицинской документации и её анализ в работах для выявления ложной неприверженности лечению является важным фактором в оценке приверженности с помощью показателя ДОД. Факт отсутствия информационного доступа к медицинским учреждениям авторами должен быть отмечен.
8. Определение продолжительности «льготного периода» при оценке устойчивости приверженности должно быть обосновано.
9. Для установления связи между целевым клиническим результатом и показателями приверженности фармакотерапии достаточным является применение таких методов статистического анализа, как логистический регрессионный анализ и анализ выживаемости.
10. При оценке приверженности комбинированной терапии термин «обеспеченный» следует применять к тем дням, в которые пациент имеет доступ ко всем назначенным препаратам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Фитилёв С. Б. — разработка концепции работы, написание текста рукописи, финальное утверждение рукописи; Ключев Д. А. — разработка концепции и плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; Шкребнёва И. И. — разработка плана работы, написание текста рукописи; Возжаев А. В. — разработка концепции и плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; Оваева А. О. — анализ литературных данных.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

Fitilev SB — development of the concept of work, writing the text of the manuscript, final approval of the manuscript; Kliuev DA — development of the concept and work plan, analysis of literary data, writing the text of the manuscript; Shkrebniova II — development of the work plan, writing the text of the manuscript; Vozzhaev AV — development of the concept and work plan, analysis of literary data, writing the text of the manuscript; Ovaeva AO — analysis of literary data.

Funding

The study was performed without external funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фитилёв Сергей Борисович — д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>
РИНЦ SPIN-код: 8287–8456

Клюев Дмитрий Алексеевич — к. фарм. н., ассистент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kluev_da@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

РИНЦ SPIN-код: 8960–7798

Шкребнёва Ирина Ивановна — к. м. н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>
РИНЦ SPIN-код: 1105–5760

Возжаев Александр Владимирович — д. фарм. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>
РИНЦ SPIN-код: 8637–8963

Оваева Анна Олеговна — заведующий лабораторией, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5245-3791>
РИНЦ SPIN-код: 8881–0294

ABOUT THE AUTHORS

Sergey B. Fitilev — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>
RSCI SPIN code: 8287–8456

Dmitry A. Kluev — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), assistant professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: kluev_da@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

RSCI SPIN code: 8960–7798

Irina I. Shkrebniova — PhD, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>
RSCI SPIN code: 1105–5760

Alexander V. Vozzhaev — Dr. Sci. (Pharm.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>
RSCI SPIN-code: 8637–8963

Anna O. Ovaeva — laboratory manager, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5245-3791>
RSCI SPIN code: 8881–0294

Список литературы / References

- Hughes D, Cowell W, Koncz T, et al. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations. *Value Health*. 2007 Nov-Dec;10(6):498–509. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00205.x.
- De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003 Dec;2(4):323. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4.
- Basu S, Garg S, Sharma N, Singh MM. Improving the assessment of medication adherence: Challenges and considerations with a focus on low-resource settings. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019 Apr-Jun;31(2):73–80. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_177_18.
- Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. doi: 10.1155/2015/217047.
- Williams AB, Amico KR, Bova C, Womack JA. A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research. *AIDS Behav*. 2013 Jan;17(1):284–97. doi: 10.1007/s10461-012-0172-7.
- Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. 2014 Feb;36(1):55–69. doi: 10.1007/s11096-013-9865-x.
- Canfield SL, Zuckerman A, Anguiano RH, et al. Navigating the Wild West of Medication Adherence Reporting in Specialty Pharmacy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019 Oct;25(10):1073–1077. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.10.1073.
- Loucks J, Zuckerman AD, Berni A, et al. Proportion of days covered as a measure of medication adherence. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Mar 7;79(6):492–496. doi: 10.1093/ajhp/zxab392.
- Заболотная Н.В., Гатилова И.Н., Заболотный А.Т. Цифровизация здравоохранения: достижения и перспективы развития. *Экономика. Информатика*. 2020;47(2):380–389. [Zabolotnaya NV, Gatilova IN, Zabolotny AT. Digitalization of health: achievements and prospects for development. *Economics. Information technologies*. 2020;47(2):380–389. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2687-0932-2020-47-2-380-389.

10. Приложение «ЕМИАС.ИНФО» признано одним из лучших экспертами международной премии. Сайт Москвы 2021. [The application "EMIAS.INFO" is recognized as one of the best experts of the international award. Moscow 2021 website. (In Russ.)]. <https://www.mos.ru/news/item/98533073/> (accessed October 13, 2024).
11. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Aug;15(8):565-74; discussion 575-7. doi: 10.1002/pds.1230.
12. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother.* 2006 Jul-Aug;40(7-8):1280-88. doi: 10.1345/aph.1H018.
13. Arnet I, Kooij MJ, Messerli M, et al. Proposal of Standardization to Assess Adherence With Medication Records: Methodology Matters. *Ann Pharmacother.* 2016 May;50(5):360-8. doi: 10.1177/1060028016634106.
14. Dima AL, Dediu D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. *PLoS One.* 2017 Apr 26;12(4):e0174426. doi: 10.1371/journal.pone.0174426.
15. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, et al. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res.* 2012 Jun 12;12:155. doi: 10.1186/1472-6963-12-155.
16. Nau DP. Proportion of Days Covered (PDC) as a Preferred Method of Measuring Medication Adherence. Published 2011. <http://ep.yimg.com/t/cdn/epill/pdcmptr.pdf> (accessed October 13, 2024).
17. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. How to use pharmacy claims data to measure patient nonadherence? The example of oral diabetics in therapy of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Health Econ.* 2013 Jun;14(3):551-68. doi: 10.1007/s10198-012-0410-y.
18. Pednekar PP, Ágh T, Malmenäs M, et al. Methods for Measuring Multiple Medication Adherence: A Systematic Review-Report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. *Value Health.* 2019 Feb;22(2):139-156. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.006.
19. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol.* 1997 Jan;50(1):105-16. doi: 10.1016/s0895-4356(96)00268-5.
20. Spreafico M, Gasperoni F, Barbati G, et al. Adherence to Disease-Modifying Therapy in Patients Hospitalized for HF: Findings from a Community-Based Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Apr;20(2):179-190. doi: 10.1007/s40256-019-00367-z.
21. NASP 2019 Annual Meeting & Expo 4th Annual Specialty Pharmacy Law Conference 2019. <https://www.quarles.com/newsroom/events/nasp-2019-annual-meeting-expo-4th-annual-specialty-pharmacy-law-conference> (accessed October 13, 2024).
22. Andrew Repp. Python, Parallelism, and Medication Adherence. Andrew@theinternet. https://andreurepp.com/multiplr_pdc_python (accessed October 13, 2024).
23. Habibi M, Kuttub HM. Management of multiple sclerosis and the integration of related specialty pharmacy programs within health systems. *Am J Health Syst Pharm.* 2016 Jun 1;73(11):811-9. doi: 10.2146/ajhp150723.
24. Paolella D, Cherry E, Jolly JA, et al. Closing the Gap: Identifying Rates and Reasons for Nonadherence in a Specialty Population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 Nov;25(11):1282-1288. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.11.1282.
25. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2018 года N 911н. Об утверждении требований к государственным информационным системам в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, медицинским информационным системам медицинских организаций и информационным системам фармацевтических организаций. Зарегистрировано в Минюсте России 19 июня 2019 г. N 54963. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 911n dated December 24, 2018. On approval of requirements for state information systems in the field of healthcare of the subjects of the Russian Federation, medical information systems of medical organizations and information systems of pharmaceutical organizations. Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on June 19, 2019 N 54963. (In Russ.)]. Available from: <https://docs.cntd.ru/document/552196746> (accessed October 13, 2024).
26. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В, Шкребнёва И. И., и др. Единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС) как инструмент для нового уровня понимания и диагностики приверженности фармакотерапии у пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, в амбулаторной практике г. Москвы. *Качественная клиническая практика.* 2024;(2):16-32. [Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, et al. Electronic medical information and analytical system (EMIAS) as a tool for the new level of understanding and diagnosis of medication adherence in patients with myocardial infarction in primary care practice in Moscow. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2024;(2):16-32. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2024-2-16-32.
27. DeClercq J, Choi L. Statistical considerations for medication adherence research. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(9):1549-1557. doi: 10.1080/03007995.2020.1793312.
28. Dalli LL, Kilkenny MF, Arnet I, et al. Towards better reporting of the proportion of days covered method in cardiovascular medication adherence: A scoping review and new tool TEN-SPIDERS. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Oct;88(10):4427-4442. doi: 10.1111/bcp.15391.
29. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:275-301. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011711-113247.
30. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008 Jan-Feb;11(1):44-7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
31. Более 37 млн электронных рецептов с QR-кодом выписали московские врачи за два года. ТАСС. 3 марта 2023. [More than 37 million electronic prescriptions with a QR code were prescribed by Moscow doctors in two years. TASS. March 3, 2023. (In Russ.)]. <https://tass.ru/obshchestvo/17190617> (accessed October 13, 2024).
32. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, et al. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care.* 2013 Aug;51(8 Suppl 3):S11-21. doi: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a.
33. Sattler EL, Lee JS, Perri M 3rd. Medication (re)fill adherence measures derived from pharmacy claims data in older Americans: a review of the literature. *Drugs Aging.* 2013 Jun;30(6):383-99. doi: 10.1007/s40266-013-0074-z.
34. Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther.* 2006 Sep;28(9):1411-24; discussion 1410. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.09.021.
35. Stauffer ME, Hutson P, Kaufman AS, Morrison A. The Adherence Rate Threshold is Drug Specific. *Drugs R D.* 2017 Dec;17(4):645-653. doi: 10.1007/s40268-017-0216-6.
36. Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 20;9:1290. doi: 10.3389/fphar.2018.01290.
37. Karve S, Cleves MA, Helm M, et al. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin.* 2009 Sep;25(9):2303-10. doi: 10.1185/03007990903126833.
38. Oleen-Burkey MA, Dor A, Castelli-Haley J, Lage MJ. The relationship between alternative medication possession ratio thresholds and outcomes: evidence from the use of glatiramer acetate. *J Med Econ.* 2011;14(6):739-47. doi: 10.3111/13696998.2011.618517.
39. Watanabe JH, Bounthavong M, Chen T. Revisiting the medication possession ratio threshold for adherence in lipid management. *Curr Med Res Opin.* 2013 Mar;29(3):175-80. doi: 10.1185/03007995.2013.766164.
40. Wu JR, Moser DK, De Jong MJ, et al. Defining an evidence-based cut-point for medication adherence in heart failure. *Am Heart J.* 2009 Feb;157(2):285-91. doi: 10.1016/j.ahj.2008.10.001.
41. Lo-Ciganic WH, Donohue JM, Thorpe JM, et al. Using machine learning to examine medication adherence thresholds and risk of hospitalization. *Med Care.* 2015 Aug;53(8):720-8. doi: 10.1097/MLR.0000000000000394.
42. Govani SM, Nouredin M, Higgins PDR, et al. Defining an Optimal Adherence Threshold for Patients Taking Subcutaneous Anti-TNFs for Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2018 Feb;113(2):276-282. doi: 10.1038/ajg.2017.438.
43. PQA Adherence Measures. <https://www.pqaalliance.org/adherence-measures> (accessed October 13, 2024).



Пути снижения неопределённости клинической эффективности применения орфанных лекарственных препаратов

Омельяновский В. В.^{1,2}, Куцев С. И.³, Мухортова П. А.^{1,4}, Харитонов А. Г.^{1,4}, Слабикова А. А.^{1,2},
Игнатьева Н. В.⁴, Кингшотт А. А.^{1,2}, Тепцова Т. С.^{1,2}, Богданова В. О.^{1,2}

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация

Лекарственные препараты (ЛП) для лечения редких (орфанных) заболеваний характеризуются высокой неопределённостью в отношении их клинической эффективности. В большей степени это обусловлено малым количеством доступных и убедительных клинических исследований и данных по их эффективности. Цель данного обзора заключалась в описании основных проблем, связанных с характеристиками орфанных заболеваний, в т. ч. с характеристиками клинических исследований орфанных ЛП, непосредственно орфанных ЛП, этическими вопросами, а также предложений возможных путей решения данных проблем. В ходе обзора были найдены и описаны основные аспекты, влияющие на диагностику и лечение редких заболеваний, на разработку орфанных ЛП, качество их клинических исследований. Дополнительно были рассмотрены вопросы, касающиеся качества жизни пациентов. Кроме того, предложен ряд организационных и клинических решений по повышению прогнозируемости применения орфанных ЛП, позволяющих добиться большей определённости при их внедрении в практику.

Ключевые слова: проблемы орфанных препаратов; проблемы орфанных заболеваний; новые дизайны клинических исследований

Для цитирования: Омельяновский В. В., Куцев С. И., Мухортова П. А., Харитонов А. Г., Слабикова А. А., Игнатьева Н. В., Кингшотт А. А., Тепцова Т. С., Богданова В. О. Пути снижения неопределённости клинической эффективности применения орфанных лекарственных препаратов. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):82–96. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-82-96>. EDN: MQONEI.

Поступила: 12.10.2024. **В доработанном виде:** 15.11.2024. **Принята к печати:** 17.11.2024. **Опубликована:** 30.12.2024.

Approaches to reduce the uncertainty in the clinical efficacy of orphan drugs

Vitaliy V. Omelyanovskiy^{1,2}, Sergey I. Kutsev³, Polina A. Mukhortova^{1,4}, Anna G. Kharitonova^{1,4}, Alexandra A. Slabikova^{1,2},
Nelli V. Ignatyeva⁴, Anastasia A. Kingshott^{1,2}, Tatiana S. Teptsova^{1,2}, Valeria O. Bogdanova^{1,2}

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Medicinal products (MPs) for treating rare (orphan) diseases are characterized by high uncertainty regarding clinical efficacy. This uncertainty is primarily attributed to the limited number of available and completed clinical trials and inconclusive data on efficacy. The purpose of this review was to describe the main issues related to the characteristics of orphan diseases, including the characteristics of clinical trials of orphan MPs, the orphan medicines themselves, ethical issues, and suggestions for possible solutions to these problems. This review identified and described the main aspects affecting the diagnosis and treatment of rare diseases, development of orphan MPs, and quality of clinical trials. In addition, issues related to quality of life were considered.

Furthermore, some organizational and clinical solutions were suggested to reduce the uncertainty of the utilization of orphan MPs, allowing for greater clarity in their implementation in practice.

Keywords: orphan drug production; rare diseases; decision making

For citation: Omelyanovskiy VV, Kutsev SI, Mukhortova PA, Kharitonova AG, Slabikova AA, Ignatyeva NV, Kingshott AA, Teptsova TS, Bogdanova VO. Approaches to reduce the uncertainty in the clinical efficacy of orphan drugs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(4):82–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-82-96>. EDN: MQOHEI.

Received: 12.10.2024. **Revision received:** 15.11.2024. **Accepted:** 17.11.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

При общем понимании «орфанных» как относительно редко диагностируемых заболеваний не существует единых стандартов к определению данного термина. Изначально данный термин был применён в США в 1982 г. для описания ситуации отсутствия интереса в разработке лекарственных препаратов (ЛП) для лечения заболеваний с небольшим числом пациентов [1]. В Российской Федерации (РФ) орфанным считается заболевание с распространённостью не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения, в Европейском Союзе — 1 на 2 тысячи человек, в некоторых странах заявлено суммарное коли-

чество случаев заболевания в стране: в Соединённых штатах Америки — не более 200 тысяч случаев, в Японии — не более 50 тысяч случаев [2–5].

В РФ обеспечение пациентов орфанными ЛП финансируется из различных источников. Так, в январе 2021 года Указом Президента РФ был учреждён Фонд поддержки детей с тяжёлыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра», который на данный момент обеспечивает необходимыми ЛП и медицинскими технологиями детей с тяжёлыми жизнеугрожающими, в том числе редкими, заболеваниями [6]. Часть орфанных заболеваний входят в программу высокочувствительных нозологий

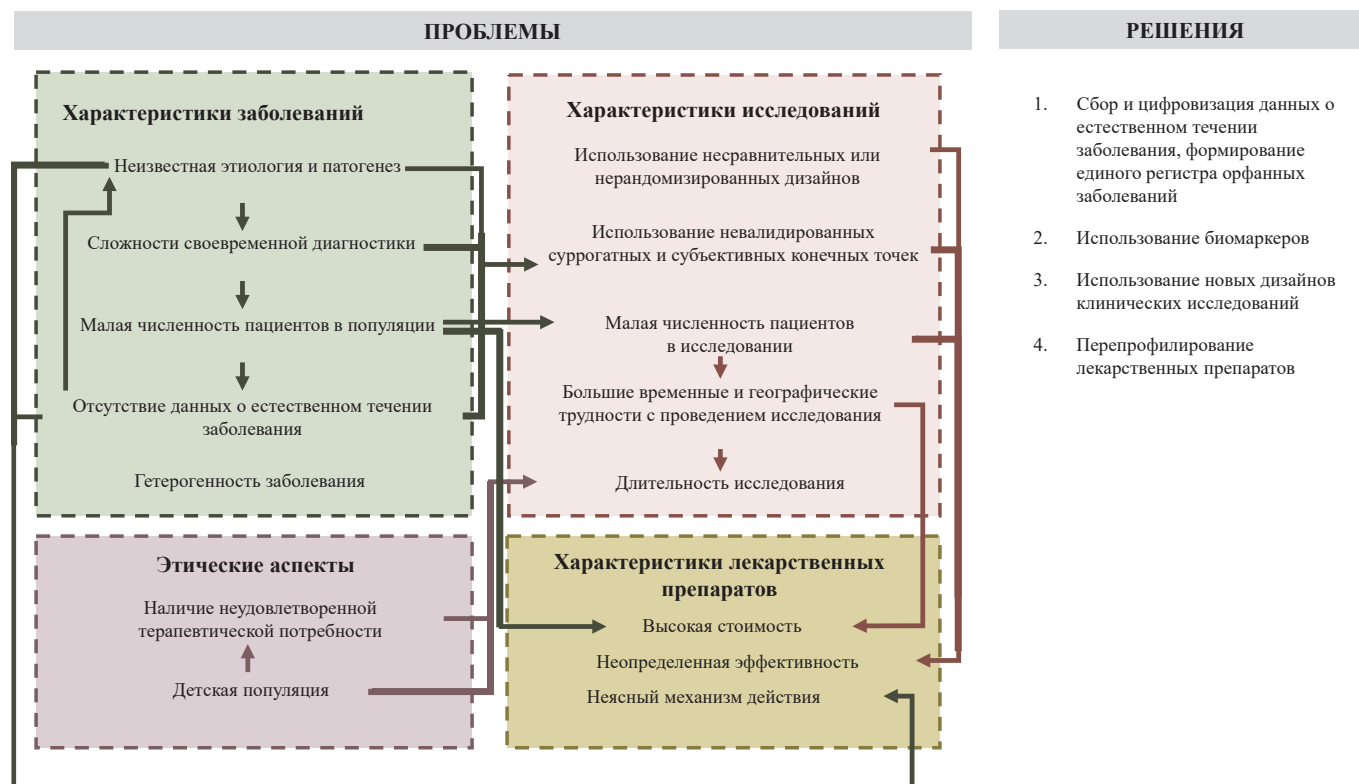


Рис. Характеристики орфанных заболеваний, клинических исследований и лекарственных препаратов, а также методы устранения неопределённости в отношении их эффективности

Fig. Characteristics of orphan diseases, clinical trials and drugs, and methods for addressing uncertainty about their effectiveness

(14 ВЗН), дети с данными нозологиями обеспечиваются препаратами за счёт федерального бюджета через Фонд «Круг добра», взрослые пациенты — за счёт средств федерального бюджета посредством программы 14 ВЗН. Кроме того, пациенты, страдающие заболеваниями, включёнными в «Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности», обеспечиваются необходимыми ЛП за счёт средств субъектов РФ по 17 нозологиям [2]. Также возможно обеспечение пациентов орфанными ЛП и в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования (ОМС) и в рамках перечня высокотехнологичной медицинской помощи, не включённой в базовую программу ОМС [7].

Держатели бюджета как в РФ, так и за рубежом сталкиваются со схожими проблемами в отношении редких заболеваний. Основной проблемой является неопределённость, прежде всего связанная с результатом лечения, обусловленная малым количеством доступных убедительных данных об эффективности и безопасности лечения.

Ниже представлены основные проблемы, связанные с редкими заболеваниями, проведением клинических исследований орфанных ЛП, этических аспектов их применения, а также возможные варианты их решения (см. рис.).

Все основные факторы, определяющие сложности, связанные с орфанными заболеваниями и ЛП, сгруппированы с учётом сферы их возникновения, стрелками обозначены взаимосвязи между различными факторами. Ввиду того, что все рассмотренные факторы оказывают комплексное воздействие на количество и качество данных о клинической эффективности орфанных ЛП и их стоимости, нами был предложен ряд решений, направленных на снижение степени неопределённости клинической эффективности орфанных ЛП.

Характеристики орфанных заболеваний и лекарственных препаратов, ограничивающие получение доказательств клинической эффективности / Characteristics of orphan diseases and drugs that limit evidence of clinical efficacy

А) Характеристики заболеваний

1. Отсутствие данных об этиологии и патогенезе заболеваний

Благодаря научному прогрессу, развитию геномной и персонализированной медицины и внедрению регуляторных мер поддержки орфанных ЛП, число открытых орфанных заболеваний стремительно

увеличивается. Так, в 2020 г. на основании алгоритмического объединения информации из основных источников знаний о редких заболеваниях, было выделено в общей сложности 10 393 редких заболевания [8]. База данных OMIM ежегодно добавляет около 260 новых записей о генетических причинах орфанных заболеваний, база данных Orphanet — около 280 записей (с генетическими мутациями ассоциировано более 70% орфанных заболеваний) [9, 10]. Однако, для более половины выявленных орфанных заболеваний генетические причины возникновения в настоящий момент остаются неизвестными [11]. Так, например, отсутствует единая теория о причинах возникновения бокового амиотрофического склероза [12], идиопатической лёгочной артериальной гипертензии [13] и многих других орфанных заболеваний.

Отсутствие информации об этиологии и патогенезе заболевания не только ограничивает разработку и создание новых молекул с этиопатогенетическим механизмом действия, но и препятствует сбору доказательной базы эффективности и безопасности ЛП в связи с низким уровнем диагностики и крайне маленьким размером популяции пациентов. Не имея достаточной информации о воздействии ЛП на организм, исследования эффективности указанных ЛП ограничиваются использованием невалидированных суррогатных и/или субъективных конечных точек (более подробно данная проблема описана в разделе «Использование невалидированных и субъективных конечных точек в рамках клинических исследований орфанных ЛП»).

Устранить эти пробелы в доказательной базе возможно только при тщательном и своевременном исследовании патологических изменений, способствующих развитию орфанных заболеваний. Для оптимизации поиска на данном этапе может быть внедрено использование алгоритмов машинного обучения, что может помочь не только идентифицировать потенциальные мишени для разработки ЛП, но и оптимизировать разработку новых ЛП для выявленных мишеней [14, 15]. Кроме того, выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе заболеваний, может способствовать выявлению групп заболеваний с объединёнными молекулярными этиологиями (англ. shared molecular etiologies), например, групп заболеваний, вызванных мутацией в одном гене, заболеваний, вызванных однотипными нарушениями различных генов или заболеваний, вызванных мутациями в разных генах, но затрагивающих единый молекулярный путь [16]. В таком случае разрабатываемые ЛП можно будет таргетировать

сразу на несколько заболеваний, проводя, например, корзинные исследования клинической эффективности одной молекулы у пациентов с различными симптомами.

2. Затруднения своевременной диагностики орфанных заболеваний

Отсутствие информации об этиологии и патогенезе орфанных заболеваний препятствует своевременной диагностике данных заболеваний. Согласно обзору *Adachi T et al.*, 2023 [17], каждому четвёртому пациенту с орфанным заболеванием в Европейском регионе для постановки диагноза требуется от 5 до 30 лет, в Канаде каждому пятому пациенту требуется до 14 лет, в США пациенту, в среднем, необходимо взаимодействовать с системой здравоохранения 17 раз, в Колумбии — минимум 8 раз. Причинами данной задержки в диагностике, помимо недостатка информации о заболевании, могут быть: недостаточная коммуникация между специалистами, фрагментарность симптомов и гетерогенность заболевания, из-за которого врачи разных специальностей, наблюдающие пациента, не могут корректно диагностировать заболевание.

Общепринятыми методами совершенствования оказания медицинской помощи и улучшения маршрутизации пациентов является разработка клинических рекомендаций и стандартов [18], внедрение дополнительного образования медицинских специалистов [19], создание референтных центров по диагностике и лечению орфанных заболеваний [20]. Помимо данных мер, для оптимизации диагностики пациентов также могут использоваться программы на основе алгоритмов машинного обучения и искусственного интеллекта. В отличие от «традиционных» диагностических исследований, например, секвенирования нового поколения (*англ.* next generation sequencing) [21], такие методы позволяют при относительно небольших затратах быстро сфокусировать внимание клинического специалиста на нескольких нозологиях и в дальнейшем использовать генетические исследования в качестве подтверждающих, а не скрининговых анализов. Например, кодировщик изображений GestaltMatcher способен сопоставлять портрет определённого пациента с другими пациентами с тем же молекулярным диагнозом [22], сайты-поисковики, такие как <https://findzebra.com/>¹ и <https://omim.org/>, помогают на основании симпто-

мов и истории (анамнеза) болезни находить информацию о редком заболевании, носителем которого может быть пациент. Такие программы, основанные на алгоритмах поиска и/или искусственном интеллекте, могут способствовать первичному выявлению пациентов и их последующему включению в регистры и клинические исследования, что особенно важно для ультраредких заболеваний, диагностика которых на данный момент затруднена.

3. Малая численность пациентов с орфанными заболеваниями в популяции

Низкая распространённость орфанных заболеваний и проблемы их диагностики приводят к тому, что количество пациентов, страдающих данными заболеваниями, ошибочно считается незначительным для глобальной системы здравоохранения. В то же время, несмотря на ограниченное количество пациентов с отдельным орфанным заболеванием, ввиду большого количества орфанных заболеваний в целом, их кумулятивная распространённость уже сегодня представляется существенной. Так, на основании доступной информации в базе данных Orphanet доля пациентов с такими заболеваниями составляет около 3,5–5,9% от глобального населения [10], что сопоставимо с распространённостью ишемической болезни сердца у взрослого населения старше 18 лет [23]. Эту проблему усиливают большая длительность процесса постановки диагноза, необходимость дорогостоящих методов диагностики, лечения, а также необходимость междисциплинарного подхода и высокие требования к обучению врачей ввиду высокой гетерогенности клинической картины орфанных заболеваний. Кроме того, определённую роль играют различия в определении орфанных заболеваний в разных государствах и наднациональных организациях.

4. Отсутствие данных о естественном течении орфанных заболеваний

Малая численность пациентов и сложности с корректной диагностикой орфанных заболеваний приводят к недостатку данных о естественном течении заболевания, в то время как данная информация необходима для разработки и проведения клинических исследований достаточной длительности и с клинически значимыми конечными точками. Чем больше доступно информации о том, как протекает редкое заболевание, тем легче оценить действие некоторых разрабатываемых методов лечения и определить,

¹ Название образовано от поговорки «When you hear hoofbeats, think of horses not zebras» — «Когда Вы слышите звук копыт, думайте о лошадях, а не о зебре», означающей, что большинство симптомов являются проявлениями типичных заболеваний. Лошадям, при этом, противопоставляются зебры — пациенты с орфанными заболеваниями, с необычной клинической картиной, которые часто остаются не диагностированными.

изменяет ли конкретное лечение течение болезни, влияет ли оно на продолжительность или качество жизни пациентов [24]. Кроме того, необходимо отделять воздействие вмешательства от особенностей течения самого заболевания [25].

Отсутствие данных о естественном течении заболевания и надёжной доказательной базы ЛП может стать препятствием на этапе пострегистрационной оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) и включения в систему возмещения. Так, согласно анализу, проведённому бельгийской комиссией по принятию решений о возмещении лекарственных средств при Национальном институте страхования (*англ.* Commission for Reimbursement of Medicines, проводит оценку досье на возмещение ЛП), заместительная ферментная терапия с использованием аглукозидазы при болезни Помпе оказалась эффективной при детской форме заболевания, однако доказательная база при «поздней» форме была признана недостаточной [26]. При этом при наличии более полных данных о естественном течении заболевания, возможно было бы более точно ответить на вопрос о добавленной терапевтической ценности ферментной терапии. Именно это создаёт барьеры для внедрения новых орфанных ЛП и определяет необходимость разработки новых подходов ОТЗ именно для орфанных заболеваний.

5. Гетерогенность заболеваний

Даже при условии выявления достаточного количества пациентов и длительного периода наблюдения результаты исследований могут не достигнуть статистической мощности из-за гетерогенности заболевания — наличия внутри одного заболевания фенотипов, имеющих различные клинические проявления. Так, например, выделяют 9 типов мукополисахаридоза [27], каждый из которых характеризуется дефицитом синтеза определённого фермента, связанного с метаболизмом гликозаминогликанов.

В результате, с одной стороны, исследователям в области орфанных заболеваний необходимо набрать большую выборку пациентов с редкими заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину, а с другой — высокая детализация исследуемой популяции (например, включение пациентов только с определённым опытом предыдущей терапии) ограничит число включённых пациентов, что снизит статистическую мощность исследования [28]. Более того, вариабельность пациентов внутри групп (например, вариабельность исходных характеристик пациентов) будет приводить к большим значениям дисперсии, чем в классических исследованиях, проводимых на множестве пациентов. Решением данной

проблемы может быть использование «новых» дизайнов клинических исследований (см. ниже п. «Использование новых дизайнов клинических исследований»), а также проведение последующих субанализов, рассматривающих более узкую популяцию.

Б) Характеристики клинических исследований орфанных ЛП

1. Использование несравнительных или нерандомизированных дизайнов клинических исследований орфанных ЛП

Определение дизайна клинического исследования — один из основных вопросов, поднимающихся при разработке ЛП. Планирование исследований орфанных ЛП представляется особенно сложным уже на самом первом этапе — наборе пациентов, что связано с ограниченным количеством больных, часто недостаточным для традиционных методов статистической обработки, а также невозможностью формирования контрольных групп и применения препаратов сравнения (так называемых «активных компараторов»). В связи с этим среди исследований орфанных ЛП чаще встречаются открытые нерандомизированные исследования с небольшим количеством участников, в которых отсутствует активный компаратор или используется несравнительный дизайн [29, 30]. Кроме того, распространёнными являются исследования I и II фазы, требующие включения меньшего количества пациентов [29, 31], что может быть связано с большим процентом «неуспешных» клинических исследований среди орфанных ЛП.

2. Использование невалидированных суррогатных и субъективных конечных точек в рамках клинических исследований орфанных ЛП

Отсутствие данных об этиологии, патогенезе и естественном течении редких заболеваний обуславливают частое использование суррогатных (промежуточных) исходов для определения эффективности проводимого лечения. Часто это может быть связано с относительно коротким периодом наблюдения, не позволяющим полноценно оценить конечные исходы новой терапии. Сложность использования суррогатных исходов, отражающих динамику патофизиологических процессов, в большей мере сопряжена с риском отсутствия прямой связи с конечными клинически значимыми исходами. Невалидированные суррогатные точки могут лишь с «определённой вероятностью» устанавливать объективность изменений в клинической картине заболевания, что увеличивает риск некорректной интерпретации полученных результатов [32]. Поэтому применение суррогатных конечных точек связано с необходимостью

валидации, то есть предоставления доказательств о влиянии на «конечный» исход [33]. Однако, при оценке заключений о возмещении, рассмотренных Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (*англ.* National Institute for Health and Care Excellence, NICE), и заключений для тех же технологий и показаний, представленных в ОТЗ-агентствах других стран, данные, подтверждающие связь суррогатной точки с конечным исходом, были чётко определены менее, чем в половине случаев [34].

Также в исследованиях орфанных ЛП используются субъективные исходы (шкалы и опросники), что, с одной стороны, позволяет более комплексно оценить влияние ЛП на состояние пациента, с другой — имеет ряд ограничений, связанных с возможным смещением, возникающим при оценке состояния пациента, в т. ч. возникающего из-за отсутствия учёта специфичности проявлений большинства конкретных редких заболеваний, а также небольшого количества пациентов с различными клиническими проявлениями одного заболевания [35, 36]. Исходы, сообщаемые пациентами, также, как и исходы, сообщаемые лицами, осуществляющими уход (*англ.* observer-reported outcomes), и исходы, сообщаемые медицинскими работниками (*англ.* clinician-reported outcomes), могут быть использованы в качестве дополнительной меры оценки влияния лечения на повседневную жизнь пациента. Однако в ряде случаев при лечении орфанных заболеваний при невозможности использования объективных критериев оценки эффективности ЛП применение данных исходов в качестве основных может считаться оправданным. Так, например, при оценке клинической эффективности трофинетида для лечения синдрома Ретта, основными симптомами которого являются нарушения вербальной коммуникации и ограничения невербальных навыков, в качестве критериев эффективности были использованы исключительно субъективные опросники и шкалы (в том числе созданная специально для оценки нарушений при синдроме Ретта) [37–39]. При регистрации трофинетида было отмечено, что механизм действия препарата при синдроме Ретта остаётся неизвестным, вследствие чего использование субъективных методов позволило дать расширенное понимание степени влияния препарата на качество жизни пациента и лиц, осуществляющих уход [40].

3. Малая численность пациентов в клинических исследованиях орфанных ЛП

Как было описано ранее, низкая распространённость орфанных заболеваний объясняет достаточно

малую численность пациентов, страдающих данными заболеваниями. Исследования новых методов лечения орфанных заболеваний могут быть затруднены, прежде всего, ограниченным количеством пациентов, способных принять участие в том или ином исследовании. Так, в 2015 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ.* Food and Drug Administration; FDA) одобрило использование уридина триацетата для лечения наследственной оротической ацидурии на основании клинического исследования, в которое было включено 4 пациента [41], что, на данный момент является наиболее редким заболеванием, для которого есть зарегистрированные опции терапии [42].

4. Временные и географические трудности с проведением клинических исследований орфанных ЛП

Следующим ограничением клинических исследований редких заболеваний является сложность включения пациентов в исследование, обусловленная недостаточной численностью пациентов в популяции и их значительным разбросом (в виде единичных случаев заболевания) по миру.

В публикации *Anzelewicz S et al*, 2017 г. [43] авторами отмечается ряд опасений, некоторые из которых связаны с тенденцией к глобализации клинических исследований. Например, значительный географический разброс пациентов может замедлить процесс включения пациентов в исследование, а различия в принципах организации медицинской помощи — ограничить условия проведения клинического исследования и увеличить риск получения неточных данных пациентов при проведении клинических исследований «надстранового» уровня.

Географическая удалённость имеет важное значение как в контексте непосредственной физической удалённости от центра проведения клинического исследования, так и ввиду отсутствия специалистов, имеющих опыт ведения таких заболеваний. В случае проживания на значительном расстоянии от центра, для маломобильных и/или пациентов с тяжёлым течением орфанного заболевания частые поездки будут составлять серьёзные трудности, приводя к сокращению частоты посещения осмотров и других диагностических процедур, нарушению методологии сбора данных, и, в конечном итоге, искажению полученных результатов при их оценке. Возможным способом устранения этих препятствий к сбору данных может стать использование цифровых технологий и методов дистанционного мониторинга, которые, помимо расширения географии включения пациентов, позволяют измерять исходы, которые раньше

было невозможно зафиксировать (например, ввиду необходимости длительного наблюдения), и улучшить наблюдение за пациентами [44, 45].

5. Длительность клинических исследований орфанных ЛП

В контексте длительности проведения исследования могут рассматриваться следующие аспекты. Во-первых, для проведения клинического исследования орфанного ЛП требуется значительно большее время, чем для других ЛП [31]. Эта потребность в основном объясняется описанными выше сложностями включения достаточного количества пациентов, а также широкой географической разбросанностью.

При этом, несмотря на большую длительность проведения исследования, период непосредственно приёма ЛП может быть очень коротким, и среди пациентов это вызывает некоторые опасения в отношении достаточности приёма терапии для проявления клинического эффекта [46]. Так, во время проведения клинического исследования по оценке эффективности терапии эмапалумаба — ЛП, применяемого у пациентов с первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом — длительность клинического исследования составила 4 года, в то время как непосредственно приём ЛП осуществлялся, в основном, в течение 8 недель [47, 48].

В) Этические аспекты клинических исследований орфанных препаратов

Сегодня почти 70% орфанных заболеваний манифестируют в детском возрасте [49], при этом нехватка педиатров, участвующих в проведении клинических исследований, сказывается на количестве должного внимания, необходимого для каждого ребёнка, участвующего в исследовании [50]. Так, некоторые исследователи отмечают, что помимо согласия лиц, несущих юридическую ответственность, перед проведением любых манипуляций в рамках клинического исследования необходимо получить согласие несовершеннолетнего в соответствии с его способностями, уважая его желания [51]. Этот фактор усиливается отсутствием достаточного количества педиатров, имеющих опыт в проведении клинических исследований, так как хорошо известно, что именно в педиатрии по сравнению со «взрослой медициной» количество клинических исследований существенно меньше.

Существуют и проблемы с получением согласия на участие в исследовании как со стороны официальных опекунов детей, так и со стороны профессионального сообщества, особенно в случае возможности рандомизации ребёнка с редким заболеванием

в плацебо-группу [50]. Кроме того, в некоторых странах, например, в Германии, плацебо-контролируемые клинические исследования с участием несовершеннолетних не допускаются, поскольку требуется, чтобы исследуемый ЛП был показан для лечения симптомов заболевания ребёнка, спасения его жизни, восстановления здоровья или облегчения страданий [52].

Все этические аспекты, касающиеся проведения клинических исследований, в том числе орфанных ЛП, контролируются этическими комитетами. Так, Этический комитет Министерства здравоохранения выносит заключения об этической обоснованности либо необоснованности применения методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации [53], в то время как на базе каждой организации, которая участвует в проведении клинических исследований, создаются также локальные этические комитеты, которые отвечают за защиту прав субъектов исследования и их безопасности при осуществлении научно-исследовательской или медицинской деятельности.

Г) Решения, направленные на устранение неопределённости в отношении эффективности орфанных ЛП

1. Сбор данных о естественном течении заболевания

Одним из наиболее комплексных решений по устранению неопределённости в отношении орфанных заболеваний и ЛП, предназначенных для их лечения, является сбор данных естественного течения заболевания. Для орфанных заболеваний такие данные играют важную роль в определении целевой популяции пациентов, текущей практики терапии, распространённости заболевания, оценке клинических исходов и биомаркеров, предикторов прогрессирования заболевания [54, 55]. Более того, сбор и агрегация медицинских данных о пациентах, реализованные в виде информационных систем, позволяют автоматически выявлять пациентов с орфанными заболеваниями и формировать из них отдельный набор данных [56].

При наличии качественных данных о естественном течении заболевания, в дальнейшем на их основе возможно будет сформировать группу внешнего контроля для разработанного ЛП. Так, в 2017 году церлипоназа альфа, показанная для лечения позднего детского нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, получила одобрение регулирующих органов на основании результатов нерандомизиро-

ванного исследования, в котором 22 пациента, получавшие терапию ЛП после появления симптомов заболевания, сравнивались с внешним контролем из 42 пациентов, не получавших лечения (группа естественного течения заболевания). 21 апреля 2017 г. препарат получил положительное заключение Комитета по лекарственным средствам для человека (*англ.* Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (*англ.* European Medicines Agency; EMA), а 27 апреля 2017 г. был одобрен в США [57].

Помимо этого, хорошо спланированное исследование естественного течения заболевания помогает выявить пациентов для будущих интервенционных исследований, ускоряя последующий набор за счёт предварительной идентификации лиц, заинтересованных в получении исследуемого продукта, наличия контактов с центрами и врачами, наблюдающими пациентов с данным заболеванием [55].

2. Использование валидированных биомаркеров

Для объективизации оценки ответа на исследуемую терапию в качестве суррогатного исхода возможно использование характерных для заболевания биомаркеров [58]. Биомаркер — специфичный индикатор, который может быть объективно измерен и оценен при нормальных биологических или патологических процессах или в качестве фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство [59]. Использование данных маркеров может быть полезно при определении необходимой терапевтической дозы или при оценке потенциальных клинически значимых конечных точек на ранней стадии разработки ЛП.

Ярким примером использования биомаркеров в клиническом исследовании орфанных ЛП является зарегистрированный в США деландистроген моксепарвовек — первый ЛП генной терапии для лечения детей в возрасте от 4 лет с миодистрофией Дюшенна [60]. Решение об одобрении было принято на основании предоставленных заявителем данных об увеличении экспрессии белка миодистрофина (суррогатный исход) несмотря на то, что по основному клиническому исходу — улучшение двигательных функций — не было выявлено клинических преимуществ. В данной ситуации регулятором было отмечено, что, с высокой долей вероятности, результаты по данному суррогатному исходу могут предсказывать клиническую эффективность зарегистрированного ЛП [60].

Эффективность исследуемой терапии также может оцениваться посредством измерения метаболитов, преобразующихся в ходе патофизиологиче-

ских процессов и отражающих активность течения конкретных заболеваний. Так, в рандомизированном контролируемом испытании (РКИ) рекомбинантной L-аспарагиназы по сравнению с нативной L-аспарагиназой у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) оценка эффективности проводилась по множеству критериев, основным из которых в контексте определения активности заболевания методом измерения преобразования метаболитов является доля пациентов, достигших снижения уровня аспарагина в сыворотке крови [61]. Аспарагин — основная аминокислота, участвующая в формировании и росте опухолевых клеток при ОЛЛ, однако под действием ЛП L-аспарагиназы происходит разрушение аспарагина, его истощение в сыворотке крови и снижение количества бластов [62]. При этом с учётом вышеописанных особенностей орфанных заболеваний (в т. ч. недостатка данных об этиологии, патогенезе и гетерогенности заболевания), применение метода измерения уровня метаболитов для оценки эффективности ЛП может быть ограничено [63].

3. Использование новых дизайнов клинических исследований

В случаях, когда использование традиционных дизайнов клинических исследований невозможно или существенно ограничено (невозможно использование плацебо, нет группы сравнения), решением может стать использование адаптивных дизайнов. Адаптивные дизайны клинических исследований предполагают возможность изменения определённых параметров на основании промежуточных результатов, накапливаемых в ходе исследования, в соответствии с заранее установленными правилами [64]. Помимо адаптивных методов существуют различные менее распространённые виды дизайна (например, N-из-1, дизайн с рандомизированной плацебо-фазой (*англ.* randomised placebo phase)), которые позволяют максимизировать число пациентов, получающих более эффективное лечение, при относительно малых выборках. Примеры дизайнов клинических исследований, которые могут быть использованы для оценки эффективности орфанных ЛП, приведены в таблице.

Таким образом, применение описанных дизайнов клинических исследований, хотя и сопряжено с необходимостью более тщательного планирования клинических исследований из-за повышенного риска возникновения систематических ошибок, в то же время позволяет получить данные об эффективности лечения в короткие сроки при ограниченном количестве участников.

Примеры дизайнов клинических исследований для орфанных лекарственных препаратов

Таблица

Table

Examples of clinical trial designs for orphan drugs

Название дизайна	Описание дизайна	Преимущества	Недостатки
Дизайн с адаптивной подгрупповой последовательностью (англ. Adaptive group sequential)	Дизайн, при котором существует несколько групповых последовательных исследований с одним или несколькими промежуточными анализами и заранее определёнными критериями прекращения исследования [65]	— сокращение ожидаемого размера выборки и продолжительности клинических исследований	— существует вероятность необоснованной ранней остановки исследования — выполнение множества статистических тестов без соответствующих поправок может увеличить вероятность возникновения ошибки I рода
Дизайн с одновременным проведением II и III фазы исследования (англ. Seamless Phase II/III)	Дизайн, при котором выбор наиболее эффективного варианта терапии и/или дозы и сравнительная оценка эффективности с контролем происходит в рамках одного и того же исследования [66]. Данные об исходах обобщаются из двух фаз исследования [67]	— уменьшение времени на проведение исследования — сокращение организационных затрат на организацию исследования	— выбор наиболее эффективной опции терапии на первом этапе может быть основан только на краткосрочных исходах — между первым и вторым этапом необходима пауза для обработки результатов
Дизайн с пересмотром объёма выборки (англ. sample size re-estimation)	Дизайн, при котором предполагается увеличение (очень редко — уменьшение) размера выборки на основании промежуточных результатов исследования [68]	— повышение вероятности получения статистически значимых результатов	— при включении большего количества пациентов возникает риск подвергнуть большее количество пациентов, чем необходимо, потенциально некачественному лечению — необходимы дополнительные логистические и организационные мероприятия для повторного набора пациентов
N-из-1 (англ. N-of-1)	Дизайн, при котором единственный пациент, включённый в исследование, получает несколько последовательных видов лечения [69]	— могут быть проведены врачом в рамках рутинной практики — особенности дизайна исследования могут быть подстроены под конкретного пациента	— ограниченная внешняя валидность — не могут быть применены к острым состояниям, необходимо, чтобы заболевание оставалось относительно постоянным в течение всего периода исследования
Дизайн с рандомизированной плацебо-фазой (англ. Randomised placebo phase)	Дизайн, при котором после фиксированной по длительности фазы плацебо все пациенты переходят на активный ЛП без нарушения ослепления [70, 71]	— все пациенты гарантированно получают активный ЛП	— сложность определения длительности периода плацебо и исследования в целом, необходимого для выявления эффективности ЛП — применим в большей степени для высокоэффективных ЛП, которые приводят к достижению положительного ответа в течение короткого промежутка времени

Название дизайна	Описание дизайна	Преимущества	Недостатки
Дизайн исследования с отсроченным стартом (англ. Delayed start design)	Дизайн, при котором одна группа, ранее принимавшая плацебо, отсрочено будет получать исследуемый ЛП [72, 73]	— сокращение длительности терапии препаратом плацебо	— используется для ЛП, обладающих медленным клиническим эффектом, развивающимся в течение времени — меньшее время терапии плацебо снизит разницу в эффектах между группами и потребует увеличения выборки
Дизайн с рандомизацией после исключения (англ. Randomised withdrawal)	Дизайн, при котором дальнейшая терапия (включая приём плацебо) проводится только тем пациентам, которые продемонстрировали ответ на лечение [73, 74]	— оценка эффективности и оптимальной длительности терапии для конкретного пациента, ответившего на лечение	— этические сложности обоснования исключения из исследования — сложность определения критериев сохранения заболевания, поскольку до рандомизации всем пациентам назначается активный ЛП

4. Перепрофилирование ЛП

Решением проблемы ограничения разработки и создания новых молекул с этиопатогенетическим механизмом действия из-за отсутствия информации об этиологии и патогенезе заболевания может являться перепрофилирование существующих ЛП, что уже отлично работает в индустрии орфанных ЛП. Также перепрофилирование может сократить время разработки и клинических исследований, что позволит быстрее закрыть неудовлетворённые медицинские потребности. Те ЛП, которые не были одобрены по причине недостаточной эффективности по одному показанию, а также ЛП, уже применяющиеся при других нозологиях, при достижении необходимого соотношения пользы и риска могут быть перепрофилированы для лечения других заболеваний [75]. Примерами таких ЛП, одобренными FDA, являются целекоксиб (орфанное показание: семейный аденоматозный полипоз), силденафил и илопрост (лёгочная гипертензия), эверолимус (туберозный склероз), талидомид (множественная миелома) и другие [76, 77].

Заключение / Conclusion

Обеспечение пациентов с орфанными заболеваниями качественной медицинской помощью представляет собой одну из сложнейших задач, стоящих перед системой здравоохранения. Подходы к организации помощи данным пациентам требуют одновременно учитывать целый спектр ограничений — начиная от особенностей самих заболеваний, трудностей проведения клинических исследований, низкого качества данных об эффективности и безопасности возможной терапии, заканчивая социальными медицинскими и этическими аспектами принятия решений.

Описанные в рамках данной статьи ограничения разработки и экспертизы орфанных заболеваний обуславливают высокий уровень неопределённости, стоящий перед всеми участниками этого процесса — индустрией, регуляторами, плательщиком и врачом. Предложенные организационные и клинические подходы направлены на снижение неопределённости при внедрении орфанных технологий в систему здравоохранения, при этом для их имплементации необходимы дальнейшие скоординированные действия со стороны исследовательского, медицинского и пациентского сообществ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Участие авторов

Омельяновский В. В. — определение концепции публикации, редактирование текста; Куцев С. И. — редактирование текста; Мухортova П. А. — обзор публикаций по теме статьи (проблемы клинических исследований орфанных ЛП и их решения), написание соответствующих разделов текста, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Харитоновa А. Г. — обзор публикаций по теме статьи (этические проблемы и их решения), написание соответствующих разделов текста, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Слабикова А. А. — обзор публикаций по теме статьи (проблемы орфанных заболеваний и их решения), написание соответствующих разделов текста, редактирование текста; Игнатьева Н. В. — редактирование текста; Кингшотт А. А. — составление резюме, редактирование текста; Тепцова Т. С. — составление заключения, редактирование текста; Богданова В. О. — редактирование текста.

Финансирование

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухортova Полина Алексеевна — главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: Muhortova@rosmedex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>

Омельяновский Виталий Владимирович — д. м. н., профессор; генеральный директор ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; зав. кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: vvo@rosmedex.ru

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

РИНЦ SPIN-код: 1776–4270

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

e-mail: kutsev@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

РИНЦ SPIN-код: 5544–8742

Authors' participation

Omelyanovsky VV — definition of the publication concept, text editing; Kutsev SI — text editing; Mukhortova PA — review of publications on the topic of the article (problems of clinical trials of orphan drugs and their solutions), writing the relevant sections of the text, text editing, preparing the manuscript for publication; Kharitonova AG — review of publications on the topic of the article (financial and ethical problems and their solutions), writing the relevant sections of the text, text editing, preparing the manuscript for publication; Slabikova AA — review of publications on the topic of the article (problems of orphan diseases and their solutions), writing the relevant sections of the text, text editing; Ignatyeva NV — text editing; Kingshott AA — writing a summary, editing the text; Teptsova TS — writing a conclusion, editing the text; Bogdanova VO — text editing.

Funding

The search and analytical work were carried out using the personal funds of the authors' team.

ABOUT THE AUTHORS

Polina A. Mukhortova — Chief Specialist of the Department of methodological support of health technology assessment, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of Russia; Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: Muhortova@rosmedex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

Vitaliy V. Omelyanovskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director General of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of healthcare organization and public health with a course of health technology assessment, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: vvo@rosmedex.ru

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

RSCI SPIN code: 1776–4270

Sergey I. Kutsev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

e-mail: kutsev@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

RSCI SPIN code: 5544–8742

Харитоновна Анна Геннадиевна — ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава РФ; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

e-mail: Subbotina@rosmedex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-6357>

Слабикова Александра Алексеевна — ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: Slabikova@rosmedex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7817-5180>

Игнатьева Нелли Валентиновна — к. фарм. н., доцент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

e-mail: nelli.v.ignatieva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0786-9174>

РИНЦ SPIN-код: 3205–2762

Кингшотт Анастасия Александровна — начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

e-mail: Pochuprina@rosmedex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3686-7306>

РИНЦ SPIN-код: 5064–8688

Тепцова Татьяна Сергеевна — зам. начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Москва, Российская Федерация

e-mail: Teptsova@rosmedex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5312-1007>

РИНЦ SPIN-код: 7339–6932

Anna G. Kharitonova — Leading specialist of the Department of methodological support of health technology assessment, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of Russia; Sechenov University, Moscow, Russian Federation

e-mail: Subbotina@rosmedex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-6357>

Alexandra A. Slabikova — Leading specialist of the Department of methodological support of health technology assessment, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russian Federation

e-mail: Slabikova@rosmedex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7817-5180>

Nelli V. Ignatyeva — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

e-mail: nelli.v.ignatieva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0786-9174>

RSCI SPIN code: 3205–2762

Anastasia A. Kingshott — Head of the Department of methodological support of health technology assessment, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of Russia; assistant of the Department of healthcare organization and public health with a course of health technology assessment, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

e-mail: Pochuprina@rosmedex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3686-7306>

RSCI SPIN code: 5064–8688

Tatiana S. Teptsova — Deputy Head of the Department of methodological support of health technology assessment, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of Russia; assistant of the Department of healthcare organization and public health with a course of health technology assessment, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

e-mail: Teptsova@rosmedex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5312-1007>

RSCI SPIN code: 7339–6932

Богданова Валерия Олеговна — К. м. н., главный специалист отдела организационно-методического обеспечения поддержки деятельности национальных медицинских исследовательских центров ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: valeriya.bar@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7762-7854>

РИНЦ SPIN-код: 9620–1989

Valeria O. Bogdanova — Cand. Sci. (Med.), chief specialist of the Department of organizational and methodological support of national medical research centers, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of Russia; associate professor of the Department of healthcare organization and public health with a course of health technology assessment, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

e-mail: valeriya.bar@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7762-7854>

RSCI SPIN code: 9620–1989

Список литературы / References

1. How Orphan Drugs Came to Be Called “Orphan” [Электронный ресурс] // FDA Law Blog. URL: <https://www.thefdalawblog.com/2015/02/how-orphan-drugs-came-to-be-called-orphan/> (Дата обращения: 28.09.2023).
2. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”. [Federal Law of Russian Federation of 21 November 2011 №323-FZ. “Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii”. (In Russ).] Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. Ссылка активна на 18.03.2024.
3. Rare diseases [Электронный ресурс]. URL: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en (Дата обращения: 04.09.2023).
4. Rare Diseases at FDA [Электронный ресурс] // FDA, 2022. URL: <https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda> (Дата обращения: 04.09.2023).
5. Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System [Электронный ресурс]. URL: https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html (Дата обращения: 03.06.2024).
6. Указ Президента РФ от 05.01.2021 № 16 “О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, “Круг добра”. [Decree of the President of Russian Federation of 05 January 2021 №16. “O sozdanii Fonda podderzhki detej s tyazhelymi zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi zabolovaniyami, v tom chisle redkimi (orfannymi) zabolovaniyami, “Krug dobra”. (In Russ).] Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101060001>. Ссылка активна на 18.03.2024.
7. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2023 г. № 2353 “О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов”. [Resolution of the Government of Russian Federation of 28 December 2023 №2353. “O Programme gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2024 god i na planovyy period 2025 i 2026 godov”. (In Russ).] Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/vB0TvgWlcYbdAUFJome-nUk3B0sjTuLA8.pdf>. Ссылка активна на 18.03.2024.
8. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(2):77–78. doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00180-y>.
9. Boycott KM, Rath A, Chong JX, et al. International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *Am J Hum Genet.* 2017;100(5):695–705. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.003>.
10. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database: 2. *Eur J Hum Genet.* Nature Publishing Group, 2020;28(2):165–173. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>.
11. Greene D, Pirri D, Frudd K, et al. Genetic association analysis of 77,539 genomes reveals rare disease etiologies: 3. *Nat Med.* Nature Publishing Group, 2023;29(3):679–688. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02211-z>.
12. Brotman RG, Moreno-Escobar MC, Joseph J, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
13. Pahal P, Sharma S. Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
14. Schaefer J, Lehne M, Schepers J, et al. The use of machine learning in rare diseases: a scoping review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2020;15(1):145. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01424-6>.
15. Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol.* 2019;37(9):1038–1040. doi: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0224-x>.
16. Zanello G, Garrido-Esteva M, Crespo A, et al. Targeting shared molecular etiologies to accelerate drug development for rare diseases. *EMBO Molecular Medicine.* 2023;15(7):e17159. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.202217159>.
17. Adachi T, El-Hattab AW, Jain R, et al. Enhancing Equitable Access to Rare Disease Diagnosis and Treatment around the World: A Review of Evidence, Policies, and Challenges. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(6):4732. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20064732>.
18. Воробьев П.А. Редкие заболевания у взрослых. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2016;3–4:3–9. [Vorobyov PA. Redkie zabolovaniya u vzroslykh. *Problemy standartizacii v zdравоохранenii.* 2016;3–4:3–9 (In Russ)].
19. Groft SC, Gopal-Srivastava R, Dellon E., et al. How to Advance Research, Education, and Training in the Study of Rare Diseases. *Gastroenterology.* 2019;157(4):917–921. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.010>.
20. Legrand MA, Bagouet F, Merle B, et al. Value of rare diseases reference centers: impact on diagnosis and access to specialized care in fibrous dysplasia of bone. *European Journal of Medical Genetics.* 2023;66(11):104849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104849>.
21. Vinksel M, Writzl K, Maver A, et al. Improving diagnostics of rare genetic diseases with NGS approaches. *J Community Genet.* 2021;12(2):247–256. doi: <https://doi.org/10.1007/s12687-020-00500-5>.
22. Hsieh T-C, Bar-Haim A, Moosa S, et al. GestaltMatcher facilitates rare disease matching using facial phenotype descriptors. *Nature Genetics.* 2022;54(3):349–357. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-01010-x>.
23. Heart Disease Prevalence - Health, United States [Электронный ресурс]. 2023. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/hs/topics/heart-disease-prevalence.htm> (Дата обращения: 04.09.2023).
24. Gavin P. The importance of natural histories for rare diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* Taylor & Francis, 2015;3(8):855–857. doi: <https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1063415>.

25. Garbade SF, Zielonka M, Komatsuzaki S, et al. Quantitative retrospective natural history modeling for orphan drug development. *J Inher Metab Dis*. 2021;44(1):99–109. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12304>.
26. Dupont AG, Van Wilder PB. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;71(4):488–496. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03877.x>.
27. Mucopolysaccharidoses. Diagnostic Imaging: Pediatrics (Third Edition) / ed. Merrow A.C. et al. Elsevier. 2017:950–953. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44306-7.50335-2>.
28. Crisafulli S, Sultana J, Ingrassiotta Y, et al. Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world setting: the Italian case study. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019;18(6):497–509. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1614165>.
29. Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):170. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0170-0>.
30. Logviss K, Krievins D, Purvina S. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS ONE* / ed. Rosenkranz G. 2018;13(4):e0194494. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194494>.
31. Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, et al. Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0990-4>.
32. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statistics in Medicine*. 2012;31(25):2973–2984. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.5403>.
33. Ou F-S, Michiels S, Shyr Y, et al. Biomarker Discovery and Validation: Statistical Considerations. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(4):537–545. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1616>.
34. Ciani O, Grigore B, Blommestein H, et al. Validity of Surrogate Endpoints and Their Impact on Coverage Recommendations: A Retrospective Analysis across International Health Technology Assessment Agencies. *Med Decis Making*. 2021;41(4):439–452. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X21994553>.
35. Feng J, Gao Z, Shi Z, et al. Patient-reported outcomes in Gaucher's disease: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):244. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02844-w>.
36. Slade A, Isa F, Kyte D, et al. Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):61. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0810-x>.
37. Neul JL, Percy AK, Benke TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med*. 2023;29(6):1468–1475. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02398-1>.
38. Percy A, Rytter R, Marsh E, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: an open-label study in girls 2 to 4 years of age (P13-9.005). *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology, 2023;100(17), Supplement 2. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201897>.
39. Clinical Review. Информация о лекарственном препарате, размещенная на сайте Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (англ. Food and Drug Administration, FDA) [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217026Orig1s000MedR.pdf. Дата обращения: 30.07.2023
40. DAYBUE™ (trofinetide) oral solution [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217026s000lbl.pdf. Дата обращения: 30.07.2023
41. Drug Trials Snapshots: XURIDEN [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-xuriden>. Дата обращения: 30.07.2023
42. Newton W. Drug development for ultra-rare diseases: What happens when N=1? [Электронный ресурс] // Clinical Trials Arena. 2022. URL: <https://www.clinicaltrialsarena.com/features/drug-development-for-ultra-rare-diseases-what-happens-when-n1/> (Дата обращения: 27.07.2023).
43. Anzelewicz S, Garnier H, Rangaswami A, et al. Cultural, geographical and ethical questions when looking to enroll pediatric patients in rare disease clinical trials. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2017;5(8):613–621. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1348293>.
44. Bertha A, Alaj R, Bousnina I, et al. Incorporating digitally derived endpoints within clinical development programs by leveraging prior work. *NPJ Digit Med*. 2023 Aug 10;6(1):139. doi: <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00886-9>.
45. Bill Byrom P. Utilizing DHTs for Clinical Trial Endpoints. *Applied Clinical Trials*. 2021;30(5).
46. Gaasterland CMW, van der Weide MCJ, du Prie – Olthof MJ, et al. The patient's view on rare disease trial design – a qualitative study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1002-z>.
47. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1811–1822. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911326>.
48. Multicentre Study to Assess Safety Tolerability Pharmacokinetics and Efficacy of i.v. Administrations of NI-0501 An Anti-IFN γ mAb in Paediatric Patients With Primary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical trial registration NCT01818492. clinicaltrials.gov, 2023.
49. Орфанная настороженность при диспансеризации детей. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(2):156–157. [Orphan alertness in clinical examination of children. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(2):156–157. (In Russ.)]
50. Auvin S, Aybersek A, Bast T, et al. Drug Development for Rare Paediatric Epilepsies: Current State and Future Directions. *Drugs*. 2019;79(18):1917–1935. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01223-9>.
51. Alfonso Farnós I, Alcalde Bezhold G. Clinical research in rare diseases: New challenges, opportunities and ethical issues. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;93(4):219–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.06.001>.
52. Hasford J, Koch A. Erratum to: Ethical aspects of clinical trials in rare diseases. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017 Aug;60(8):893. English. doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2588-8>. Erratum for: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017 May;60(5):556–562. doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2537-6>.
53. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. N 435н "Об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации". [Order of the Ministry of Health of Russian Federation of 10 July 2015 №435n. "Ob Ehticheskoy komitete Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii". (In Russ)] Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9209-prikaz-ministerstva-zdravookhraneniya-rf-ot-10-iyulya-2015-g-435n-ob-eticheskoy-komitete-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii>. Ссылка активна на 18.03.2024.
54. Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development. Draft Guidance for Industry [Электронный ресурс]. 2019. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development> (Дата обращения: 01.12.2023).
55. Bratton E, Holt C, Kromrey S, et al. Natural History Studies for Rare Diseases: Development Strategies for External Comparator Arms Leveraging Real World Insights [Электронный ресурс]. URL: <https://www.iqvia.com/library/white-papers/natural-history-studies-for-rare-diseases> (Дата обращения: 01.12.2023).
56. Как «Геном Эксперт» комплексно решает задачи генетиков? [Электронный ресурс]. 2023. URL: <https://bars.group/press-center/meropriyatiya/kak-genom-ekspert-kompleksno-reshaet-zadachi-genetikov/> (Дата обращения: 30.11.2023).
57. FDA approves first treatment for a form of Batten disease [Электронный ресурс] // FDA. 2020. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-form-batten-disease> (Дата обращения: 15.08.2023).
58. Pizzamiglio C, Vernon HJ, Hanna MG, et al. Designing clinical trials for rare diseases: unique challenges and opportunities. *Nat Rev Methods Primers*. 2022;2(1):s43586-022-00100–00102. <https://doi.org/10.1038/s43586-022-00100-2>.
59. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89–95. doi: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
60. FDA Approves First Gene Therapy for Treatment of Certain Patients with Duchenne Muscular Dystrophy [Электронный ресурс] // FDA. 2023. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treatment-certain-patients-duchenne-muscular-dystrophy> (Дата обращения: 18.08.2023).

61. van der Sluis IM, de Groot-Kruseman H, te Loo M, et al. Efficacy and safety of recombinant *E. coli* asparaginase in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A randomized multicenter study of the Dutch Childhood Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27083. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.27083>.
62. Jiang J, Batra S, Zhang J. Asparagine: A Metabolite to Be Targeted in Cancers. *Metabolites*. 2021;11(6):402. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11060402>.
63. Shah KK, Kogut S, Slitt A. Challenges in Evaluating Safety and Efficacy in Drug Development for Rare Diseases: A Review for Pharmacists. *J Pharm Pract*. 2021;34(3):472–479. doi: <https://doi.org/10.1177/0897190020930972>.
64. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Medicine*. 2018;16(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1017-7>.
65. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry [Электронный ресурс]. FDA, 2020. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry> (Дата обращения: 11.09.2023).
66. Stallard N, Todd S. Seamless phase II/III designs. *Stat Methods Med Res*. 2011;20(6):623–634. doi: <https://doi.org/10.1177/0962280210379035>.
67. Chow S-C, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials – a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:11. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-11>.
68. Collette L. Sample Size Re-Estimation as an Adaptive Design. *Applied Clinical Trials*. 2021;30(9).
69. Introduction to N-of-1 Trials: Indications and Barriers (Chapter 1) | Effective Health Care (EHC) Program [Электронный ресурс]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/n-1-trials/research-2014-4#toc-1> (Дата обращения: 12.09.2023).
70. Feldman B, Wang E, Willan A, Szalai JP. The randomized placebo-phase design for clinical trials. *J Clin Epidemiol*. 2001 Jun;54(6):550-7. doi: [10.1016/s0895-4356\(00\)00357-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00357-7).
71. Abrahamyan L, Feldman BM, Tomlinson G, et al. Alternative designs for clinical trials in rare diseases. *American Journal of Medical genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*. 2016 Dec;172(4):313-331. DOI: [10.1002/ajmg.c.31533](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31533).
72. Spineli LM, Jenz E, Großhennig A, et al. Critical appraisal of arguments for the delayed-start design proposed as alternative to the parallel-group randomized clinical trial design in the field of rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):140. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0692-3>.
73. Cornu C, Kassai B, Fisch R, et al. Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-48>.
74. Baiardi P, Giaquinto C, Girotto S et al. Innovative study design for paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(S1):109–115. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-011-0990-y>.
75. Fetro C, Scherman D. Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality. *Therapie*. 2020;75(2):157–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.006>.
76. Rana P, Chawla S. Orphan drugs: trends and issues in drug development. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;29(5):437–446. doi: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0206>.
77. Колбин А.С., Гапешин Р.А., Малышев С.М. Современные проблемы обеспечения орфанными лекарственными средствами и пути их решения. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(4):344–351. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i4.1584> [Kolbin A.S., Gapeshin R.A., Malyshov S.M. Current Problems in Provision of Orphan Drugs and Ways to Solve Them. *Current Pediatrics*. 2016;15(4):344–351. (In Russ.)].



Исследование соответствия лекарственного обеспечения структуре заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами

Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Переломова О. В., Тыртышникова А. В., Ли О. Н., Зайко А. А.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

Аннотация

Важнейшим компонентом рационального использования лекарственных средств (РИЛС) в льготном сегменте является приобретение препаратов на основании нозологического анализа пациентов, имеющих право на получение бесплатной медикаментозной помощи.

Цель. Провести исследование соответствия лекарственного обеспечения структуре заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами (Программе ОНЛП) и разработать рекомендации по повышению качества лекарственного обеспечения.

Материалы и методы. Проведён нозологический анализ 463 форм медико-социальной экспертизы у 125 234 пациентов и ABC/VEN-анализ номенклатуры лекарственных препаратов (ЛП), приобретённых для Программы ОНЛП, за трёхлетний период, и оценка качества лекарственного обеспечения с применением методов дескриптивной статистики.

Результаты. Показано значительное расхождение между количеством пациентов в группах заболеваний и объёмами финансирования ЛП. На приобретение препаратов для лечения заболеваний, занимающих лидирующие позиции по количеству пациентов, — болезней системы кровообращения и злокачественные новообразования затрачиваются меньшие средства, чем на препараты для лечения других заболеваний, которыми страдает меньшее число льготополучателей.

Выводы. Наблюдается несоответствие лекарственного обеспечения и структуры заболеваний пациентов, что обусловлено нерациональным планированием номенклатуры закупаемых ЛП, и требует коррекции.

Ключевые слова: Программа ОНЛП; льготное лекарственное обеспечение; рациональное использование лекарственных средств

Для цитирования: Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Переломова О. В., Тыртышникова А. В., Ли О. Н., Зайко А. А. Исследование соответствия лекарственного обеспечения структуре заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):97–112. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-97-112>. EDN: FDLTBG.

Поступила: 01.10.2024. В доработанном виде: 01.11.2024. Принята к печати: 17.11.2024. Опубликовано: 30.12.2024

Investigation of the compliance of medicinal provisions with the disease structure of patients receiving pharmacotherapy under the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicine

Ekaterina V. Eliseeva, Elena S. Maneeva, Oksana V. Perelomova, Anna V. Tyrtysnikova, Olga N. Li, Anna A. Zaiko
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract

The most important component of the rational use of medicines in the preferential medicinal segment is the purchase of medicines based on patient nosological analysis.

Objective. To investigate the compliance of medicinal provision with the structure of diseases of patients receiving pharmacotherapy under the Program for providing certain categories of citizens with necessary medicines (Program) and develop recommendations for improvement.

Materials and methods. A nosological analysis of 463 forms of medical and social expertise in 125,234 patients, an ABC/VEN-analysis of the nomenclature of medicines purchased for the Program over a 3-year period, and an assessment of rational medicinal use using descriptive statistics methods were carried out.

Results. A significant discrepancy was observed between the number of patients in the disease groups and the volume of funding for medicines. Less money is spent on purchasing medicines for the treatment of diseases that occupy leading positions in terms of the number of patients, — cardiovascular diseases and malignant neoplasms, than on medicines for the treatment of other diseases that affect a smaller number of patients.

Conclusions. There is a discrepancy between the medicinal supply and the structure of patients' diseases, which is due to irrational planning of the range of purchased medicines, and requires correction.

Keywords: Program for providing certain categories of citizens with necessary medicines; preferential drug provision; rational use of medicines

For citation: Eliseeva EV, Maneeva ES, Perelomova OV, Tyrtysnikova AV, Li ON, Zaiko AA. Investigation of the compliance of medicinal provisions with the disease structure of patients receiving pharmacotherapy under the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicine. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(4):97–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-97-112>. EDN: FDLTBG.

Received: 01.10.2024. **Revision received:** 01.11.2024. **Accepted:** 17.11.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

Обеспечение основных принципов охраны здоровья нации, таких как социальная защищённость граждан в случае утраты здоровья, недопустимость отказа в оказании медицинской помощи, приоритет профилактики в сфере охраны здоровья являются одним из приоритетов Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года, утверждённой Распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 июня 2023 г. № 1495-р [1].

Льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) — важнейший государственный институт, созданный с целью социальной поддержки граждан, состояние здоровья которых не позволяет обеспечивать себя самостоятельно, в том числе в приобретении дорогостоящих ЛП, необходимых для лечения жизнеугрожающих хронических заболеваний. В основу ЛЛО и Программы ОНЛП заложена новелла социального равенства, качества и доступности получения медицинской помощи, включая лекарственную, для всех слоёв населения [2–5].

Введение государственных программ ставит перед собой главную цель — гарантировать гражданам отдельных (льготных) категорий получение своевременного, оптимально подобранного лечения лекарственными препаратами, эффективность действия которых подтверждено доказательными клиническими исследованиями, а безопасность, — управляема. Современная, рационально назначенная и выполняемая фармакотерапия у льготных категорий пациентов способствует снижению числа обострений и уменьшению прогрессирования болезней; повышает продолжительность и качество жизни [5–8].

При реализации ЛЛО на практике выявлены несоответствия между нормами законодательства

и реальными условиями организации и финансирования, приводящие к возникновению нарушений в области регулирования мер социальной поддержки, порождающих проблемы в остальных сферах, — медицинской, экономической, социальной [9–12].

Последствиями вышеописанных процессов, приводящими к недостаточной эффективности льготного сегмента, стали дефицит финансирования; перебои в поставке жизненно важных препаратов; сложности в назначении и выписке необходимых наименований; нерациональная фармакотерапия; затруднения, связанные с отпуском ЛП аптеками, работающими в рамках Программы ОНЛП; отказ пациентов от права на бесплатное получение лекарств и замена денежным возмещением («монетизация» льготы); проблемы с учётом и контролем на всех уровнях Программы ОНЛП [3–10].

В дальнейшем изучении применительно к федеральному и региональному компонентам ЛЛО нуждается эффективность использования ЛП для фармакотерапии актуальных заболеваний — бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, нарушений мозгового кровообращения, болезни Паркинсона, эпилепсии, сахарного диабета. Необходимо также разработка мер по сохранению набора социальных услуг льготными категориями граждан в части бесплатной лекарственной помощи [9–13].

Все вышеперечисленные проблемные аспекты, а также отсутствие алгоритмов предоставления рациональной фармакотерапии, которая зависит в том числе от целесообразности лекарственной номенклатуры Программы ОНЛП, послужили основой для проведения исследования соответствия лекарственного обеспечения структуре заболеваний пациентов, получающих медикаментозное лечение по Программе.

Цель / Goal

Провести исследование соответствия лекарственного обеспечения структуре заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП и разработать рекомендации по повышению качества лекарственного обеспечения.

Задачи / Objectives

- Исследовать структуру заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, за трёхлетний период.
- Провести изучение лекарственной номенклатуры Программы ОНЛП на предмет качества лекарственного обеспечения с применением ABC/VEN-анализа.
- Разработать рекомендации, направленные на повышение качества лекарственного обеспечения в Программе ОНЛП.

Материалы и методы / Materials and methods

Представленное исследование является продолжением диссертационной работы, выполненной на кафедре общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ). Проведение исследования одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ (протокол № 3 от 20.11.2017 г.).

Для исследования соответствия лекарственного обеспечения структуре заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, проведён нозологический анализ 463 форм 1.2. медико-социальной экспертизы «Распределение впервые признанных инвалидами по формам болезней, возрасту и группам инвалидности», «Распределение повторно признанных инвалидами по формам болезней, возрасту и группам инвалидности», согласно базам данных Главного бюро медико-социальной экспертизы и Медицинского информационно-аналитического центра у 125 234 пациентов региона 3 Дальневосточного федерального округа (ДФО) за трёхлетний период. Региону присвоен порядковый номер — 3 для сохранения конфиденциальности. Персональные данные пациентов не использовались на основании Федерального закона от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» (с изменениями и дополнениями от 6.02.2023 г.) [14, 15].

Клинико-экономическое исследование (КЭИ) лекарственной номенклатуры Программы ОНЛП региона 3 ДФО за трёхлетний период, проведённое с применением прикладного ABC/VEN-анализа, состояло из двух частей.

Первая часть КЭИ предполагала набор наименований ЛП (номенклатуры) согласно действующих распоряжений Правительства Российской Федерации, утверждающих ограничительные перечни Программы ОНЛП. Для этого использовали данные государственного портала — <http://zakupki.gov.ru> о закупаемых препаратах в рамках государственной Программы ОНЛП [16].

Во второй части КЭИ изучалась лекарственная номенклатура Программы ОНЛП региона 3 ДФО с применением прикладного ABC/VEN-анализа. Все ЛП по уровням потребления систематизировались на три группы — «А», «В», «С». Группа «А» содержала международные непатентованные наименования (МНН) ЛП, на которые расходуется 80% финансовых средств, выделяемых на лекарственное обеспечение Программы ОНЛП; «В» — 15%; «С» — 5% [17, 18].

ABC-анализ проводился совместно с VEN-анализом, что позволяло оценить рациональность расходования финансовых средств и установить долю (в %) категории препаратов в зависимости от степени жизненной важности: категория «V» — Vital, жизненно важные ЛП; «E» — Essential, необходимые ЛП; «N» — Non-essential, второстепенные ЛП. Определение приоритета ЛП на основе жизненной важности (VEN-анализ) осуществляли на основании критериев Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств и Федерального Руководства по использованию лекарственных средств (Россия) [17–23].

Результаты нозологического анализа для первого года исследования

При проведении исследования установлено: в первый год исследования 21 364 пациента признаны инвалидами. Заболевания распределились следующим образом. Первое место по количеству пациентов заняли заболевания системы кровообращения (СК) — 5833 человека (27,30%), второе — злокачественные новообразования (ЗНО) — 4029 человек (18,86%), третье — заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (КМС) — 2448 человек (11,46%), четвёртое — психические расстройства и расстройства поведения (ПР) — 1572 человека (7,36%), пятое — последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин (ТВП) —

1522 человека (7,12%), шестое — заболевания нервной системы (НС) — 1444 человека (6,76%), седьмое — заболевания глаза и его придаточного аппарата (ГЛ) — 909 человек (4,25%), восьмое — заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ (ЭС) — 813 человек (3,81%), девятое — врождённые аномалии и отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (ВА) — 781 человек (3,66%), десятое — заболевания органов пищеварения (ОП) — 524 человека (2,45%), одиннадцатое — заболевания органов дыхания (ОД) — 401 человек (1,88%), двенадцатое — заболевания уха и сосцевидного отростка (УСО) — 240 человек (1,12%), тринадцатое — заболевания мочеполовой системы (МП) — 210 человек (0,98%), четырнадцатое — профессиональные болезни (ПБ) — 89 человек (0,42%). Прочие болезни (Прочие) — у 549 (2,57%) человек. Структура заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, в первый год исследования показана на рис. 1.

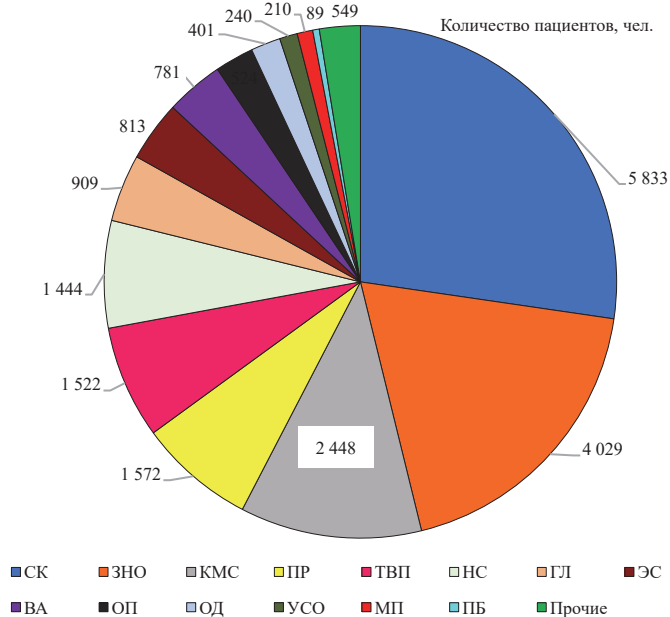


Рис. 1. Структура заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, в первый год исследования

Fig. 1. The structure of diseases of patients receiving pharmacotherapy under the ONLP Program in the first year of the study

Результаты сопоставления структуры заболеваний пациентов и лекарственного обеспечения Программы ОНЛП для первого года исследования

Сопоставление структуры заболеваний пациентов и лекарственного обеспечения Программы ОНЛП за первый год исследования показало несоответствие между количеством пациентов в каждой

группе заболеваний и лекарственным обеспечением. На первом месте по объёму финансирования ЛП находились заболевания ЭС — 118 973 604, 99 руб. (44,50%), на втором — ОД — 36 762 014,05 руб. (13,75%), на третьем — КМС — 20 297 563,59 руб. (7,59%), на четвёртом — НС — 20 092 754,22 руб. (7,52%), на пятом — СК — 18 048 892,76 руб. (6,75%), на шестом — ЗНО — 12 698 525,78 руб. (4,75%), на седьмом — ОП — 5 080 321,37 руб. (1,90%), на восьмом — ГЛ — 2 175 653,32 руб. (0,81%), на девятом — ПР — 1 631 406,02 руб. (0,61%), на десятом — МП — 1 562 717,12 руб. (0,58%). Прочие ЛП (препараты для лечения анемий, иммунодефицитных и аутоиммунных состояний, вирусных инфекций, болевого синдрома, остеопороза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена, хронической почечной недостаточности (ХПН), аллергических заболеваний) заняли 30 043 631,56 руб. (11,24%). Структура заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП в первый год исследования, представлена на рис. 2.

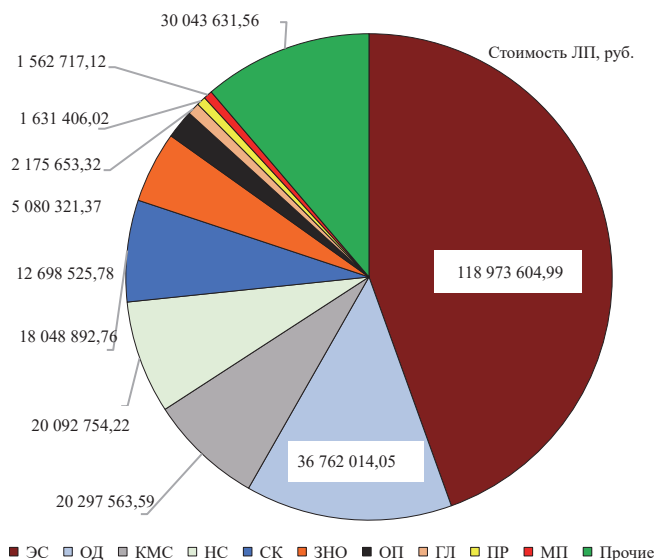


Рис. 2. Структура лекарственного обеспечения пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, в первый год исследования

Fig. 2. The structure of drug provision for patients receiving pharmacotherapy under the ONLP Program in the first year of the study

Таким образом, в первый год исследования отмечено расхождение между лекарственным обеспечением и структурой заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, что связано с нерациональным планированием лекарственной номенклатуры, — при составлении заявок не учитывалась структура заболеваний, которые преобладают у пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Результаты сопоставления лекарственного обеспечения и структуры заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, за первый год исследования

Table 1

The results of comparing the drug supply and the structure of diseases of patients receiving pharmacotherapy under the ONLP program for the first year of the study

№	Заболевание	Количество пациентов	Стоимость ЛП, руб.	Количество МНН
1	СК	5833 (27,30%)	18 048 892,76 (6,75%)	37 (24,67%)
2	ЗНО	4029 (18,86%)	12 698 525,78 (4,75%)	14 (9,33%)
3	КМС	2448 (11,46%)	20 297 563,59 (7,59%)	3 (2,0%)
4	ПР	1572 (7,36%)	1 631 406,02 (0,61%)	8 (5,33%)
5	НС	1444 (6,76%)	20 092 754,22 (7,52%)	16 (10,67%)
6	ГЛ	909 (4,25%)	2 175 653,32 (0,81%)	6 (4,0%)
7	ЭС	813 (3,81%)	118 973 604,99 (44,50%)	17 (11,33%)
8	ОП	524 (2,45%)	5 080 321,37 (1,90%)	7 (4,67%)
9	ОД	401 (1,88%)	36 762 014,05 (13,75%)	11 (7,33%)
10	МП	210 (0,98%)	1 562 717,12 (0,58%)	4 (2,67%)
11	Прочие	549 (2,56%)	30 043 631,56 (11,24%)	27 (18,0%)

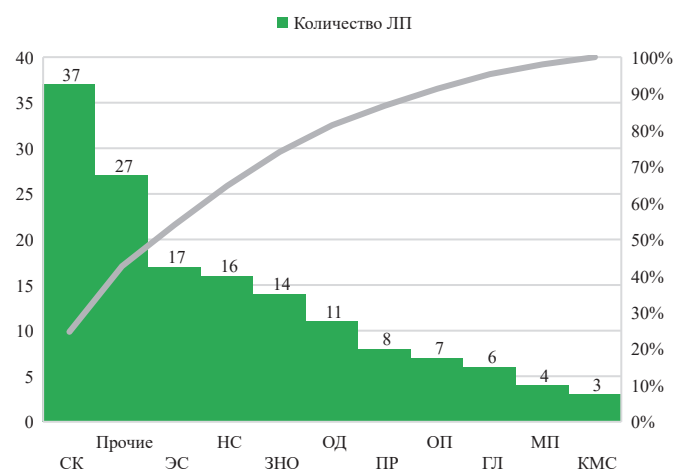


Рис. 3. Структура ЛП, приобретённых для Программы ОНЛП региона 3, за первый год исследования, в зависимости от групп заболеваний (по количеству МНН)

Fig. 3. The structure of drugs acquired for the NLP Program in region 3 during the first year of the study, depending on the groups of diseases (by the number of INN)

Сопоставление структуры заболеваний и номенклатуры ЛП по МНН, приобретённых для Программы ОНЛП в первый год изучения, установило, что первое место по количеству МНН, занимают препараты для фармакотерапии заболеваний СК — 37 МНН (24,67%), второе — прочих болезней (анемии, иммунодефицитные состояния, вирусные инфекции, болевой синдром, остеопороз и нарушения фосфорно-кальциевого обмена, ХПН, аллергические заболевания) — 27 МНН (18,0%). На третьем месте — ЛП для фармакотерапии заболеваний ЭС —

17 МНН (11,33%), на четвёртом — заболеваний НС — 16 МНН (10,67%), на пятом — ЗНО — 14 МНН (9,33%), на шестом — заболеваний ОД — 11 МНН (7,33%), на седьмом — ПР — 8 МНН (5,33%), на восьмом — ОП — 7 МНН (4,67%), на девятом — ГЛ — 6 МНН (4,0%), на десятом — МП — 4 МНН (2,67%), на одиннадцатом — КМС — 3 МНН (2,0%). Таким образом, количество МНН ЛП сопоставимо со структурой заболеваний только для препаратов для фармакотерапии заболеваний СК (рис. 3).

Суммарный анализ лекарственного обеспечения за первый год исследования, подтверждающий дисбаланс между количеством пациентов, стоимостью ЛП и числом МНН ЛП отражает рис. 4.

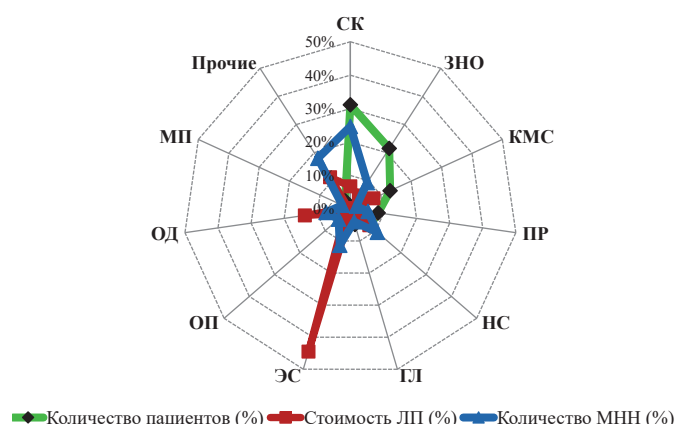


Рис. 4. Суммарный анализ лекарственного обеспечения за первый год исследования

Fig. 4. Summary analysis of the drug supply for the first year of the study

Результаты нозологического анализа для второго года исследования

Во второй год исследования зарегистрировано 20 625 инвалидов. На первом месте оказались заболевания СК — 5616 человек (27,23%), на втором — ЗНО — 4526 человек (21,94%), на третьем — заболевания КМС — 2170 человек (10,52%), на четвертом — ПР — 1624 человека (7,87%), на пятом — НС — 1399 человек (6,78%), на шестом — ТВП — 1309 человек (6,35%), на седьмом — ГЛ — 854 человека (4,14%), на восьмом — ЭС — 740 человек (3,59%), на девятом — ОП — 565 человек (2,74%), на десятом — ВА — 499 человек (2,42%), на одиннадцатом — ОД — 415 человек (2,01%), на двенадцатом — УСО — 205 человек (0,99%), на тринадцатом — МП — 191 человек (0,93%), на четырнадцатом — ПБ — 58 человек (0,28%). Прочие заболевания зарегистрированы у 454 пациентов (2,20%). Структуру заболеваний у пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, во второй год исследования иллюстрирует рис. 5.

Результаты сопоставления структуры заболеваний пациентов и лекарственного обеспечения Программы ОНЛП для второго года исследования

При исследовании лекарственного обеспечения в соответствии со структурой заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Про-

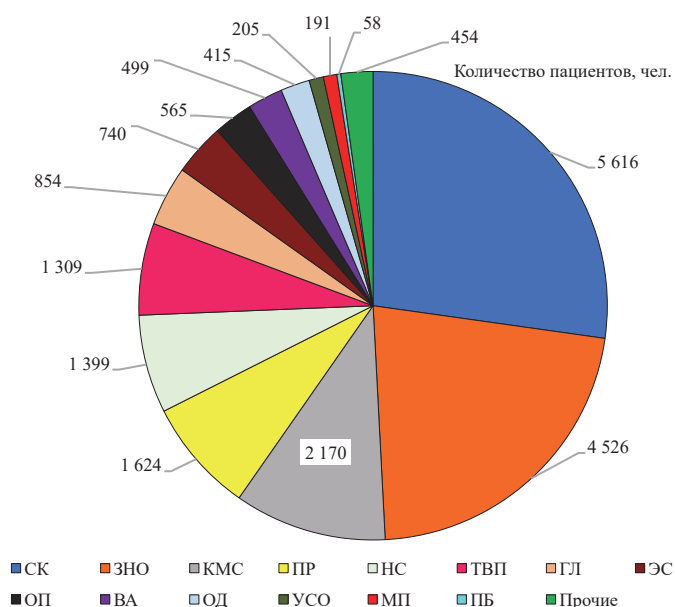


Рис. 5. Структура заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, во второй год исследования

Fig. 5. The structure of diseases of patients receiving pharmacotherapy under the ONLP Program in the second year of the study

грамме ОНЛП, во второй год исследования отмечено расхождение между количеством пациентов в группах заболеваний и лекарственным обеспечением. Первое место принадлежало ЛП для фармакотерапии заболеваний ЭС — 134 145 400,13 руб. (43,43%), второе — ОД — 33 386 285,77 руб. (10,81%), третье — НС — 27 914 538,23 руб. (9,04%), четвертое — КМС — 19 053 245,67 руб. (6,17%), пятое — ЗНО — 12 816 580,29 руб. (4,15%), шестое — СК — 11 235 421,88 руб. (3,64%), седьмое — ОП — 8 953 640,97 руб. (2,90%), восьмое — ПР — 2 214 605,65 руб. (0,70%), девятое — МП — 916 888,70 руб. (0,30%). Стоимость ЛП для лечения прочих заболеваний составила 58 245 198,77 руб. (18,86%). Структура заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, во второй год исследования показана на рис. 6.

Таким образом, во второй год исследования так же, как и в первый, — отмечено несоответствие лекарственного обеспечения структуре заболеваний пациентов, что связано с нерациональным планированием номенклатуры закупаемых ЛП (табл. 2).

Во второй год исследования первое место принадлежало ЛП для фармакотерапии заболеваний СК — 23 МНН (21,70%), второе — ЭС — 18 МНН (16,98%), третье — ЗНО — 15 МНН (14,15%), четвертое — ЛП для лечения заболеваний НС — 13 МНН (12,26%), пятое — прочих заболеваний (анемии, иммунодефицитные состояния, болевой синдром, остеопороз, ХПН, вирусные инфекции) — 13 МНН (12,26%), шестое — заболеваний ОП — 12 МНН (11,32%),

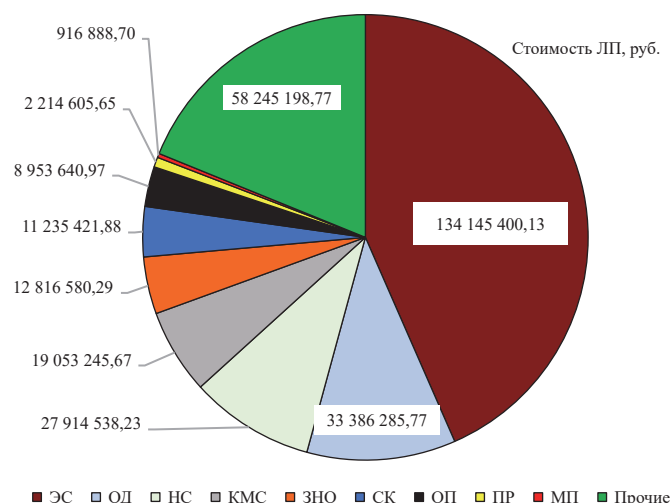


Рис. 6. Структура лекарственного обеспечения пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, во второй год исследования

Fig. 6. The structure of drug provision for patients receiving pharmacotherapy under the ONLP Program in the second year of the study

седьмое — ОД — 6 МНН (5,66%), восьмое — МП — 4 МНН (3,77%), девятое — КМС — 1 МНН (0,94%), десятое — ПР — 1 МНН (0,94%). Таким образом, ко-

личество МНН ЛП соответствует структуре заболеваний только для препаратов для фармакотерапии заболеваний СК (рис. 7).

Таблица 2

Результаты сопоставления лекарственного обеспечения и структуры заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, за второй год исследования

Table 2

The results of comparing the drug supply and the structure of diseases of patients receiving pharmacotherapy under the ONLP program for the second year of the study

№	Заболевание	Количество пациентов	Стоимость ЛП, руб.	Количество МНН
1	СК	5616 (27,23%)	11 235 421,88 (3,64%)	23 (21,70%)
2	ЗНО	4526 (21,94%)	12 816 580,29 (4,15%)	15 (14,15%)
3	КМС	2170 (10,52%)	19 053 245,67 (6,17%)	1 (0,94%)
4	ПР	1624 (7,87%)	2 214 605,65 (0,70%)	1 (0,94%)
5	НС	1399 (6,78%)	27 914 538,23 (9,04%)	13 (12,26%)
6	ГЛ	854 (4,14%)	0 (0%)	0 (0%)
7	ЭС	740 (3,59%)	134 145 400,13 (43,43%)	18 (16,98%)
8	ОП	565 (2,74%)	8 953 640,97 (2,90%)	12 (11,32%)
9	ОД	415 (2,01%)	33 386 285,77 (10,81%)	6 (5,66%)
10	МП	191 (0,93%)	916 888,70 (0,30%)	4 (3,77%)
11	Прочие	454 (2,20%)	58 245 198,77 (18,86%)	13 (12,26%)

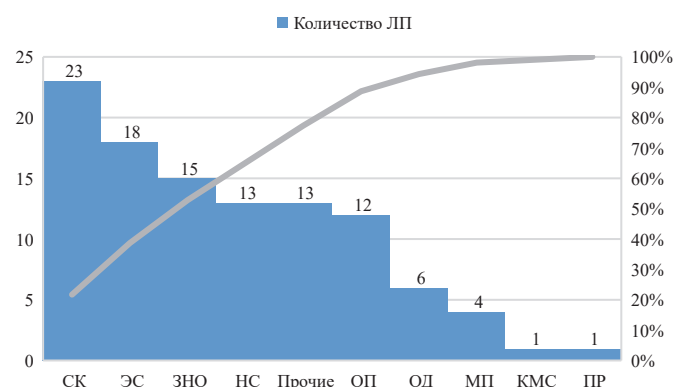


Рис. 7. Структура лекарственных препаратов, приобретённых для Программы ОНЛП региона 3, за второй год исследования, в зависимости от групп заболеваний (по количеству МНН)

Fig. 7. The structure of drugs acquired for the NLP Program in region 3 in the second year of the study, depending on the groups of diseases (by the number of INN)

Суммарный анализ лекарственного обеспечения за первый год исследования, отражающий диспропорцию между количеством пациентов, стоимостью ЛП и числом МНН ЛП представлен на рис. 8.

Результаты нозологического анализа для третьего года исследования

В третий год исследования инвалидность установлена у 19 645 пациентов. Первое место принад-

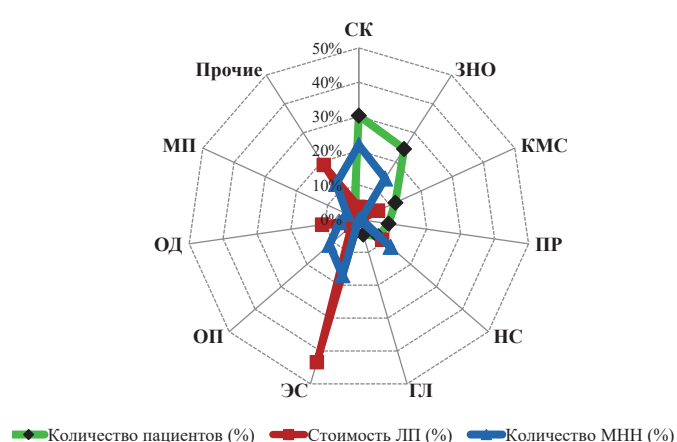


Рис. 8. Суммарный анализ лекарственного обеспечения за второй год исследования

Fig. 8. Summary analysis of the drug supply for the second year of the study

лежало заболеваниям СК — 4964 человек (25,27%), второе — ЗНО — 4599 человек (23,41%), третье — заболеваниям КМС — 2017 человек (10,27%), четвертое — ПР — 1650 человек (8,40%), пятое — НС — 1369 человек (6,97%), шестое — ТВП — 1128 человек (5,74%), седьмое — ГЛ — 822 человека (4,18%), восьмое — ЭС — 668 человек (3,40%), девятое — ВА — 555 человек (2,83%), десятое — ОП — 554 человека (2,82%), одиннадцатое — ОД — 401 человек (2,04%), двенадцатое — УСО — 222 человека (1,13%), три-

надцатое — МП — 188 человек (0,96%), четырнадцатое — ПБ — 45 человек (0,23%). Прочие заболевания зарегистрированы у 463 человек (2,36%). Структуру заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, в третий год исследования иллюстрирует рис. 9.

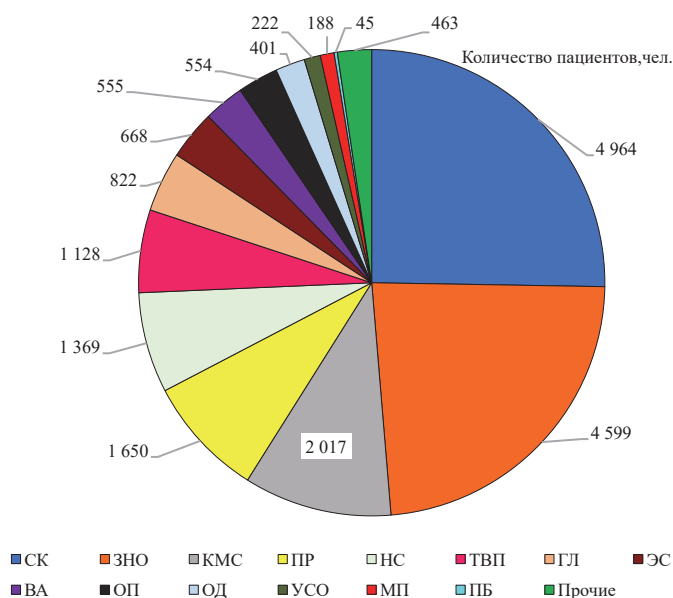


Рис. 9. Структура заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, в третий год исследования

Fig. 9. The structure of diseases of patients receiving pharmacotherapy under the ONLP program in the third year of the study

Результаты сопоставления структуры заболеваний пациентов и лекарственного обеспечения Программы ОНЛП для третьего года исследования

Исследование лекарственного обеспечения в соответствии со структурой заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, в третий год исследования установило расхождение между количеством пациентов в группах заболеваний и лекарственным обеспечением. Первое место принадлежало ЛП для фармакотерапии заболеваний ЭС — 144 906 902,34 руб. (42,22%), второе — ОД — 41 235 850,68 руб. (12,01%), третье — НС — 30 707 073,54 руб. (8,95%), четвертое — СК — 14 706 663,35 руб. (4,28%), пятое — ОП — 13 343 289,54 руб. (3,89%), шестое — КМС — 10 211 366,41 руб. (2,89%), седьмое — ЗНО — 8 098 010,42 руб. (2,36%), восьмое — ПР — 5 795 835,00 руб. (1,69%), девятое — МП — 2 054 192,37 руб. (0,60%), десятое — ГЛ —

39 315,29 руб. (0,01%). Стоимость ЛП для лечения прочих болезней составила 72 121 401,99 руб. (21,01%). Структура лекарственного обеспечения пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, в третий год исследования показана на рис. 10.

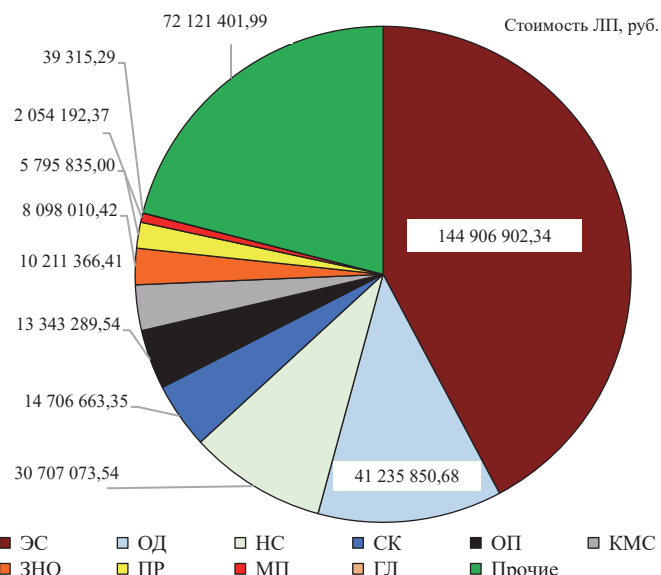


Рис. 10. Структура лекарственного обеспечения пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, в третий год исследования

Fig. 10. The structure of drug provision for patients receiving pharmacotherapy under the ONLP Program in the third year of the study

Таким образом, в третий год исследования так же, как и в период первого и второго года, наблюдается несоответствие лекарственного обеспечения и структуры заболеваний пациентов, что обусловлено нерациональным планированием номенклатуры закупаемых ЛП (табл. 3).

В третий год исследования в структуре лекарственного обеспечения первое место занимали ЛП для фармакотерапии прочих заболеваний (анемии, болевой синдром, иммунодефицитные состояния, ХПН, остеопороз, грибковые инфекции) — 49 МНН (23,90%), второе — СК — 33 МНН (16,10%), третье — ПР — 26 (12,68%), четвертое — ЭС — 25 (12,20%), пятое — НС — 24 (11,71%), шестое — ОП — 14 МНН (6,83%), седьмое — ОД — 12 (5,85%), восьмое — ЗНО — 10 МНН (4,88%), девятое — КМС — 5 (2,44%), десятое — МП — 4 МНН (1,95%), одиннадцатое — ГЛ — 3 МНН (1,46%). Таким образом, количество МНН ЛП не соответствует структуре заболеваний (рис. 11).

Таблица 3

Результаты сопоставления лекарственного обеспечения и структуры заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, за третий год исследования

Table 3

The results of comparing the drug supply and the structure of diseases of patients receiving pharmacotherapy under the ONLP program for the third year of the study

№	Заболевание	Количество пациентов	Стоимость ЛП, руб.	Количество МНН
1	СК	4964 (25,27%)	14 706 663,35 (4,28%)	33 (16,10%)
2	ЗНО	4599 (23,41%)	8 098 010,42 (2,36%)	10 (4,88%)
3	КМС	2017 (10,27%)	10 211 366,41 (2,89%)	5 (2,44%)
4	ПР	1650 (8,40%)	5 795 835,00 (1,69%)	26 (12,68%)
5	НС	1369 (6,97%)	30 707 073,54 (8,95%)	24 (11,71%)
6	ГЛ	822 (4,18%)	39 315,29 (0,01%)	3 (1,46%)
7	ЭС	668 (3,40%)	144 906 902,34 (42,22%)	25 (12,20%)
8	ОП	554 (2,82%)	13 343 289,54 (3,89%)	14 (6,83%)
9	ОД	401 (2,04%)	41 235 850,68 (12,01%)	12 (5,85%)
10	МП	188 (0,96%)	2 054 192,37 (0,60%)	4 (1,95%)
11	Прочие	463 (2,36%)	72 121 401,99 (21,01%)	49 (23,90%)

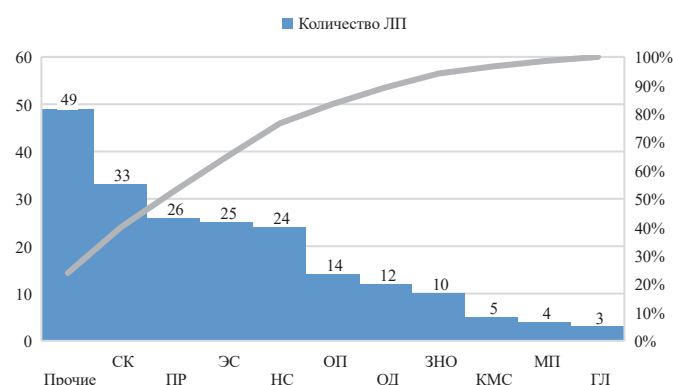


Рис. 11. Структура ЛП, приобретённых для Программы ОНЛП региона 3, за третий год исследования, в зависимости от групп заболеваний (по количеству МНН)

Fig. 11. The structure of medicines purchased for the NLP Program in region 3 for the third year of the study, depending on the groups of diseases (by the number of INN)

Суммарный анализ лекарственного обеспечения за первый год исследования, указывающий на диссоциацию между количеством пациентов, стоимостью ЛП и числом МНН ЛП показан на рис. 12.

Результаты ABC/VEN-анализа номенклатуры Программы ОНЛП

Приводим наиболее показательные примеры ABC/VEN-анализа номенклатуры ЛП по группам заболеваний — ЭС, СК и ЗНО.

В третий год исследования в перечень десяти препаратов для лечения заболеваний ЭС с наибольшим

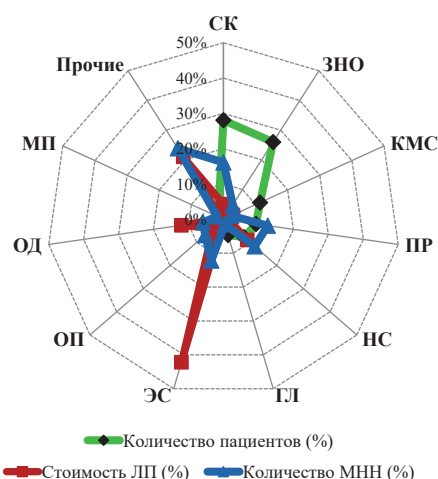


Рис. 12. Суммарный анализ лекарственного обеспечения за третий год исследования

Fig. 12. Summary analysis of the drug supply for the third year of the study

финансированием входили: инсулин детемир, инсулин аспарт, инсулин аспарт двухфазный, инсулин гларгин, октреотид, метформин, цинакальцет, инсулин деглудек, инсулин лизпро (группы «А», «V»); десмопрессин (группы «В», «V») (табл. 4).

Первые десять позиций по стоимости в списке ЛП для фармакотерапии заболеваний СК заняли: ривароксабан, лозартан, лизиноприл, симvastатин, бисопролол, нифедипин, спиронолактон, изосорбида динитрат, аторvastатин, верапамил (группы «В», «V») (табл. 5).

Таблица 4

Номенклатура лекарственных препаратов, закупленных по Программе ОНЛП, для проведения фармакотерапии заболеваний эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ, в регионе 3 ДФО, в третий год исследования

Table 4

The nomenclature of drugs purchased under the ONLP Program for pharmacotherapy of endocrine diseases, nutritional disorders and metabolic disorders in the 3rd Far Eastern Federal District region in the third year of the study

МНН	ABC	VEN	Стоимость ЛП, руб.	%
Инсулин детемир	A	V	46 679 25,00	32,21
Инсулин аспарт	A	V	20 742 00,00	14,31
Инсулин аспарт двухфазный	A	V	17 807 248,00	12,29
Инсулин гларгин	A	V	16 076 175,16	11,09
Октреотид	A	V	16 048 317,08	11,07
Метформин	A	V	6 391 722,27	4,41
Цинакальцет	A	V	4 663 380,81	3,22
Инсулин деглудек	A	V	3 700 759,50	2,55
Инсулин лизпро	A	V	3 586 900,00	2,48
Десмопрессин	B	V	2 615 653,98	1,81
Гликлазид	B	V	2 238 356,77	1,54
Инсулин-изофан [человеческий генноинженерный]	B	V	1 187 420,00	0,82
Вилдаглиптин	B	V	919 373,08	0,63
Инсулин глулизин	B	V	755 910,00	0,52
Репаглинид	B	V	547 261,50	0,38
Ситаглиптин	C	V	328 429,80	0,23
Левотироксин натрия	C	V	144 551,22	0,10
Инсулин лизпро двухфазный	C	V	99 793,32	0,07
Инсулин растворимый [человеческий генноинженерный]	C	V	99 501,02	0,07
Саксаглиптин	C	V	96 987,80	0,07
Кальцитонин	C	V	60 320,81	0,04
Тестостерон	C	V	51 958,35	0,04
Глибенкламид	C	V	25 000,00	0,02
Колекальциферол	C	E	24 098,35	0,02
Кальцитриол	C	V	15 658,52	0,01
Итого			144 906 902,34	100

Таблица 5

Номенклатура лекарственных препаратов, закупленных по Программе ОНЛП, для проведения фармакотерапии заболеваний системы кровообращения, в регионе 3 ДФО, в третий год исследования

Table 5

The nomenclature of drugs purchased under the ONLP Program for pharmacotherapy of diseases of the circulatory system, in the 3rd Far Eastern Federal District, in the third year of the study

МНН	ABC	VEN	Стоимость ЛП, руб.	%
Ривароксабан	B	V	1 647 263,84	11,20
Лозартан	B	V	1 325 006,13	9,01
Лизиноприл	B	V	1 053 220,83	7,16
Симвастатин	B	V	1 023 936,65	6,96
Бисопролол	B	V	952 601,21	6,48
Нифедипин	B	V	926 762,95	6,30
Спиринолактон	B	V	963 816,19	6,55
Изосорбида динитрат	B	V	776 381,62	5,28
Аторвастатин	B	V	664 844,86	4,52
Верапамил	B	V	646 511,15	4,40
Клопидогрел	B	V	618 341,65	4,20
Эналаприл	C	V	474 042,41	3,22
Периндоприл	C	V	456 328,29	3,10
Метопролол	C	V	424 701,43	2,89
Эноксапарин натрия	C	V	396 812,50	2,70
Изосорбида моонитрат	C	V	353 319,81	2,40
Калия и магния аспарагинат	C	V	350 184,99	2,38
Индапамид	C	V	321 359,43	2,19
Амлодипин	C	V	246 247,93	1,67
Ацетилсалициловая кислота	C	V	203 586,82	1,38
Лаппаконитина гидробромид	C	V	183 750,00	1,25
Варфарин	C	V	125 000,35	0,85
Гидрохлоротиазид	C	V	113 550,50	0,77
Лаппаконитин	C	V	97 920,00	0,67
Каптоприл	C	V	88 807,27	0,60

МНН	ABC	VEN	Стоимость ЛП, руб.	%
Карведилол	С	V	74 863,33	0,51
Дигоксин	С	V	66 298,68	0,45
Нитроглицерин	С	V	47 638,04	0,32
Моксонидин	С	V	41 064,22	0,28
Пропафенон	С	V	14 200,13	0,10
Атенолол	С	V	12 000,14	0,08
Урапидил	С	V	10 700,00	0,07
Метилдопа	С	V	5 600,00	0,04
Итого			14 706 663,35	100

Перечень ЛП для фармакотерапии ЗНО включал десять позиций: гефитиниб (группы «А», «V»); гозерелин, флутамид, капецитабин, трипторелин (группы «В», «V»); этопозид, гидроксикарбамид, анастрозол, бикалутамид, ондансетрон (группы «С», «V») (табл. 6).

Таблица 6

Номенклатура лекарственных препаратов, закупленных по Программе ОНЛП, для проведения фармакотерапии заболеваний злокачественных новообразований, в регионе 3 ДФО, в третий год исследования

Table 6

The nomenclature of drugs purchased under the ONLP Program for pharmacotherapy of malignant neoplasms in the 3rd Far Eastern Federal District in the third year of the study

МНН	ABC	VEN	Стоимость ЛП, руб.	%
Гефитиниб	A	V	3 024 392,70	37,35
Гозерелин	B	V	1 836 400,00	22,68
Флутамид	B	V	1 457 848,15	18,00
Капецитабин	B	V	612 529,50	7,56
Трипторелин	B	V	516 840,00	6,38
Этопозид	C	V	214 809,00	2,65
Гидроксикарбамид	C	V	199 371,96	2,46
Анастрозол	C	V	109 894,14	1,36
Бикалутамид	C	V	95 774,65	1,18
Ондансетрон	C	V	30 150,33	0,37
Итого			8 098 010,42	100

Обсуждение / Discussion

Проведение сопоставления лекарственного обеспечения структуре заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, за трёхлетний период показал значительное расхождение между количеством пациентов в группах заболеваний и объёмами финансирования ЛП. На приобретение препаратов для лечения заболеваний, занимающих лидирующие позиции по количеству пациентов, — СК и ЗНО, затрачиваются меньшие средства, чем на препараты для лечения других заболеваний, которыми страдает меньшее число льготополучателей, — ЭС, ОД и прочие болезни. Структура ЛП по количеству МНН совпадает со структурой заболеваний пациентов только в отношении препаратов для фармакотерапии заболеваний СК для первого и второго года изучения.

Обращает на себя внимание, что в лекарственной номенклатуре остаются второстепенные ЛП (категория «N» по критериям VEN-анализа), наиболее дорогостоящими из которых являются церебролизин, тиоктовая кислота (фармакотерапия заболеваний НС); глицирризиновая кислота + фосфолипиды, адеметионин (фармакотерапия заболеваний ОП).

Графические изображения сопоставлений, приведённых в исследовании, — количества пациентов, стоимости ЛП и количества МНН ЛП за три года исследования наглядно представлены на рис. 13–15.

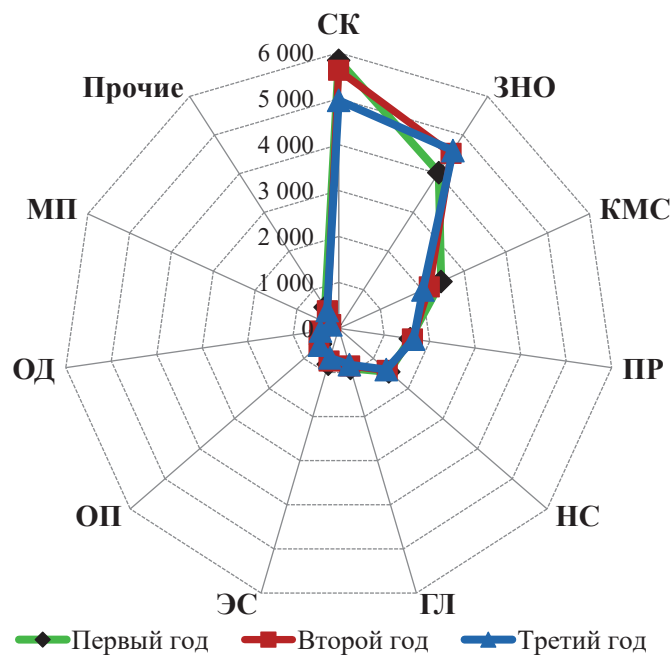


Рис. 13. Сопоставление количества пациентов за три года исследования

Fig. 13. Comparison of the number of patients over the three years of the study

По результатам исследования нами разработан план рекомендаций по повышению качества лекарственного обеспечения в Программе ОНЛП.

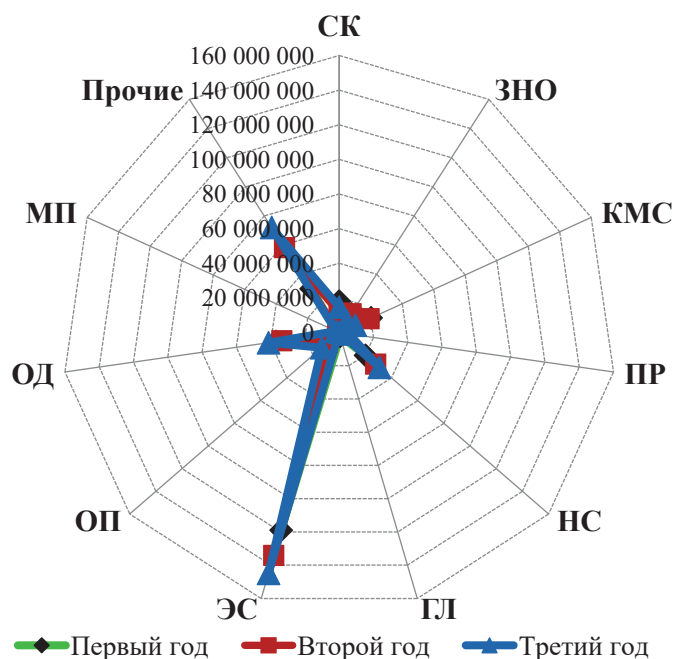


Рис. 14. Сопоставление стоимости лекарственных препаратов за три года исследования
Fig. 14. Comparison of the drugs costs for three years of study

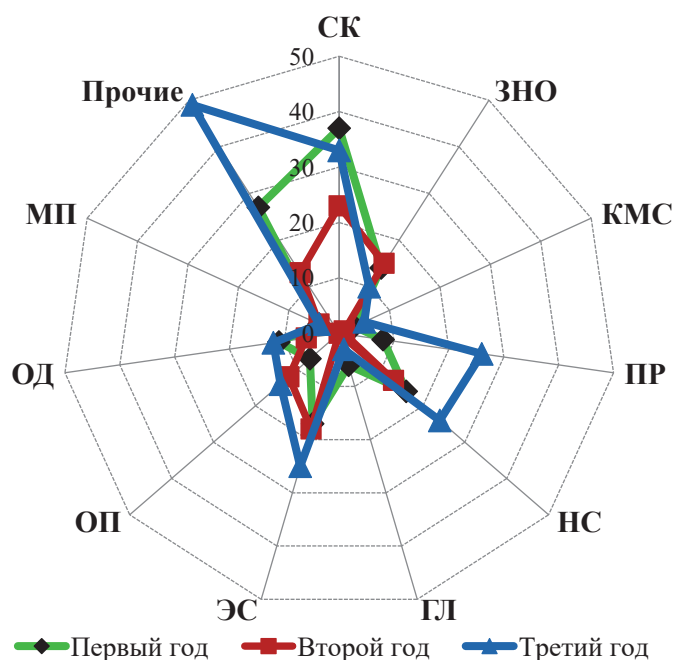


Рис. 15. Сопоставление количества МНН лекарственных препаратов за три года исследования
Fig. 15. Comparison of the number of drugs INN over the three years of the study

План рекомендаций, направленных на повышение качества лекарственного обеспечения в Программе ОНЛП, для министерств здравоохранения регионов Российской Федерации

- организация и мониторинг проведения КЭИ с применением прикладного метода ABC/VEN-анализа номенклатуры ЛП, приобретаемых по Программе ОНЛП регионов;
- организация и мониторинг составления заявок на приобретение ЛП для Программы ОНЛП регионов с учётом приоритета жизненно важных ЛП категории «V» VEN-анализа, эффективность которых в виде положительного влияния на «твёрдые» конечные точки (снижение смертности и уменьшение количества фатальных осложнений), а также безопасность, достоверно доказаны результатами масштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов;
- создание и поддержка инициатив, направленных на исключение из перечней Программы ОНЛП высокочастотных второстепенных ЛП категории «N» VEN-анализа, положительное влияние которых на «твёрдые конечные точки», не доказано результатами масштабных РКИ, систематических обзоров и метаанализов;
- организация и проведение мониторинга рациональности лекарственной номенклатуры заявок на приобретение ЛП для Программы ОНЛП регионов с учётом структуры заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, и клинических рекомендаций фармакотерапии, утверждённых Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ);
- организация и постоянное поддержание РИЛС в Программе ОНЛП регионов;
- создание условий для включения в заявки на приобретение ЛП для Программы ОНЛП регионов наименований российских производителей;
- организация и поддержка информационных программ для участников Программы ОНЛП регионов — врачей, организаторов здравоохранения и пациентов из числа льготных категорий граждан с целью повышения приверженности фармакотерапии;
- организация создания, информационного наполнения и поддержания электронных ресурсов (баз данных), содержащих актуальную доказательную информацию о результатах РКИ, систематических обзоров и мета-анализа ЛП, для информационного сопровождения деятельности участников Программы ОНЛП регионов — врачей, организа-

торов здравоохранения и специалистов в области лекарственных закупок.

Главным внештатным специалистам министерств здравоохранения регионов РФ дополнительно рекомендовано внесение предложений по повышению эффективности Программы ОНЛП в отношении экспертной оценки эффективности и безопасности фармакотерапии, ведения регистров пациентов-льготополучателей, мониторинга качества заявки на приобретение ЛП; подготовка предложений по внесению изменений и дополнений в нормативно-правовые акты, регламентирующие деятельность Программы ОНЛП; консультативное сопровождение специалистов-участников Программы ОНЛП.

**План рекомендаций, направленных
на повышение качества лекарственного
обеспечения в Программе ОНЛП,
для медицинских организаций (МО)**

- проведение КЭИ и прикладного метода ABC/VEN-анализа номенклатуры ЛП, приобретаемых для Программы ОНЛП МО;
- составление заявок на приобретение ЛП для Программы ОНЛП МО с учётом приоритета жизненно важных ЛП категории «V» VEN-анализа, эффективность которых в виде положительного влияния на «твёрдые» конечные точки (снижение смертности и уменьшение количества фатальных осложнений), а также безопасность, достоверно доказаны результатами масштабных РКИ, систематических обзоров и метаанализов;
- исключение из заявок для закупок по Программе ОНЛП МО высокочастотных второстепенных ЛП категории «N» VEN-анализа, положительное влияние которых на «твёрдые» конечные точки не доказано результатами масштабных РКИ, систематических обзоров и метаанализов;
- составление заявок на приобретение ЛП для Программы ОНЛП МО с учётом структуры заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, и клинических рекомендаций фармакотерапии, утверждённых МЗ РФ;
- организация и постоянное поддержание РИЛС в Программе ОНЛП МО;

- организация и проведение информационных программ для врачей МО и пациентов из числа льготных категорий граждан с целью повышения комплаентности пациентов к фармакотерапии;
- поддержание электронных ресурсов (баз данных), содержащих актуальную доказательную информацию о результатах РКИ, систематических обзоров и метаанализов ЛП, для информационного сопровождения деятельности участников Программы ОНЛП МО — врачей, организаторов здравоохранения и специалистов в области лекарственных закупок.

Выводы / Conclusions

В результате проведённого исследования установлено несоответствие лекарственного обеспечения и структуры заболеваний пациентов, что обусловлено нерациональным планированием номенклатуры закупаемых ЛП, — объём финансирования расходится с количеством пациентов, что приводит к недостаточной лекарственной помощи в группах СК и ЗНО.

Для оценки РИЛС и планирования закупок в Программе ОНЛП регионов ДФО министерствам здравоохранения регионов и медицинским организациям целесообразно ежегодно проводить КЭИ с использованием прикладного метода ABC/VEN-анализа номенклатуры ЛП с определением групп потребления — «А», «В», «С» и категорий жизненной важности — «V», «Е», «N». В структуре потребления лекарственных препаратов должны преобладать наименования, относящиеся к высокой степени жизненной важности (категория «V» VEN-анализа).

При составлении заявок на приобретение лекарственных препаратов для льготного обеспечения приоритетным является соответствие номенклатуры ЛП структуре заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП. Преимущество в финансировании необходимо отдавать лекарственным наименованиям высокой степени жизненной важности (категория «V» VEN-анализа) для лечения болезней СК и ЗНО, а также патологии, преобладающей в структуре заболеваний регионов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Участие авторов

Елисеева Е. В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; *Манеева Е. С.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Переломова О. В.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Тыртышникова А. В.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Ли О. Н.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Зайко А. А.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елисеева Екатерина Валерьевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>
РИНЦ SPIN-код: 1332-1667

Манеева Елена Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: alena_nice_angel@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2582-0705>
РИНЦ SPIN-код: 7346-3385

Переломова Оксана Валерьевна — старший преподаватель Института фундаментальных основ и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-1929>
РИНЦ SPIN-код: 5555-4138

Тыртышникова Анна Владимировна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8947-7803>
РИНЦ SPIN-код: 9933-9906

Ли Ольга Николаевна — д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>
РИНЦ SPIN-код: 3543-5183

Authors' participation

Eliseeva EV — model development, analysis and interpretation of results, editing, final approval of the manuscript; *Maneeva ES* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, formatting the article; *Perelomova OV* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, the design of the article; *Tyrtysnikova AV* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, the design of the article; *Li ON* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, the design of the article; *Zaiko AA* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Eliseeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-rector, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>
RSCI SPIN code: 1332-1667

Elena S. Maneeva — Dr. Sci. (Med.), Associated Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: alena_nice_angel@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2582-0705>
RSCI SPIN code: 7346-3385

Oksana V. Perelomova — Senior Lecturer, Institute of Fundamental Foundations and Information Technologies in Medicine, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-1929>
RSCI SPIN code: 5555-4138

Anna V. Tyrtysnikova — PhD, Cand. Sci. (Med), Associated Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8947-7803>
RSCI SPIN code: 9933-9906

Olga N. Li — Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>
RSCI SPIN code: 3543-5183

Зайко Анна Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2843-9870>
РИНЦ SPIN-код: 5751–6205

Anna A. Zayko — PhD, Cand. Sci. (Med), Associated Professor of Department of Public Health and Healthcare, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2843-9870>
RSCI SPIN code: 5751–6205

Список литературы / References

1. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года : Распоряжение Правительства Российской Федерации от 07 июня 2023 г. № 1495 [Strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2030: Order of the Government of the Russian Federation dated June 7, 2023 No. 1495 (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3DkYdy>. Ссылка активна на 30.09.2024.
2. Тельнова Е.А. Эксперимент, опередивший время: о московском эксперименте по изменению (упорядочению) оплаты за лекарственные средства, отпущенные по льготным рецептам. *Ремедиум*. 2019;(10):70-75. [Telnova EA. Experiment ahead of time: about the Moscow experiment on preferential drug provision. *Remedium*. 2019;(10):70-75. (In Russ.)]. doi: 10.21518/1561-5936-2019-10-70-75.
3. Тельнова Е.А., Плесовских А.В. О лекарственном обеспечении населения – от острых проблем к эффективным решениям. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(6):74-81. [Telnova EA, Plesovskikh AV. About the drug provision of the population – from vexed problems to effective solutions. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019;(6):74-81. (In Russ.)]. doi: 10.35576/2070-7940-2019-2019-6-74-81.
4. Вовк Е.Г., Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Гаврилина Н.И. Мониторинг реализации льготного лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации в период с 2017 по 2022 гг. *Вестник Росздравнадзора*. 2023;(4):80-83. [Vovk EG, Yagudina RI, Serpik VG, Gavrilina NI. Monitoring the implementation of preferential drug provision in the subjects of the Russian Federation in the period from 2017 to 2022. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2023;(4):80-83. (In Russ.)]. EDN: LFOAJO.
5. Линник С.А., Швачко С.А., Туменко Е.Е. Льготное лекарственное обеспечение пациентов в Федеральных округах и субъектах Российской Федерации. *Менеджер здравоохранения*. 2023;(2):40-49. [Linnik SA, Shvachko SA, Tumenko EE. Subsidized Pharmaceutical Provision for patients in the Federal Districts and subjects of the Russian Federation using the example of the most common diseases. *Manager Zdravoohraneniya*. 2023;(2):40-49. (In Russ.)]. doi: 10.21045/1811-0185-2023-2-40-49.
6. Петрухина И.К., Ягудина Р.И., Рязанова Т.К., и др. Анализ реализации федеральной программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами в субъектах Российской Федерации. *Фармация и фармакология*. 2020;8(4):273-284. [Petrukhina IK, Yagudina RI, Ryazanova TK, et al. Analysis of the implementation of the federal assurance program of supporting beneficiaries with indispensable medicinal preparations in the subjects of the Russian Federation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(4):273-284. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-4-273-284.
7. Самойлова А.В., Вовк Е.Г., Ягудина Р.И. и др. Анализ данных мониторинга обеспечения необходимыми лекарственными средствами в субъектах Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2022(1):66-70. [Samoilova AV, Vovk EG, Yagudina RI, et al. Analysis of data monitoring provision of necessary medicines in the subjects of the Russian Federal Department of Education. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2022(1):66-70. (In Russ.)]. EDN: EKFFVRJ
8. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.06.2023 г. N 25-1/И/2-10980 «О направлении перечня мероприятий, направленных на сохранение права граждан на набор социальных услуг в части лекарственного обеспечения» [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 21.06.2023 No. 25-1/И/2-10980 «On sending a list of measures aimed at preserving the right of citizens to a set of social services in terms of medicinal provision» (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3DkZTR>. Ссылка активна на 30.09.2024.
9. Нагибин О.А., Манухина Е.В., Комаров И.А. Нормативно-правовое регулирование льготного лекарственного обеспечения в Российской Федерации. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(4):520-529. [Nagibin OA, Manukhina EV, Komarov IA. Statutory regulation of subsidized pharmaceutical provision in Russian Federation. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(4):520-529. (In Russ.)]. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019274520-529.
10. Петрухина И.К., Ягудина Р.И., Вейнер Н.В., и др. Особенности назначения лекарственных препаратов пациентам с болезнями системы кровообращения в рамках федеральной программы льготного лекарственного обеспечения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(3):311-323. [Petrukhina IK, Yagudina RI, Veyner NV, et al. Peculiarities of administration of medications to patients with circulatory system diseases within the framework of the federal program of preferential provision of medicines. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(3):311-323. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-490.
11. Фармакоэкономика и лекарственное обеспечение: сердечно-сосудистые заболевания / Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. и др. — Ростов н/Д: Феникс, 2019. — 174 с. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Serpik VG, et al. Pharmacoeconomics and drug provision: cardiovascular diseases. — Rostov on Don: Fenix, 2019. (In Russ.)].
12. Петрухина И.К., Ягудина Р.И., Егорова Г.А., и др. Анализ основных индикативных показателей реализации программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами населения Самарской области. *Фармация*. 2019;68(1):33-41. [Petrukhina IK, Yagudina RI, Egorova GA, et al. Analysis of main indicators for implementing the Essential Drug Program for population of the Samara Region. *Pharmacy*. 2019;68(1):33-41. (In Russ.)]. doi: 10/29296/25419218-2019-01-05.
13. Джупарова И.А., Харина И.А. Сравнительный анализ федерального и регионального сегментов льготного лекарственного обеспечения на примере больных сахарным диабетом второго типа в Новосибирской области. *Фармакоэкономика. Теория и практика*. 2023;11(2):16. [Dzhuparova IA, Kharina IA. Comparative analysis of the federal and regional segments of prefer drug provision on the example of patients with type 2 diabetes in the Novosibirsk Region. *Pharmacoeconomics. Theory and practice*. 2023;11(2):16. (In Russ.)]. doi: 10.30809/phe.2.2023.7
14. Драпкина О.М., Самородская И.В., Болотова Е.В., и др. Нозологическая структура потерянных лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте в Российской Федерации в 2016 г. *Профилактическая медицина*. 2019;22(1):22-28. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Bolotova EV, Starinskaya MA. The nosological structure of years of potential life lost in the economically active age in the Russian Federation in 2016. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(1):22-28. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20192201122.
15. Федеральный закон от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» (с изменениями и дополнениями от 6.02.2023 г.) [Federal Law of July 27, 2006 No. 152-FZ «On Personal Data» (as amended and supplemented on February 6, 2023) (In Russ.)]. Доступно по: <https://ivo.garant.ru/#/document/12148567/paragraph/24880:0>. Ссылка активна на 30.09.2024.
16. Закупки: официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок [Procurement: official website of the Unified Information System in the Sphere of Procurement (In Russ.)]. [Online]. Available: <https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html>
17. ГОСТ Р 57525–2017. Национальный стандарт Российской Федерации «Клинико-экономические исследования. Общие требования». Издание официальное. — М.: Стандартинформ, 2017. — 26 с. [State

- Standard of Russia 57525–2017. National standard of the Russian Federation «Clinical and economic studies. General requirements». Official publication. Moscow: Standartinform, 2017. (In Russ.).
18. Заринова Г.Р., Бакиров Б.А., Кудлай Д.А., и др. ABC/VEN-анализ потребления лекарственных препаратов в многопрофильном стационаре. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(3):84-88. [Zaripova GR, Bakirov BA, Kudlay DA, et al. ABC/VEN-analysis of medication consumption in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2024;33(2):84-88 (In Russ.)]. doi: 10.32756/ 0869-5490-2024-2-84-88.
 19. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. — М.: Видокс, 2016. — Выпуск XVII. — 1045 с. [Federal Guidelines for the Use of Medicines (Formulary System) / Ed by AG Chuchalin, VV Yasnetsov. Moscow: Vidoks, 2016. — Issue XVII. (In Russ.)].
 20. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, А.Л. Хохлова. — М.: Видокс, 2017. — Выпуск XVIII. — 848 с. [Federal Guidelines for the Use of Medicines (Formulary System) / Ed by AG Chuchalin, AL Khokhlova. Moscow: Vidoks, 2017. Issue XVIII. (In Russ.)].
 21. Пульмонология: федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / науч. ред. А.Г. Чучалин, А.Л. Хохлов. — М.: Видокс, 2018. — Выпуск 19. — 408 с. [Pulmonology: federal guidelines for the use of drugs (formulary system) / scientific ed. AG Chuchalin, AL Khokhlov. Moscow: Vidoks, 2018. Issue 19. (In Russ.)].
 22. Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств. 18-й перечень (апрель 2013 г.). — 51 с. [WHO Model List of Essential Medicines. 18th list (April 2013). (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3DkaA7>. Ссылка активна на 30.09.2024.
 23. The selection and use of essential medicines 2023. Web Annex A [Electronic resource] / World Health Organization. Model List of Essential Medicines. 23rd list (2023). Geneva: World Health Organization; 2023. Available from: <https://clck.ru/3DkaEL>. (accessed Sept. 30, 2024).



Применение реабилитационной программы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и саркопеническим ожирением

Шевцова В. И., Пашкова А. А., Красноруцкая О. Н., Заречный П. Б., Терская А. Р.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко»,
Воронеж, Российская Федерация

Аннотация

Изменение состава тела: саркопения и саркопеническое ожирение часто встречается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложняя течение заболевания и ухудшая прогноз.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности предложенного метода реабилитации, заключающегося в сочетании гипокалорийной, но высокобелковой диеты, индивидуализированной физической нагрузкой и дыхательной гимнастикой.

Материалы и методы. Пациенты ($n = 80$) были разделены на 2 группы в зависимости от наличия саркопенического ожирения. В каждой группе выделялась основная и контрольная подгруппа в зависимости от включения программы реабилитации в тактику ведения. Оценивалось изменение мышечного компонента состава тела и качество жизни по Миннесотскому опроснику.

Результаты. Пациенты обеих групп показали значимое улучшение параметров состава тела и качества жизни.

Заключение. Программа реабилитации оказалась эффективна у пациентов с саркопеническим ожирением, а также без него, в отношении улучшения показателей мышечного компонента состава тела, а также качества жизни.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; саркопеническое ожирение; состав тела; качество жизни

Для цитирования: Шевцова В. И., Пашкова А. А., Красноруцкая О. Н., Заречный П. Б., Терская А. Р. Применение реабилитационной программы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и саркопеническим ожирением. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):113–119. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-113-119>. EDN: MFMNGJ.

Поступила: 03.10.2024. В доработанном виде: 05.11.2024. Принята к печати: 27.11.2024. Опубликовано: 30.12.2024.

Application of rehabilitation programs to patients with chronic heart failure and sarcopenic obesity

Veronica I. Shevcova, Anna A. Pashkova, Olga N. Krasnorutckaya, Pavel B. Zarechny, Anna R. Terskaya
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Abstract

Changes in body composition: sarcopenia and obesity are common in patients with chronic heart failure, complicating the disease course and worsening the prognosis.

Objective. To investigate the effectiveness of the proposed rehabilitation method, which consisted of a combination of a hypo-caloric but high-protein diet, individualized physical activity, and breathing exercises.

Materials and methods. Patients ($n = 80$) were divided into 2 groups depending on the presence of sarcopenic obesity. In each group, the main and control subgroups were distinguished depending on the inclusion of the rehabilitation program in the management tactics. Changes in the muscle component of body composition and quality of life were assessed using the Minnesota questionnaire.

Results. Both groups exhibited significant improvements in body composition parameters and quality of life.

Conclusion. The rehabilitation program was effective in patients with and without sarcopenic obesity in terms of improving the muscle component of body composition and quality of life.

Keywords: chronic heart failure; sarcopenic obesity; body composition; quality of life

For citation: Shevcova VI, Pashkova AA, Krasnorutckaya ON, Zarechny PB, Terskaya AR. Application of rehabilitation programs to patients with chronic heart failure and sarcopenic obesity. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):113–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-113-119>. EDN: MFMNGJ.

Received: 03.10.2024. Revision received: 05.11.2024. Accepted: 27.11.2024. Published: 30.12.2024.

Введение / Introduction

Увеличение продолжительности жизни способствовало росту коморбидной патологии в популяции. Старение организма неизбежно сопровождается возраст-ассоциированными изменениями, которые в сочетании с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) нередко обуславливают нарушение состава тела у пациентов.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ввиду основополагающих патогенетических механизмов: окислительного стресса, нарушения нейрогуморальной регуляции и системного воспаления, у пациентов пожилого и старческого возраста оказывает влияние на мышечную ткань и способствует большей активизации катаболических процессов в ней с развитием саркопении [1]. Так, распространённость саркопении у больных ХСН на 20% выше, чем у пожилых пациентов без таковой, что было отмечено в исследовании SICA-HF [2].

Саркопения — это состояние, характеризующееся прогрессирующей потерей мышечной силы, массы и функции, а также способствующее развитию синдрома хрупкости, значимому повышению риска падений, повторных госпитализаций и смертности [3]. Среди пациентов с ХСН распространённость саркопении колеблется в значениях от 34 до 66%, при этом наиболее часто саркопения выявляется у больных с острой декомпенсацией ХСН ($\approx 66\%$) [4].

Снижение физической активности и мышечной массы, ассоциированное как со старением, так и с развитием ХНИЗ, в число которых входит ХСН, способствует замедлению метаболических процессов в организме, что приводит к набору массы тела преимущественно за счёт накопления висцерального абдоминального жира [5]. В связи с этим некоторыми исследователями выделяется отдельный фенотип саркопении — саркопеническое ожирение (СО), которое ассоциируется с прогрессированием системного воспаления, повышенным риском падений и переломов и ухудшением метаболического профиля [6].

Особенности состава тела пациентов, страдающих ХСН, редко учитывается при лечении, несмотря на то что ускоренная потеря мышечной массы тела и перераспределение жировой массы оказывают существенное влияние на качество жизни и дальнейший прогноз [7].

Множество проведённых исследований и метаанализов показали, что внедрение в программу лечения и реабилитации больных ХСН регулярной физической активности и обогащённого белковым

компонентом питания может препятствовать прогрессированию мышечной атрофии и даже способствовать восстановлению нормального состава тела [8]. На основании всех этих данных была разработана программа реабилитации, нацеленная на коррекцию саркопении и СО у паллиативных пациентов с ХСН.

Цель исследования / Objective — сравнение эффективности программы реабилитации у пациентов с саркопеническим ожирением и с изолированным нарушением состава тела.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследовании приняли участие 80 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и наличием показаний для оказания паллиативной медицинской помощи. Исследование выполнено согласно принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были разделены на 2 группы: с саркопеническим ожирением и без него. Далее для оценки эффективности программы реабилитации пациенты были поделены на подгруппы: основная подгруппа и контрольная. Основные подгруппы пациентов в течение полугода в дополнение к стандартным методам лечения прошли программу реабилитации (сочетание дозированной физической нагрузки, назначаемой с учётом общего состояния и функциональных возможностей пациентов, и рациона питания с повышенным содержанием белка (1,0 г/кг/сут). В качестве физической нагрузки с паллиативными пациентами проводились аэробные и дыхательные упражнения. В отношении контрольных подгрупп пациентов применялось только лечение, соответствующее клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по ХСН.

Были изучены параметры антропометрии, полученные в ходе биоимпедансметрии, характеризующие мышечный компонент состава тела, а также показатели качества жизни по Миннесотскому опроснику до и после проведённой реабилитации.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excell 2010. Статистический анализ проводился с помощью программы IBSS Statistics 25.0. С целью определения целесообразности приме-

нения методов параметрического анализа, каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет её соответствия закону нормального распределения, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Данные во всех группах, включённых в работу, имели распределение, отличное от нормального, поэтому материалы исследования были статистически обработаны с использованием методов непараметрического анализа. В качестве меры центральной тенденции указывалась медиана (Me), а меры изменчивости — межквартильный интервал (Q1 — Q3). Для оценки динамики изменения количественных показателей в связанных совокупностях был использован критерий Уилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Все исследуемые показатели антропометрии и качества жизни (табл.) у пациентов 1 группы (пациенты с СО) имели статистически значимые различия по результатам, полученным до начала программы реабилитации и после.

Наблюдалось значимое снижение массы тела (89,7 кг против 82,9 кг; $p < 0,001$) и ИМТ (33,3 кг/м² против 31,1 кг/м²; $p < 0,001$). При этом абсолютная (15,3 кг

против 16,7 кг; $p < 0,001$) и относительная (17% против 21,5%; $p < 0,001$) мышечная масса и соотношение ИММ/ИМТ (0,461 против 0,572; $p < 0,001$) имели значимое увеличение результатов после реабилитации.

При оценке качества жизни общее количество баллов стали значимо ниже после реабилитации, что говорит об улучшении качества жизни по всем аспектам у пациентов 1 группы.

Все исследуемые антропометрические показатели (табл.) у пациентов 2-ой группы (пациенты без саркопенического ожирения) показали статистически значимые различия по результатам, полученным до начала программы реабилитации и после. Результаты по общему количеству баллов также имели значимые различия.

Наблюдалось значимое снижение массы тела (79,9 кг против 75,0 кг; $p = 0,001$) и ИМТ (27,4 кг/м² против 26,3 кг/м²; $p < 0,001$). При этом абсолютная (18,4 кг против 20,5 кг; $p < 0,001$) и относительная (22% против 24,5%; $p < 0,001$) мышечная масса и соотношение ИММ/ИМТ (0,649 против 0,749; $p < 0,001$) имели значимое увеличение результатов после реабилитации.

При оценке качества жизни после реабилитации наблюдалось значимое снижение баллов по общему количеству баллов (52 балла против 56 баллов; $p = 0,001$), что указывает на улучшение качества жизни.

Таблица

Динамика показателей антропометрии и качества жизни у пациентов до и после реабилитации

Table

Dynamics of indicators of anthropometry and quality of life in patients before and after rehabilitation

Показатели	Статистические показатели	Контрольная подгруппа			Основная подгруппа		
		До реабилитации	После реабилитации	Уровень значимости (p)	До реабилитации	После реабилитации	Уровень значимости (p)
1 группа-пациенты с саркопеническим ожирением							
Масса тела, кг	Me	86,1	89,2	Z уилкоксона = -3,152, при p=0,002*	89,7	82,9	Z уилкоксона = -3,933, при p<0,001*
	Q1 — Q3	79,9–100,8	81,5–101,2		79,4–97,4	73,9–89,2	
ИМТ, кг/м²	Me	32,5	33,1	Z уилкоксона = -3,119, при p=0,002*	33,3	31,1	Z уилкоксона = -3,920, при p<0,001*
	Q1 — Q3	31,8–35,4	32,2–36,1		31,8–34,7	29,5–32,5	
Мышечная масса, кг	Me	14,9	11,9	Z уилкоксона = -3,920, при p<0,001*	15,3	16,7	Z уилкоксона = -3,509, при p<0,001*
	Q1 — Q3	13,0–17,6	9,0–14,1		12,3–17,0	15,3–21,1	
Мышечная масса, %	Me	17	13	Z уилкоксона = -3,968, при p<0,001*	17	21,5	Z уилкоксона = -3,736, при p<0,001*
	Q1 — Q3	13–20,8	9,25–17		15–19,75	17–25	

Показатели	Статистические показатели	Контрольная подгруппа			Основная подгруппа		
		До реабилитации	После реабилитации	Уровень значимости (<i>p</i>)	До реабилитации	После реабилитации	Уровень значимости (<i>p</i>)
ИММ/ИМТ	Me	0,460	0,338	Z уилкоксона = −3,920, при <i>p</i> <0,001*	0,461	0,572	Z уилкоксона = 3,845, при <i>p</i> <0,001*
	Q1 — Q3	0,365–0,526	0,276–0,430		0,373–0,526	0,481–0,672	
Качество жизни	Me	71,5	85	Z уилкоксона = −3,735, при <i>p</i> <0,001*	72,5	57	Z уилкоксона = −3,926, при <i>p</i> <0,001*
	Q1 — Q3	51,8–57,8	63–68		53–57	49–54	
2 группа-пациенты без саркопенического ожирения							
Масса тела, кг	Me	77,9	78,4	Z уилкоксона = −1,630, при <i>p</i> =0,103	79,9	75,0	Z уилкоксона = −3,920, при <i>p</i> =0,001*
	Q1 — Q3	67,4–92	69,1–93		68,4–96,2	64,8–89,9	
ИМТ, кг/м ²	Me	27,8	27,8	Z уилкоксона = −1,578, при <i>p</i> =0,113	27,4	26,3	Z уилкоксона = −3,921, при <i>p</i> <0,001*
	Q1 — Q3	25,4–30,4	25,5–29,8		22,7–30,8	21,7–28,8	
Мышечная масса, кг	Me	13,8	12,7	Z уилкоксона = −3,920, при <i>p</i> <0,001*	18,4	20,5	Z уилкоксона = −3,883, при <i>p</i> <0,001*
	Q1 — Q3	10,1–20,6	8,6–19,9		10,0–23,2	12,2–25,1	
Мышечная масса, %	Me	19	17	Z уилкоксона = −3,993, при <i>p</i> <0,001*	22	24,5	Z уилкоксона = −3,954, при <i>p</i> =<0,001*
	Q1 — Q3	14–28	11,25–26		17,3–25	21,3–29	
ИММ/ИМТ	Me	0,561	0,513	Z уилкоксона = −3,921, при <i>p</i> <0,001*	0,649	0,749	Z уилкоксона = −3,92, при <i>p</i> <0,001*
	Q1 — Q3	0,391–0,786	0,329–0,718		0,473–0,836	0,564–0,928	
Качество жизни	Me	55	64,5	Z уилкоксона = −3,799, при <i>p</i> <0,001*	56	52	Z уилкоксона = −3,222, при <i>p</i> =0,001*
	Q1 — Q3	51,8–57,8	63–68		53–57	49–54	

Обсуждение / Discussion

Оказывать влияние на мышечный метаболизм могут различные патологические процессы, развивающиеся при ХСН: гиперактивация симпатической системы, системное воспаление и изменение нейрогуморального высвобождения, в ответ, на которые происходит усиление окислительного стресса, повышение активности убиквитин-протеасомной системы и апоптотической активности, снижение высвобождения факторов роста скелетных мышц, способствующие генерализованному катаболическому сдвигу в гомеостазе мышечной ткани. Все эти изменения приводят к системному усилению деградации белков с последующим развитием мышечной атрофии с жировой инфильтрацией [9].

Накопление жировой ткани сопровождается повышением секреции провоспалительных адипоки-

нов, оказывающих эффект липотоксичности в отношении клеток скелетной мускулатуры, что имеет большое значение для дальнейшего прогрессирования саркопении [10].

Согласно метаанализу *Gao Q et al.*, глобальная распространённость СО среди людей пожилого возраста составила 11% [11]. При этом среди пациентов с ХСН чаще СО наблюдается при сохранённой ФВ [12].

Употребление пищи с повышенным содержанием белка или белковых добавок способно снизить потери мышечной массы, стимулировать синтез белка в организме и увеличивать мышечную массу, а также повышать физическую работоспособность [13].

В исследовании *Muscariello E et al.* сравнили влияние гипокалорийной диеты с умеренным и высоким содержанием белка на мышечную массу у пожилых женщин с СО. Гипокалорийная диета с уме-

ренным содержанием белка (0,8 г/кг массы тела) привела к снижению индекса мышечной массы ($-0,2$; $p<0,01$), тогда как гипокалорийная диета с высоким содержанием белка (1,2 г/кг массы тела) способствовала увеличению индекса мышечной массы ($+0,2$; $p<0,01$) [14].

Суточная норма потребления пищевого белка для пожилых людей должна быть выше значения, принятого для взрослых (0,8 г/кг/сут), и составлять 1,2–1,5 г/кг/сут, согласно рекомендациям PROT-AGE [15].

Аэробные упражнения препятствуют возрастному снижению мышечной силы. Сочетание тренировок с белковыми или аминокислотными добавками представляют собой эффективную стратегию для повышения мышечной силы и массы, физических функций и уменьшения возрастных изменений мышц у пожилых людей. Также было показано, что достаточное потребление белка и физические упражнения активируют сигнальный путь mTORC1, который стимулирует синтез мышечного белка, впоследствии предотвращая потерю мышечной массы [16].

Рандомизированное контролируемое исследование HF-ACTION (2009 г.) показало эффективность тренировок у пациентов с ХСН ФК III–IV. Так, выполнение упражнений способствовало увеличению расстояния 6-минутной ходьбы (20 м против 5 м; $p<0,001$), продолжительности упражнений на кардиопульмональном нагрузочном тесте (1,5 мин против 0,3 мин; $p<0,001$) и пикового VO_2 (0,6 мл/мин/кг против 0,2 мл/мин/кг; $p<0,001$). Помимо этого, выполнение физических упражнений было ассоциировано со снижением вероятности повторной госпитализации и смерти, а также с умеренным повышением качества жизни [17].

Chen T et al. продемонстрировали, что выполнение аэробных упражнений пожилыми пациентами с СО способствовало снижению массы жира в организме ($-0,7$ кг, $p<0,05$) и объема висцерального жира (-6 см^2 , $p<0,05$), при этом была сохранена масса скелетных мышц ($+0,1$ кг, $p<0,05$) по сравнению с контрольной группой [18].

Согласно результатам настоящего исследования, пациенты с ХСН при СО и при изолированном нарушении состава тела демонстрировали улучшение всех антропометрических показателей. В обоих клинических кластерах наблюдалось снижение массы

тела и ИМТ, и повышение показателей мышечной массы и соотношения ИММ/ИМТ после проведения реабилитации по авторскому методу.

Качество жизни пациентов улучшилось в обоих клинических кластерах при проведении реабилитационных мероприятий, однако имелись отличия по исследуемым показателям. У пациентов с СО качество жизни улучшилось по всем аспектам жизни, а у пациентов с изолированным нарушением состава тела — только по паллиативному аспекту. Таким образом, у пациентов 2-го кластера проведение реабилитации способствовало улучшению функциональных возможностей и тем самым — повышению качества жизни. При этом выраженность симптомов ХСН и нарушения социального аспекта жизни беспокоят больных так же, как и до реабилитации.

Результаты, полученные у пациентов 1-й группы после реабилитации, соответствуют показателям пациентов 2-й группы до реабилитации.

Согласно всем полученным результатам, объем проводимых реабилитационных мероприятий является эффективным для коррекции состава тела у пациентов с СО и способствует повышению качества жизни. Для пациентов только с саркопенией или с ожирением, чье клиническое состояние изначально лучше, необходимы изменения программы реабилитации — например, повышение интенсивности аэробных упражнений или добавление силовых тренировок, что требует дальнейшего проведения исследований реабилитационных методов при ХСН и нарушениях состава тела пациентов.

Заключение / Conclusion

Саркопения является частым сопутствующим состоянием при ХСН: как самостоятельно, так и в сочетании с изменениями жировой массы тела, а также способствует увеличению риска повторной госпитализации и смертности, и ухудшению качества жизни больных.

Для выбора наиболее эффективной тактики лечения пациентов необходимо идентифицировать клинические фенотипы ХСН с оценкой состава тела. Будущая разработка реабилитационных мероприятий для больных ХСН должна проводиться с учетом индивидуальных особенностей пациента, выявленных на основании антропометрических данных, оценки мышечной силы и физического функционирования.

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. *Пашкова А. А.* — концепция и дизайн исследования, оформление рукописи; *Красноруцкая О. Н.*, *Заречный П. Б.* — анализ релевантных научных публикаций по теме исследования, оформление рукописи; *Шевцова В. И.*, *Терская А. Р.* — сбор и обработка материала, оформление рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевцова Вероника Ивановна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: shevvi17@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

РИНЦ SPIN-код: 1393–7808

Пашкова Анна Александровна — д. м. н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: apashkova@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9026-7763>

РИНЦ SPIN-код: 7605–1630

Красноруцкая Ольга Николаевна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: 89805520393onk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4796-7334>

РИНЦ SPIN-код: 3953–4656

Заречный Павел Борисович — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

Терская Анна Романовна — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: annapetrenko.2001@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1380-5469>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is 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. *Pashkova AA* — concept and design of the study, manuscript design; *Krasnorutckaya ON*, *Zarechny PB* — analysis of relevant scientific publications on the research topic, manuscript design; *Shevcova VI*, *Terskaya AR* — collection and processing of material, manuscript design.

ABOUT THE AUTHORS

Veronica I. Shevcova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: shevvi17@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

RSCI SPIN code: 1393–7808

Anna A. Pashkova — Dr. Sci (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Outpatient Therapy, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

e-mail: apashkova@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9026-7763>

RSCI SPIN code: 7605–1630

Olga N. Krasnorutckaya — Dr. Sci (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

e-mail: 89805520393onk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4796-7334>

RSCI SPIN code: 3953–4656

Pavel B. Zarechny — 6th year student of the Faculty of Medicine, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

Anna R. Terskaya — 6th year student of the Faculty of Medicine, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

e-mail: annapetrenko.2001@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1380-5469>

Список литературы / References

1. Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):105-116. [Grigorieva II, Raskina TA, Letaeva MV, et al. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):105-116. (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.
2. Emami A, Saitoh M, Valentova M, et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from

- the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1580-1587. doi: 10.1002/ehf.1304.
3. Damluji AA, Alfaraidhy M, AlHajri N, et al. Sarcopenia and Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2023 May 16;147(20):1534-1553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071.
 4. Zhang Y, Zhang J, Ni W, et al. Sarcopenia in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):1007-1017. doi: 10.1002/ehf2.13255.
 5. Драпкина О.М., Будневский А.В., Овсянников Е.С., и др. Саркопеническое ожирение: закономерности и парадоксы. *Профилактическая медицина*. 2021;24(1):73-78. [Drapkina OM, Budnevsky AV, Ovsyanikov ES, et al. Sarcopenic obesity: patterns and paradoxes. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(1):73-78. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20212401173.
 6. Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М., и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3576. [Berns SA, Sheptulina AF, Mamutova EM, et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3576. EDN: OWOAYO
 7. Драпкина О.М., Скрипникова И.А., Яралиева Э.К., Мясников Р.П. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3451. [Drapkina OM, Skripnikova IA, Yeralieva EK, Myasnikov RP. Body composition in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3451. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3451.
 8. Wei S, Nguyen TT, Zhang Y, et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 30;14:1185221. doi: 10.3389/fendo.2023.1185221.
 9. Yin J, Lu X, Qian Z, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics*. 2019 May 31;9(14):4019-4029. doi: 10.7150/thno.33000.
 10. Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сайпудинова К.М., и др. Сердечная недостаточность и ожирение. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1115-1121. [Safiullina AA, Uskach TM, Saipudinova KM, et al. Heart failure and obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(9):1115-1121. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.09.201837.
 11. Gao Q, Mei F, Shang Y, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021 Jul;40(7):4633-4641. doi: 10.1016/j.clnu.2021.06.009.
 12. Naseeb MA, Volpe SL. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging. *Nutr Res*. 2017 Apr;40:1-20. doi: 10.1016/j.nutres.2017.01.001.
 13. Зарудский А.А. Саркопения и ее компоненты у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;2:132-143. [Zarudskij AA. Sarcopenia and its components in patients with systolic heart failure. *Sovremennyye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2020;2:132-143. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2312-2935-2020-10037.
 14. Muscariello E, Nasti G, Siervo M, et al. Dietary protein intake in sarcopenic obese older women. *Clin Interv Aging*. 2016 Feb 5;11:133-40. doi: 10.2147/CIA.S96017.
 15. Плещёв И.Е., Николенко В.Н., Ачкасов Е.Е., и др. Эффективность нутритивной поддержки и её роль в процессе лечения лиц с саркопенией. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):12-22. [Pleshchev IE, Nikolenko VN, Achkasov EE, et al. The efficacy of nutritional support and its role in the treatment of persons with sarcopenia. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(1):12-22. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2949-1924-0003.
 16. Бергамбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Комплексная физическая реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью: влияние на клинко-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4814. [Begrambekova YuL, Karanadze NA, Plisyuk AG, Orlova YaA. Comprehensive physical rehabilitation of patients with heart failure: impact on clinical and functional status and analysis of problems related to the enrollment. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4814. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4814.
 17. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
 18. Chen HT, Chung YC, Chen YJ, et al. Effects of Different Types of Exercise on Body Composition, Muscle Strength, and IGF-1 in the Elderly with Sarcopenic Obesity. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Apr;65(4):827-832. doi: 10.1111/jgs.14722.



Оценка уровня знаний студентов по основным вопросам рационального применения антимикробных препаратов

Пляшешников М. А., Титова З. А.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В условиях продолжающегося роста антибиотикорезистентности важным компонентом применения антимикробных препаратов является повышение уровня знаний студентов медицинских университетов по основным вопросам рациональной антимикробной терапии.

Цель. Определение уровня знаний студентов 6 курса Института клинической медицины (ИКМ) Алтайского государственного медицинского университета (АГМУ) по основным вопросам рационального применения антимикробных препаратов (АМП).

Материалы и методы. Проведён анализ данных анонимного анкетирования студентов 6 курса ИКМ АГМУ, выполненного в 2023–2024 учебном году.

Результаты представлены в виде «среднего процента ответа на вопрос» (СПО). Лучшие результаты были показаны студентами при ответе на следующие вопросы: время оценки эффективности стартовой антимикробной терапии (АМТ) (СПО = 85%), необходимость замены АМП при положительном клиническом эффекте (СПО = 60%), тактика лечения острого тонзиллита/фарингита (СПО = 56%). Худшие результаты были показаны студентами при ответе на следующие вопросы: комбинирование АМП (СПО = 16%), критерии отмены АМП (СПО = 18%), вспомогательные лекарственные средства при бактериальных инфекциях дыхательных путей (СПО = 8%), выбор АМП первой линии при нетяжёлой внебольничной пневмонии (СПО = 18%), остром цистите (СПО = 17%), остром неосложнённом пиелонефрите (СПО = 7%), выбор рационального режима применения ампициллина (СПО = 29%) и цефиксима (СПО = 33%).

Заключение. По результатам проведённого анкетирования можно сделать вывод о недостаточном уровне знаний студентов по основным вопросам АМТ (в среднем 37% правильных ответов в целом по анкете).

Ключевые слова: студенты; анкетирование; антимикробные препараты

Для цитирования: Пляшешников М. А., Титова З. А. Оценка уровня знаний студентов по основным вопросам рационального применения антимикробных препаратов. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):120–130. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-120-130>. EDN: LVWVMI.

Поступила: 11.11.2024. **В доработанном виде:** 12.12.2024. **Принята к печати:** 20.12.2024. **Опубликована:** 30.12.2024.

Assessment of students' knowledge level regarding the rational use of antimicrobials

Mark A. Plyasheshnikov, Zoia A. Titova

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Abstract

Relevance. In the context of the continuing growth of antibiotic resistance, an important aspect of antimicrobial drug use is increasing the knowledge level of medical university students regarding the main issues of rational antimicrobial therapy.

Objective. To determine the level of basic knowledge of 6th year students at the Institute of Clinical Medicine (ICM) on the main issues of the rational use of antimicrobial drugs (AMD).

Materials and methods. The data from an anonymous survey among the 6th year students of the ICM, carried out in the 2023–2024 academic year were analyzed.

The results are presented in the form of an "average percentage of responses to a question" (APR). The best results were shown by the student who answered the following questions: the time to evaluate the effectiveness of initial antimicrobial therapy in (AMT) (APR = 85%), the need to replace AMD with a positive clinical effect (APR = 60%), and tactics for the treatment of acute tonsillitis/pharyngitis (APR = 56%). The worst results were shown by the students answering the following questions: combination of AMD (APR = 16%), criteria for AMD withdrawal (APR = 18%), auxiliary drugs for bacterial infections of the respiratory tract (APR = 8%), the choice of first-line AMD for mild community-acquired pneumonia (APR = 18%), acute cystitis (APR = 17%), acute uncomplicated pyelonephritis (APR = 7%), the choice of a rational administration schedule of ampicillin (APR = 29%) and cefixime (APR = 33%).

Conclusion. Based on the results of the survey, it can be concluded that there is an insufficient knowledge level of basic AMT issues among the 6th year ICM students (on average, 37% of correct answers in the questionnaire as a whole).

Keywords: students; questionnaire survey; antimicrobials

For citation: Plyasheshnikov MA, Titova ZA. Assessment of students' knowledge level regarding the rational use of antimicrobials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):120–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-120-130>. EDN: LVWVMI.

Received: 11.11.2024. **Revision received:** 12.12.2024. **Accepted:** 20.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

В эпоху растущей антибиотикорезистентности большое значение имеет проведение мероприятий, направленных на сдерживание роста устойчивости основных патогенов к антимикробным препаратам (АМП) [1]. Это, прежде всего, применение антибиотиков строго по показаниям, ограничение длительности курсов антимикробной терапии (АМТ), а также рациональное применение АМП с учётом принципов минимальной достаточности спектра действия и минимального экологического ущерба [2–6].

Основная доля АМП назначается врачами первичного звена при инфекциях дыхательных и мочевых путей. Выпускники медицинских вузов должны хорошо знать общие правила рациональной АМТ, а также современные клинические рекомендации по выбору АМП при респираторных и мочевых инфекциях, которые регулярно обновляются, в отличие от их инструкций по медицинскому применению (ИМП).

Цель исследования / Objective

Определение уровня базовых знаний студентов 6 курса Института клинической медицины (ИКМ) Алтайского государственного медицинского университета (АГМУ) по основным вопросам рационального применения АМП.

Материалы и методы / Materials and methods

Нами проведено анонимное анкетирование 336 студентов 6 курса ИКМ, проходивших обучение в 2023–2024 учебном году. Для работы с анкетами все студенты дали добровольное согласие. Респондентам было предложено указывать только курс, название института и дату анкетирования без указания каких-либо персональных данных. Анкетирование проводилось в первые дни обучения по дисциплине «Клиническая фармакология» до изучения вопросов АМТ. Нами использовалась оригинальная анкета, разработанная Бонцевичем Р. А. и соавт., которая ра-

нее применялась для оценки знаний старшекурсников по вопросам АМТ в исследовании «KANT» [7, 8].

Для анализа полученной информации использовалась программа Microsoft Excel. В случаях, если предлагалось выбрать только 1 вариант ответа, подсчитывался процент студентов, давших правильный ответ. При предложении выбрать 1 или несколько вариантов (при одном правильном ответе), за верный ответ начислялся 1 балл, за каждый неправильный ответ вычиталось 0,5 балла. В вопросах с несколькими правильными ответами при подсчёте результата за неверный ответ респонденту начислялось 0 баллов, за верный — 1 балл, за неполный или частично верный ответ количество баллов рассчитывалось по следующей формуле: $(y-z)/x$, где x — общее количество правильных ответов, y — количество правильных ответов, указанное респондентом, z — количество неправильных ответов, указанное респондентом. Среднее значение верных, частично верных и неверных ответов характеризовалось как «средний процент ответа на вопрос» (СПО).

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

Первые четыре и седьмой вопросы анкеты посвящены общим правилам проведения рациональной АМТ. В первом вопросе респондентам предлагалось определить адекватные сроки оценки эффективности стартового режима АМТ. Согласно современным рекомендациям, эффективность стартовой эмпирической АМТ оценивается в первые 48–72 часа [4, 5]. Правильный ответ выбрали около 85% студентов (см. рис. 1).

По согласованному мнению экспертов менять эффективную эмпирическую АМТ не нужно до принятия решения об её отмене [4, 5]. Во втором вопросе респондентам предлагалось выбрать рациональное действие врача при условии положительного клинического эффекта на фоне АМТ и необходимости проведения более длительного курса лечения. Правильный ответ (смена АМП не требуется до окончания курса лечения) выбрали около 60% респондентов (см. рис. 2).

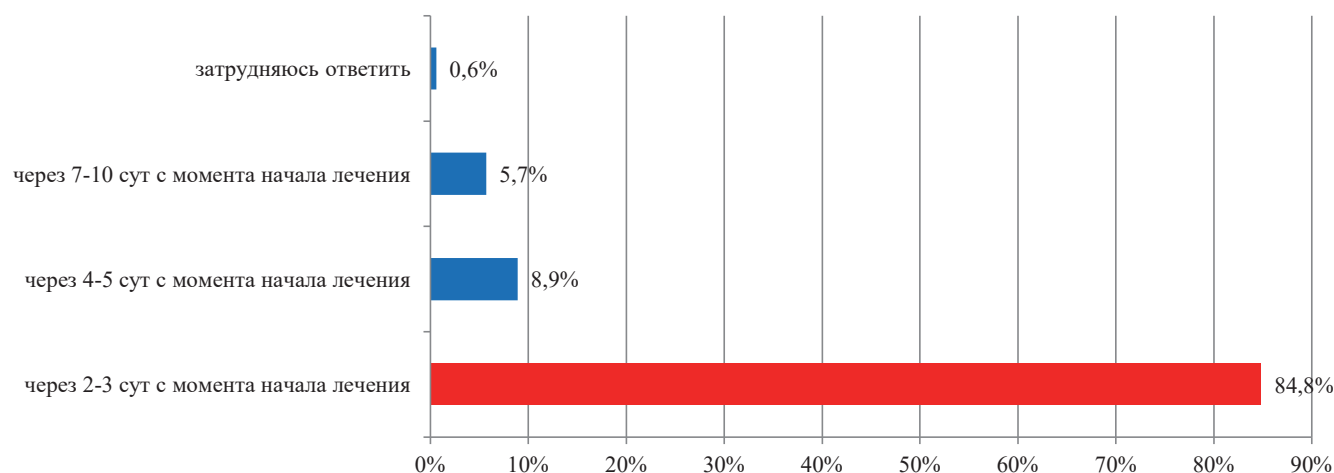


Рис. 1. Результаты ответов на первый вопрос анкеты

Fig. 1. The results of the answers to the first question of the questionnaire

Примечание: Красный цвет соответствует верным вариантам ответа, синий цвет — неверным.

Note: The red color corresponds to the correct answer options, the blue color corresponds to the incorrect ones.

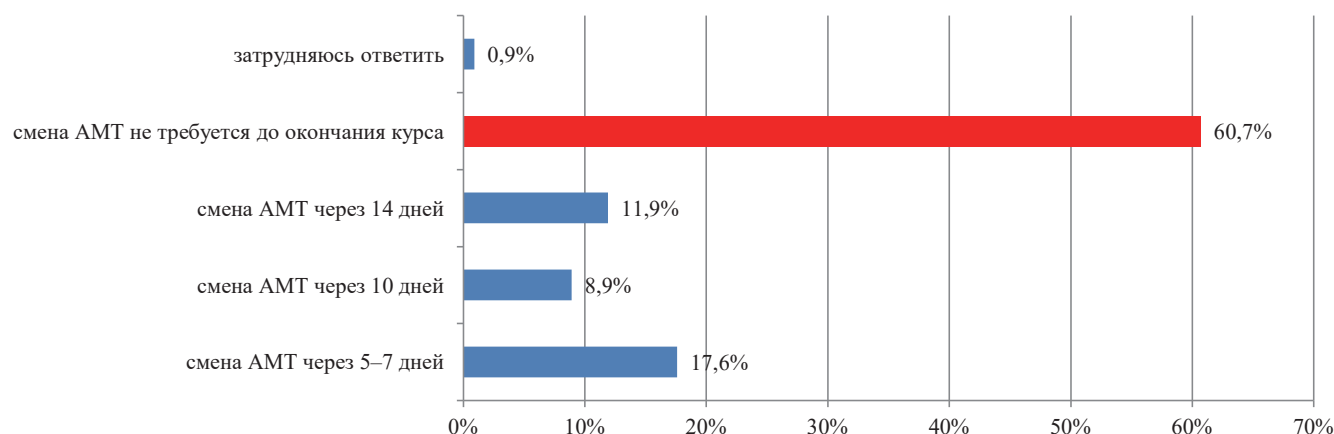


Рис. 2. Результаты ответов на второй вопрос анкеты

Fig. 2. The results of the answers to the second question of the questionnaire

Примечание: Красный цвет соответствует верным вариантам ответа, синий цвет — неверным.

Note: The red color corresponds to the correct answer options, the blue color corresponds to the incorrect ones.

При необходимости комбинирования антибиотиков необходимо использовать препараты, которые не дублируют антимикробный спектр друг друга. Соответственно, в третьем вопросе анкеты студентам нужно было указать комбинации АМП, которые нерационально назначать в клинической практике в связи со схожим спектром действия. Наиболее часто в качестве нерациональной респонденты неверно указывали комбинацию азитромицин + ампициллин + амикацин (36%). Все 3 нерациональные комбинации (см. рис. 3) указали всего 2 студента (0,60%). Две нерациональные комбинации из трёх указали 8% респондентов. СПО по данному вопросу составил 16%.

Комплексная оценка динамики клинических и лабораторных показателей является основой для окончательной оценки эффективности АМТ и принятия решения об её достаточности. Сохранение

отдельных симптомов инфекции, изменений лабораторных показателей, а также остаточная инфильтрация на рентгенограмме при пневмонии не могут служить обоснованием продолжения АМТ или её замены [4, 5]. Соответственно, в четвёртом вопросе анкеты студентам предлагалось определить ситуацию, в которой у пациента с внебольничной пневмонией и положительной динамикой на фоне лечения необходимо продолжить АМТ более 5–7 дней. Правильный ответ (ни в одной из указанных ситуаций) выбрали около 18% анкетированных (см. рис. 4). Решили продолжить АМТ 80% респондентов, в том числе: 46% — при сохранении остаточной инфильтрации на рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) через 2 недели после начала лечения; 44% — при сохранении субфебрилитета, 30% — при сохранении повышенного СОЭ.

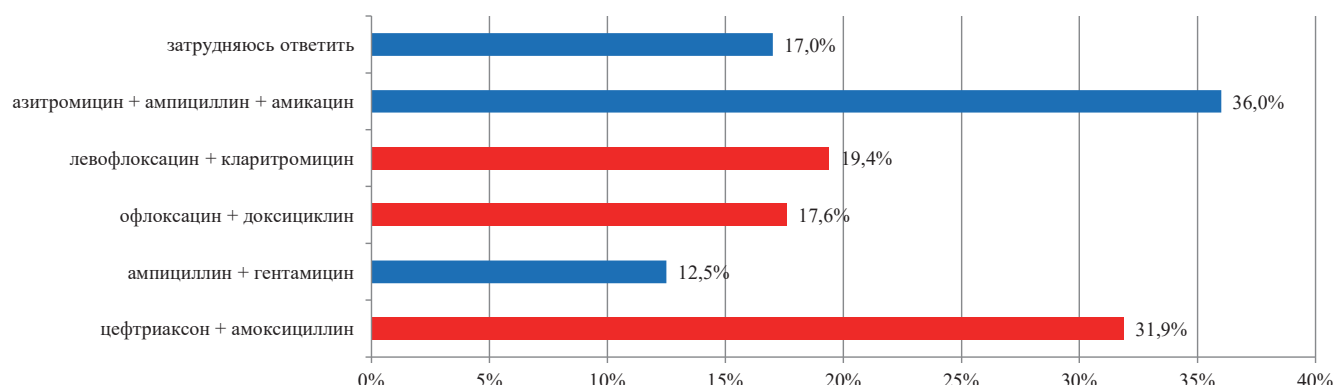


Рис. 3. Результаты ответов на третий вопрос анкеты

Fig. 3. The results of the answers to the third question of the questionnaire

Примечание: Красный цвет соответствует верным вариантам ответа, синий цвет — неверным.

Note: The red color corresponds to the correct answer options, the blue color corresponds to the incorrect ones.

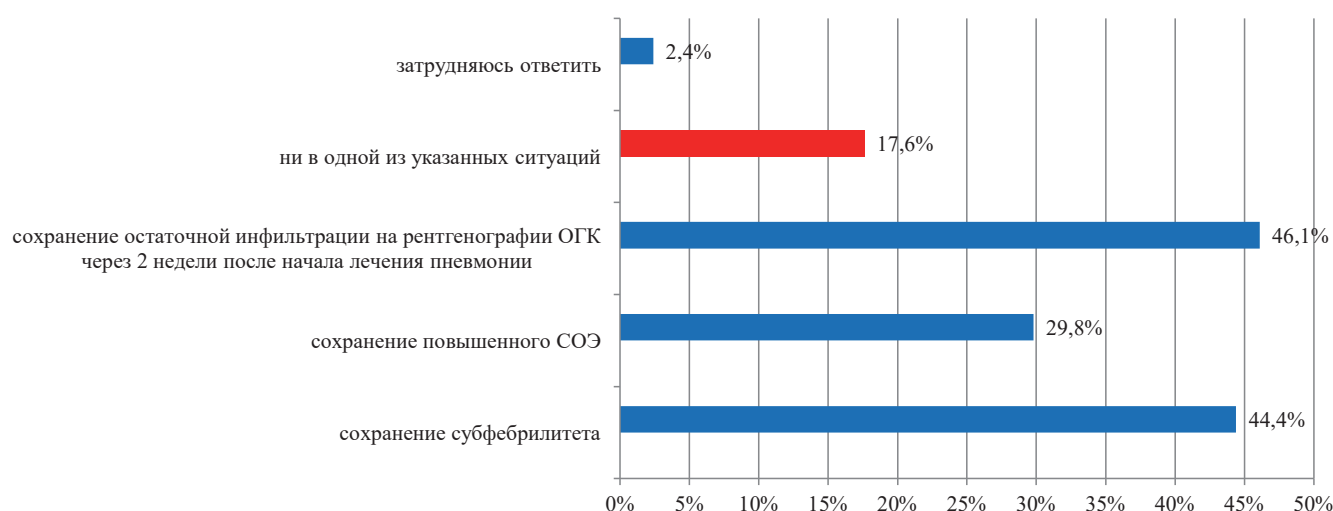


Рис. 4. Результаты ответов на четвертый вопрос анкеты

Fig. 4. The results of the answers to the fourth question of the questionnaire

Примечание: Красный цвет соответствует верным вариантам ответа, синий цвет — неверным.

Note: The red color corresponds to the correct answer options, the blue color corresponds to the incorrect ones.

В реальной клинической практике часто вместе с АМП назначаются дополнительные лекарственные средства (ЛС), которые могут «усилить действие антибиотиков» и «снизить частоту нежелательных реакций» (антимикотические средства, пробиотики, пребиотики, витамины, иммуномодуляторы и другие). Эксперты по этому вопросу высказывают однозначное мнение: использовать можно только препараты с доказанной эффективностью, в частности, некоторые пробиотики, муколитики при продуктивном кашле [4, 5]. В седьмом вопросе студентам необходимо было определить вспомогательные ЛС, которые они считают целесообразным добавить к АМП при лечении бактериальных инфекций дыхательных путей (пневмония и другие). Правильный вариант ответа (ацетилцистеин, карбоцистеин) выбрали около 38% студентов, однако 95% из них одновременно выбрали другие неверные варианты ответа. Наиболее часто

в качестве вспомогательных ЛС анкетированные предлагали использовать витамины и пре- или пробиотики (см. рис. 5). СПО по данному вопросу с учётом большого числа неправильных ответов составил 8%.

5, 6, 8 и 9 вопросы нашей анкеты посвящены частным вопросам проведения АМТ в различных клинических ситуациях. Согласно актуальным рекомендациям при остром тонзиллофарингите, который наиболее часто имеет вирусную природу, назначение системных АМП показано при подтверждении стрептококковой этиологии процесса. Также рекомендуется использовать шкалу Мак-Айзека и назначать АМП при наличии у больного 4–5 баллов по данной шкале. При 2–3 баллах назначение системных АМП проводится по результатам экспресс-теста на бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) и/или бактериологического исследования [5, 9]. В пятом вопросе респондентам предлагалось выбрать наибо-

лее рациональные действия при диагностировании острого тонзиллита/фарингита и наличии 2-х баллов по шкале Мак-Айзека. Правильный ответ (проведение экспресс-диагностики на БГСА с последующем

решением вопроса о назначении системных АМП) выбрали около 83% студентов (см. рис. 6). При этом 56% из них одновременно выбрали неверные ответы, поэтому СПО по данному вопросу составил 56%.

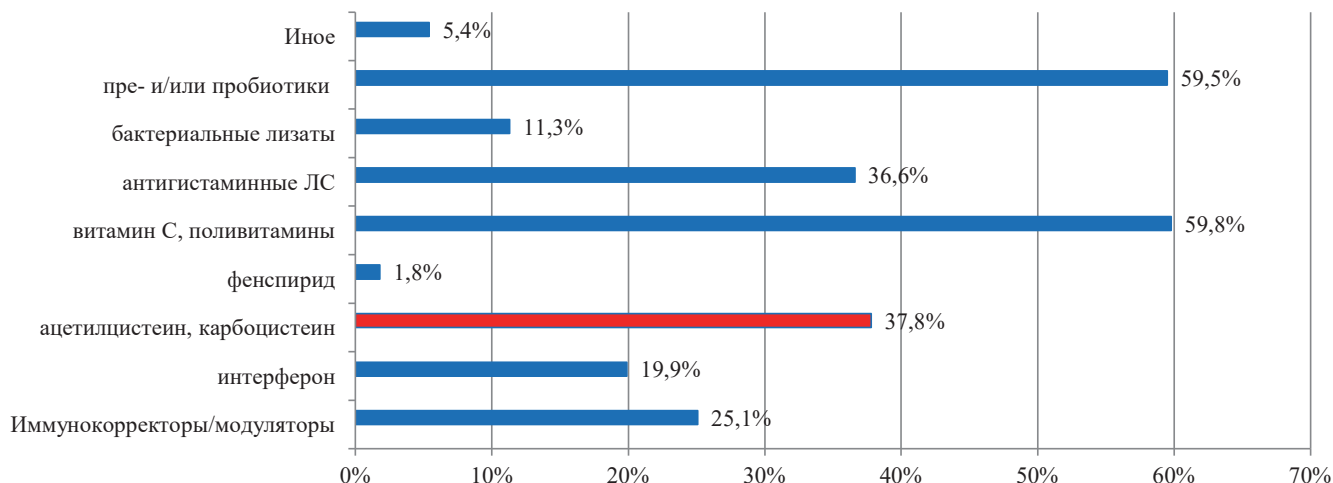


Рис. 5. Результаты ответов на седьмой вопрос анкеты

Fig. 5. The results of the answers to the seventh question of the questionnaire

Примечание: Красный цвет соответствует верным вариантам ответа, синий цвет — неверным.

Note: The red color corresponds to the correct answer options, the blue color corresponds to the incorrect ones.

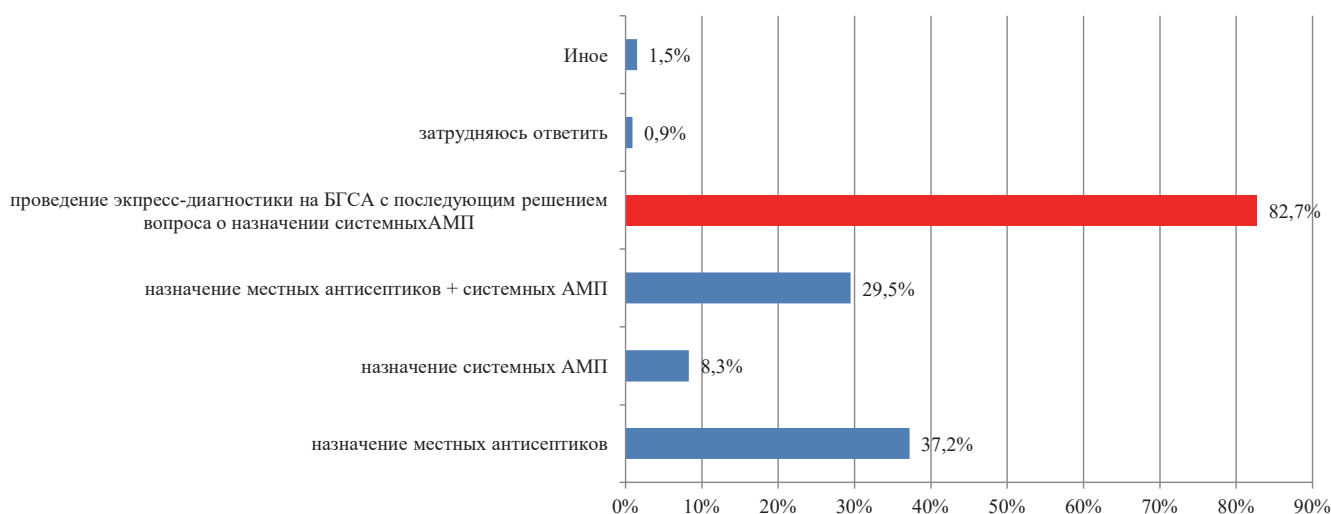


Рис. 6. Результаты ответов на пятый вопрос анкеты

Fig. 6. The results of the answers to the fifth question of the questionnaire

Примечание: Красный цвет соответствует верным вариантам ответа, синий цвет — неверным.

Note: The red color corresponds to the correct answer options, the blue color corresponds to the incorrect ones.

Согласно современным клиническим рекомендациям выбор АМТ при нетяжёлой внебольничной пневмонии зависит от возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и факторов риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями [5, 10]. У пациентов до 60–65 лет без сопутствующей патологии и факторов риска препаратом выбора считается амоксициллин, препаратами второй линии — макролиды. В шестом вопросе анкеты студентам предлагалось указать типичные

ошибки в стартовой АМТ нетяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых пациентов до 60–65 лет без факторов риска и сопутствующей патологии. Наиболее частым ответом (около 52% опрошенных) было «применение респираторных фторхинолонов» (см. рис. 7). Около 30% выбрало 2 варианта из предложенных, около 10% — 3 варианта, около 4% — 4 варианта и только 1 студент (0,30%) выбрал все 5 вариантов. СПО по данному вопросу с учётом большого количества неполных ответов составил 30%.

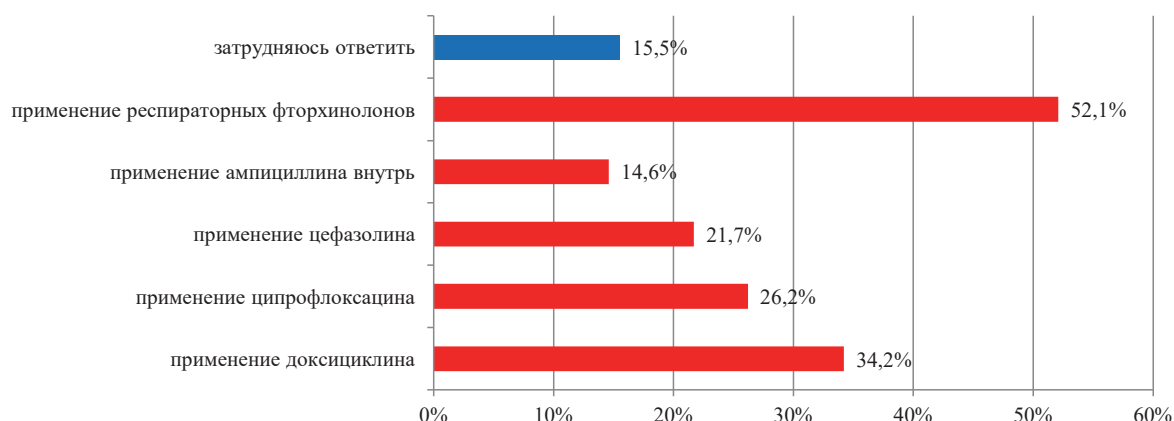


Рис. 7. Результаты ответов на шестой вопрос анкеты

Fig. 7. The results of the answers to the sixth question of the questionnaire

Примечание: Красный цвет соответствует верным вариантам ответа, синий цвет — неверным.

Note: The red color corresponds to the correct answer options, the blue color corresponds to the incorrect ones.

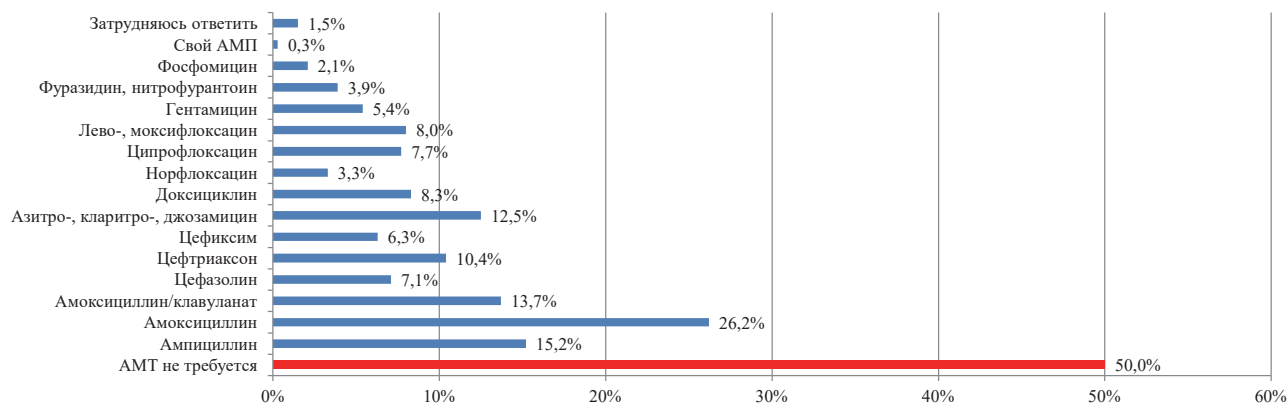


Рис. 8. Выбор препаратов при остром трахеобронхите у пациента без коморбидности, не принимавшего АМП в последние 3 месяца

Fig. 8. The choice of drugs for acute tracheobronchitis in a patient without comorbidity who has not taken AMD in the last 3 months

Примечание: Красный цвет соответствует верным вариантам ответа, синий цвет — неверным.

Note: The red color corresponds to the correct answer options, the blue color corresponds to the incorrect ones.

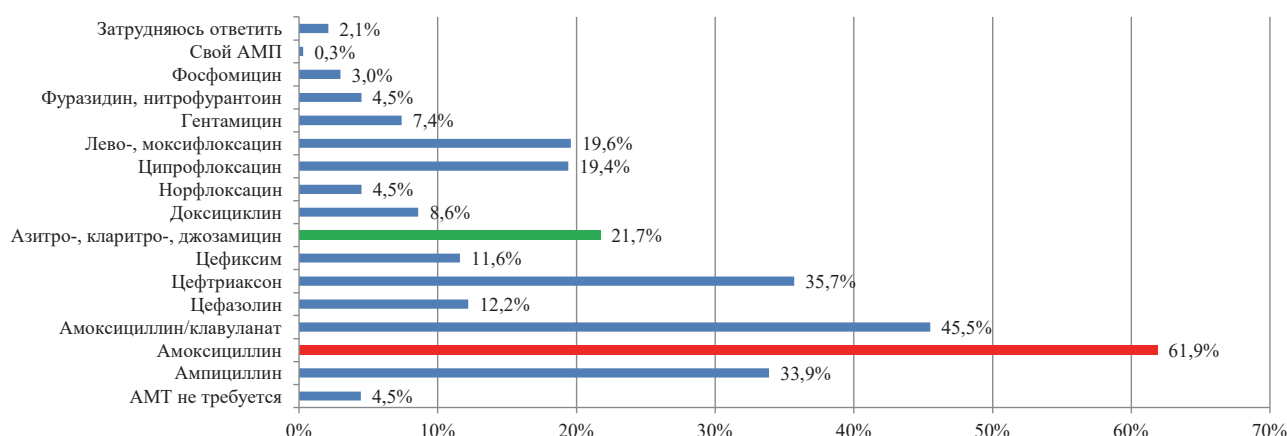


Рис. 9. Выбор препаратов при нетяжелой внебольничной пневмонии у пациента без коморбидности, не принимавшего АМП в последние 3 месяца

Fig. 9. The choice of drugs for mild community-acquired pneumonia in a patient without comorbidity who has not taken AMD in the last 3 months

Примечание: Красный цвет соответствует препарату выбора, зеленый цвет — препаратам второй линии, синий цвет — не рекомендованным препаратам.

Note: The red color corresponds to the drug of choice, the green color corresponds to the second — line drugs, the blue color corresponds to non — recommended drugs.

В восьмом вопросе студентам было предложено указать препарат (препараты) выбора (первой линии) у пациента без коморбидности, не принимавшего АМП в последние 3 месяца в следующих случаях: 1) острый неосложнённый трахеобронхит, 2) нетяжёлая внебольничная пневмония, 3) острый цистит, 4) острый неосложнённый пиелонефрит. При выборе респондентами препаратов второй или третьей линий терапии ответ оценивался в 0,5 балла, а при выборе одновременно препаратов основной и дополнительной групп — балл за ответ не снижался и рассчитывался, исходя из полноты выбора препарата (препаратов) первой линии терапии. Анализ правильности указания АМП был проведён в соответствии с положениями современных отечественных клинических рекомендаций [5, 9–13].

Острый трахеобронхит в большинстве случаев имеет вирусную этиологию, назначение антибиотиков предусмотрено только у некоторых категорий больных, которые оговорены в современных рекомендациях [5, 11]. Однако, только половина студентов выбрали ответ «АМП не требуется» (см. рис. 8), из них 16% одновременно рекомендовали приём различных АМП. Таким образом, правильно ответили на вопрос около 42% респондентов.

При нетяжёлой внебольничной пневмонии у пациента без коморбидности, не принимавшего АМП в последние 3 месяца, амоксициллин как препарат выбора указали 62% опрошенных (см. рис. 9), из них 84% одновременно указали от 1 до 9 других, не рекомендованных препаратов. Макролиды как средства первого выбора выбрали около 22% студентов,

при этом 92% из них указали одновременно другие, не рекомендованные ЛС. СПО по данному вопросу с учётом неправильных вариантов составил 18%.

В актуальных клинических рекомендациях по острому циститу в качестве препаратов первого выбора рекомендованы фосфомицин и нитрофураны (фуразидин и нитрофурантоин). Пациентам с непереносимостью препаратов первой линии в качестве альтернативы предлагается назначение цефиксима [5, 12]. В нашем исследовании нитрофураны в качестве препаратов первой линии указали около 46% студентов (см. рис. 10), из них почти половина (49%) одновременно выбрали другие, не рекомендованные препараты. Фосфомицин в качестве средства первого выбора указали около 18% студентов, из них 58% одновременно выбрали не рекомендованные препараты. Цефиксим в качестве препарата первого выбора рекомендовали 16% респондентов и большая часть из них (89%) дополнительно выбрали другие, не рекомендованные АМП. Таким образом, только препараты первой и второй линии (фуразидин, нитрофурантоин, фосфомицин и цефиксим) указали всего 89 студентов (около 27%). СПО по данному вопросу составил 17%.

При остром неосложнённом пиелонефрите препаратами выбора считаются фторхинолоны (ципро- и левофлоксацин) и цефалоспорины 3-го поколения внутрь (цефиксим), альтернативным препаратом является амоксициллин/клавуланат [5, 13]. В нашем исследовании ципрофлоксацин в качестве препарата первой линии выбрали 30% студентов, цефиксим — 20%, лево- и моксифлоксацин — 16%, амоксициллин/клавуланат — 17% (см. рис. 11). При этом только

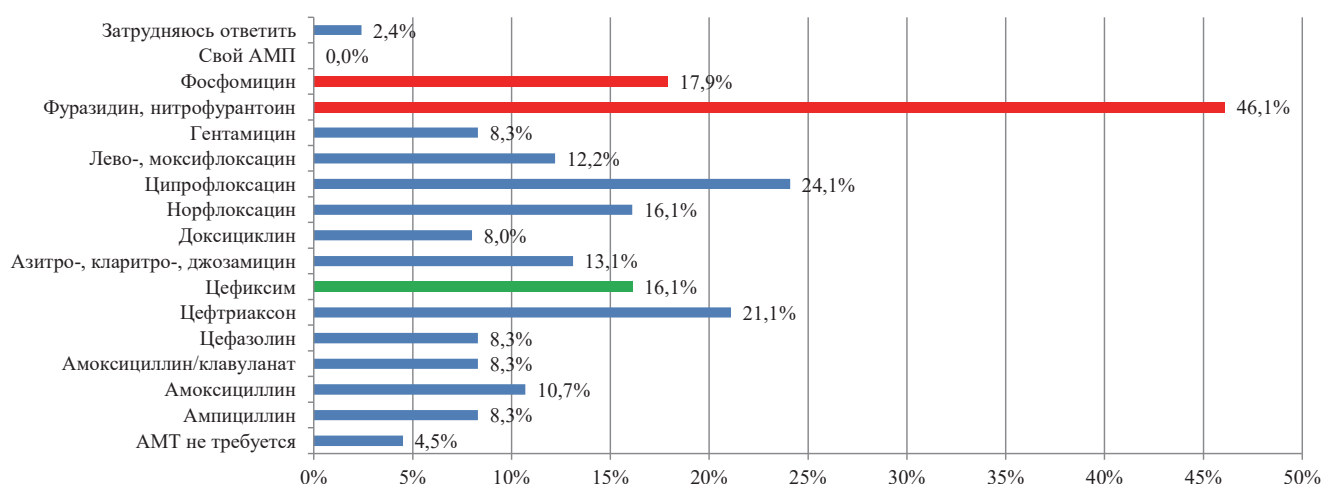


Рис. 10. Выбор препаратов при остром неосложнённом цистите

Fig. 10. The choice of drugs for acute uncomplicated cystitis

Примечание: Красный цвет соответствует препаратам выбора, зелёный цвет — препарату второй линии, синий цвет — не рекомендованным препаратам.

Note: The red color corresponds to the drugs of choice, the green color corresponds to the second — line drug, the blue color corresponds to non — recommended drugs.

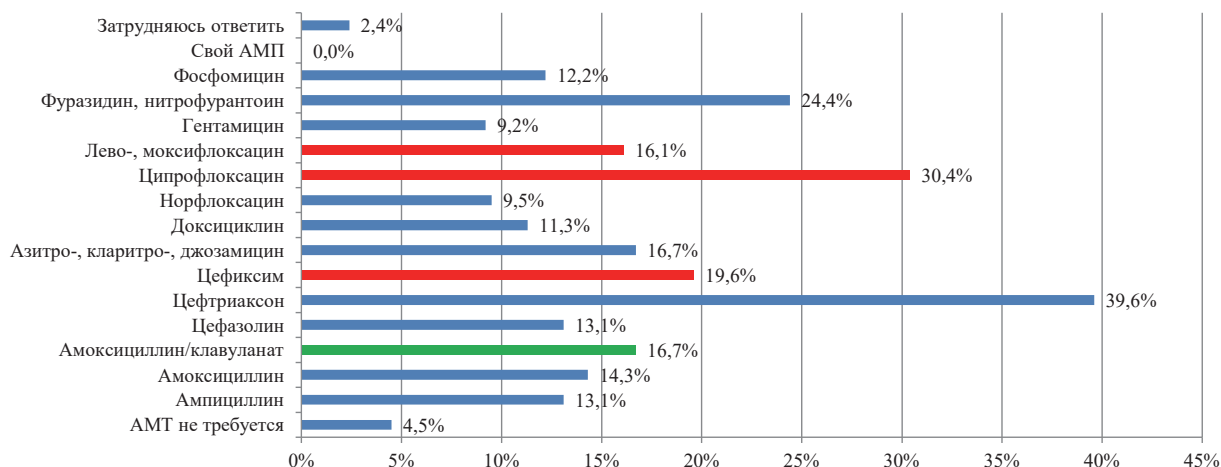


Рис. 11. Выбор препаратов при остром неосложненном пиелонефрите

Fig. 11. The choice of drugs for acute uncomplicated pyelonephritis

Примечание: Красный цвет соответствует препаратам выбора, зеленый цвет — препарату второй линии, синий цвет — не рекомендованным препаратам.

Note: The red color corresponds to the drugs of choice, the green color corresponds to the second — line drug, the blue color corresponds to non — recommended drugs.

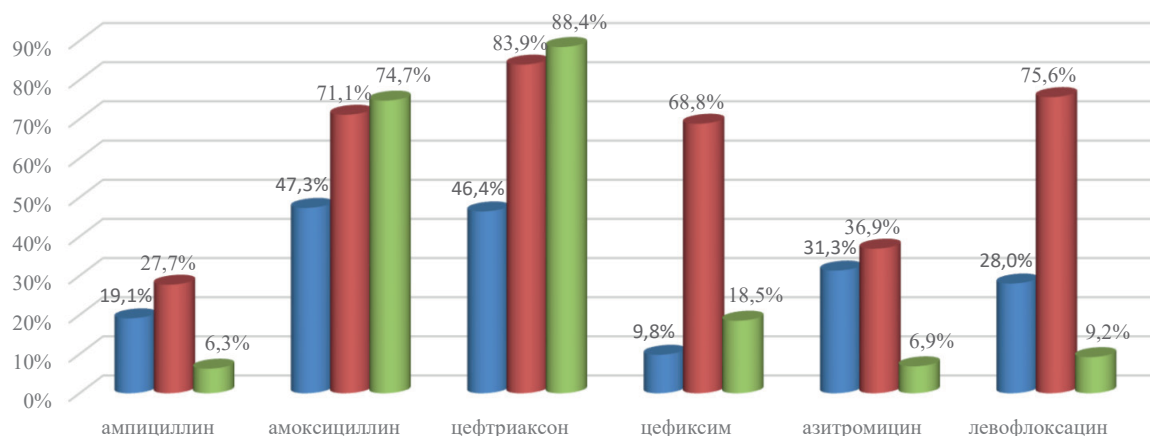


Рис. 12. Процент корректных ответов при выборе режима применения основных АМП

Fig. 12. The percentage of correct answers when choosing the administration schedule of the main AMD

Примечание: синий цвет — средняя разовая доза, красный цвет — кратность применения, зеленый цвет — пути введения.

Note: blue color is the average single dose, red color is the frequency of application, green color is the route of administration.

рекомендованные препараты (ципро- или левофлоксацин или цефиксим или амоксициллин/клавуланат) выбрали всего 48 студентов (около 14%). СПО по данному вопросу с учётом выбора большого количества не рекомендованных АМП составил 7%. СПО в среднем по восьмому вопросу составил 21%.

Выпускникам медицинских вузов необходимо знать оптимальный режим применения основных АМП, применяемых в амбулаторной практике. Соответственно, в девятом вопросе анкеты студентам предлагалось указать среднюю разовую дозу, пути введения и кратность применения ампициллина, амоксициллина, цефтриаксона, цефиксима, азитромицина и левофлоксацина. При оценке режимов применения АМП оказалось, что информация в официальных ИМП и в актуальных клинических

рекомендациях часто отличается. Авторы считают, что режимы применения АМП, описанные в клинических рекомендациях, должны быть в приоритете, поскольку они учитывают возросший уровень резистентности основных возбудителей [4, 5, 10, 12, 13]. Результаты ответа на седьмой вопрос анкеты представлены на рис. 12.

В нашем исследовании 155 студентов (46,1%) не смогли указать среднюю разовую дозу ампициллина. Правильную разовую дозу препарата для парентерального введения в соответствии с клиническими рекомендациями (1000–2000 мг) указали 64 студента (19,1%). Правильную кратность применения ампициллина (3–4 раза в день) выбрали 93 респондента, что составило 27,7%. Не указали кратность введения препарата 41 человек (12,2%). Рекомендуемые пути

введения ампициллина по ИМП — перорально, внутривенно, внутримышечно. Однако из-за низкой биодоступности (около 30%) пероральное применение препарата считают не оправданным [4, 5]. В нашем исследовании путь введения ампициллина не смогли указать 31 респондент (9,2%). Наибольшее количество студентов выбрало пероральный путь введения препарата — 166 человек (49,4%), внутривенное и внутримышечное введение — 118 человек (35,1%), все 3 пути введения — 21 человек (6,3%). СПО по режиму применения ампициллина составил 29%.

Несколько лучше была ситуация по режиму применения амоксициллина (СПО составил 61%). Тем не менее, 116 студентов (34,5%) не смогли указать разовую дозу препарата. Оптимальную разовую дозу амоксициллина (500–1000 мг) указали 159 человек (47,3%). Правильную кратность приёма препарата (2–3 раза в день) выбрали 239 студентов (71,1%). Не указали кратность применения амоксициллина 32 человека (9,5%). Правильный путь введения препарата (перорально) указали 251 студент (74,7%). 42 человека (12,5%) выбрали парентеральные пути введения, 26 человек (7,7%) — пероральный и парентеральные пути введения. Не указали путь введения амоксициллина 17 человек (5,1%).

Оптимальную по клиническим рекомендациям разовую дозу цефтриаксона (1000–2000 мг) указали 156 человек (46,4%). Не смогли указать разовую дозу препарата 124 студента (36,9%). Рекомендуемая кратность введения цефтриаксона в большинстве ИМП — 1 раз в сутки, однако в ряде клинических рекомендаций допускается введение препарата 2 раза в сутки [4, 5]. Таким образом, мы считаем, что правильная кратность введения цефтриаксона 1 или 2 раза в сутки. Такой вариант выбрала большая часть респондентов (282 человека, 83,9%), из них основная часть (176 человек, 62,4%) рекомендовала двухкратное введение. Не указали частоту введения цефтриаксона 11 студентов (3,3%). Правильный путь введения препарата (парентерально) выбрали 297 респондентов (88,4%). 14 человек (4,2%) считали, что цефтриаксон может применяться только перорально. Такое же количество студентов указало возможность и перорального и парентерального введения. Не указали путь введения препарата 11 человек (3,3%). СПО по режиму применения цефтриаксона составил 74%.

Рекомендуемую разовую дозу цефиксима (400 мг) указали всего 33 респондента (9,8%). 177 студентов (52,78%) не смогли указать разовую дозу препарата. Кратность введения цефиксима в клинических рекомендациях и в большинстве ИМП — 1 раз в сутки,

однако в ряде ИМП допускается введение препарата 2 раза в сутки. Поэтому, мы считаем, что правильная кратность применения цефиксима — 1 или 2 раза в сутки. Среди проанкетированных студентов такой вариант выбрали 231 человек (68,8%). Правильный путь введения препарата (перорально) указали 62 респондента (18,5%). Большинство студентов (210 человек, 62,5%) считали, что цефиксим применяется парентерально. 10 человек (3,0%) выбрали и пероральное и парентеральное введение препарата. 54 респондента (16,1%) не указали путь введения цефиксима. СПО по режиму применения цефиксима составил 33%.

Разовую дозу азитромицина, соответствующую клиническим рекомендациям (500 мг), указали 105 респондентов (31,3%). Правильную кратность применения препарата (1 раз в день) указали 124 студента (36,9%). Правильные пути введения азитромицина (перорально и парентерально) указали всего 23 человека (6,9%). Большинство студентов указали только пероральный путь введения препарата — 234 человека (69,6%), только парентеральное ведение — указали 50 человек (14,9%). Не указали пути введения азитромицина 29 респондентов (8,6%). СПО по режиму применения азитромицина составил 44%.

Оптимальную разовую дозу левофлоксацина (500–750 мг) указали 94 респондента, что составило 28,0%. Не указали разовую дозу препарата 163 студента (48,5%). Правильную кратность применения левофлоксацина (1–2 раза в день) указали 254 респондента (75,6%). Не указали кратность применения препарата 46 человек (13,7%). Правильные пути введения левофлоксацина (перорально и парентерально) указали 31 студент (9,2%). Только пероральный путь выбрали 144 человека (42,9%), только парентеральное ведение — 129 (38,4%). 23 человека (6,85%) не указали пути введения препарата. СПО по режиму применения левофлоксацина составил 52%. СПО в целом по девятому вопросу составил 49%.

Врачу необходимо уметь адекватно оценивать свой текущий уровень знаний и стараться постоянно его совершенствовать. В заключение анкеты студентам предлагалось ответить, ощущают ли они необходимость в проведении образовательных мероприятий по вопросам рациональной АМТ. Практически все респонденты (332 человека, 98,8%) ответили на данный вопрос положительно.

Результаты нашего исследования соответствуют данным, полученным *Бонцевичем Р. А. и соавт.* при анкетировании 438 (в третьем этапе исследования «KANT») и 277 (в четвёртом этапе исследования «KANT») студентов старших курсов медицинских вузов и факультетов 6 регионов России [7, 8].

Заключение / Conclusion

По результатам проведённого анкетирования можно сделать вывод о недостаточном уровне знаний по основным вопросам АМТ среди студентов 6 курса АГМУ (СПО в целом по анкете 37%). Наибольшие затруднения у респондентов вызвали следующие вопросы: рациональное комбинирование АМП (СПО = 16%), критерии отмены АМП (СПО = 18%), вспомогательные ЛС при бактериальных инфекциях дыхательных путей (СПО = 8%), выбор АМП первой линии при нетяжёлой внебольничной пневмонии (СПО = 18%), остром цистите (СПО = 17%), остром неосложнённом пиелонефрите (СПО = 7%), выбор рационального режима применения ампициллина (СПО = 29%) и цефиксима (СПО = 33%). Наши данные соответствуют результатам исследований «KANT-III» и «KANT-IV», проведенным в 6 ре-

гионах России. Таким образом, проблема недостаточного уровня подготовки студентов старших курсов по вопросам рациональной АМТ имеет, видимо, системный, общероссийский характер.

Учитывая полученные результаты, а также тот факт, что около 99% респондентов ощущают необходимость в проведении образовательных мероприятий по вопросам рациональной АМТ, можно сделать вывод, что текущее количество академических часов на подготовку студентов по вопросам адекватного применения АМП всё ещё остаётся недостаточным. Необходимо увеличить объём обучения по рациональной АМТ в учебных программах курсов клинической фармакологии, а также смежных клинических дисциплин для более тщательно и подробного разбора этих вопросов, необходимых для адекватной подготовки будущего практикующего врача.

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. *Пляшешников М. А.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, финальное утверждение рукописи; *Титова З. А.* — сбор данных, редактирование и оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пляшешников Марк Александрович — к. м. н., доцент, и. о. зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Российская Федерация

e-mail: plya.mark@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5464-4687>

РИНЦ SPIN-код: 3728–6974

Титова Зоя Александровна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Российская Федерация.

e-mail: zoy.t22@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-8182>

РИНЦ SPIN-код: 5283–4977

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Plyasheshnikov MA* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, final approval of the manuscript; *Titova ZA* — data collection, editing and design of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Mark A. Plyasheshnikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of Clinical Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

e-mail: plya.mark@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5464-4687>

RSCI SPIN code: 3728–6974

Zoya A. Titova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

e-mail: zoy.t22@yandex.ru

Corresponding author

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-8182>

RSCI SPIN code: 5283–4977

Список литературы / References

1. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «Об утверждении стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 25 sentyabrya 2017 g. № 2045-r «Ob utverzhenii strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnnoj rezistentnosti v Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>. Ссылка активна на 29.10.2024.
2. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2019;64(3-4):48-58. [Yakovlev SV. New Concept of Rational Use of Antibiotics in Outpatient Practice. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(3-4):48-58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100017>.
3. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. *Урология*. 2021;4:97-105. [Yakovlev SV, Suvorova MP. Rationale for the choice of an antibiotic for urinary tract infections with an emphasis on the environmental safety of therapy. *Urologiya*. 2021;4:97-105. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.4.97-105>.
4. МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация врачей первичного звена «СИРАНО», Ассоциация педиатров. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские методические рекомендации. М.: МедКом-Про; 2022. [Interregional Public Organization "Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists", Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Association of Primary Care Physicians "CYRANO", Association of Pediatricians. Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Eurasian methodological recommendations. Moscow: MedCom-Pro; 2022. (In Russ.)]. ISBN 978-5-6047563-0-0.
5. Рациональная антимикробная фармакотерапия. / Под ред. Яковлева С. В. — М.: Литтерра; 2023. [Rational antimicrobial pharmacotherapy. Ed by Yakovlev SV. Moscow: Litterra; 2023. (In Russ.)]. doi: 10.33029/4235-0374-1-ANT-2023-1-896.
6. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. / Под ред. Яковлева С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. — М.: Перо; 2018. [SCAT (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) Programme in Inpatient Care: Russian Clinical Guidelines. Ed by Yakovlev SV, Brico NI, Sidorenko SV, Protsenko DN. Moscow: Pero; 2018. (In Russ.)]. doi:10.17513/np.318.
7. Бонцевич Р.А., Тихойванова А.А., Анненков Н.В., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Биккинина Г.М., Кетова Г.Г., Богданова В.О., Лучинина Е.В. Определение знаний студентов старших курсов медицинских вузов по антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(1):87-97. [Bontsevich RA, Tikhovyanova AA, Annenkov NV, Batisheva GA, Martynenko IM, Nevzorova VA, Bikkinina GM, Ketova GG, Bogdanova VO, Luchinina EV. Determining knowledge of antimicrobial therapy in senior medical students (results of the KANT-IV project). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;26(1):87-97. (In Russ.)]. doi:10.36488/cmac.2024.1.87-97.
8. Бонцевич Р.А., Адонина А.В., Гаврилова А.А., Батищева Г.А., Черенкова О.В., Гончарова Н.Ю., Биккинина Г.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г., Бочанова Е.Н., Даулетбеков Н.Д., Тилекеева У.М. Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «KANT». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(3):212-220. [Bontsevich RA, Adonina AV, Gavrilova AA, Batisheva GA, Cherenkova OV, Goncharova NY, Bikkinina GM, Barysheva VO, Ketova GG, Bochanova EN, Dauletbekov ND, Tilekeeva UM. Level of senior medical students' knowledge on antimicrobial therapy: the results of the "KANT" project. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(3):212-220. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2020.3.212-220.
9. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Международная общественная организация "Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням". Клинические рекомендации «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)». МЗ РФ; 2021. [National Medical Association of Otorhinolaryngologists, Interregional Public Organization "Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists", Union of Pediatricians of Russia, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, International Public Organization "Euro-Asian Society for Infectious Diseases". Clinical recommendations "Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis)". Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)].
10. Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у взрослых». МЗ РФ; 2021. [Russian Respiratory Society, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical recommendations "Community-acquired pneumonia in adults". Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)].
11. Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество», Общероссийская общественная организация «Российское медицинское общество терапевтов», Межрегиональная ассоциация специалистов респираторной медицины. Клинические рекомендации «Острый бронхит у взрослых». МЗ РФ; 2022. [Interregional Public organization "Russian Respiratory Society", All-Russian public organization "Russian Medical Society of Therapists", Interregional Association of Respiratory Medicine Specialists. Clinical recommendations "Acute bronchitis in adults". Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)].
12. Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов". Клинические рекомендации «Цистит у женщин». МЗ РФ; 2021. [All-Russian public organization "Russian Society of Urology". Clinical recommendations "Cystitis in women". Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)].
13. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. — М.: Уромедиа; 2022. [Pererpanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA, Palagin IS. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal Clinical Guidelines. Moscow: UroMedia; 2022. (In Russ.)].

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



ЗА РУКУ



zaruku.com – медиа для онкопациентов,
их близких и всех, кто находится
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого
пузыря



Рак молочной
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое