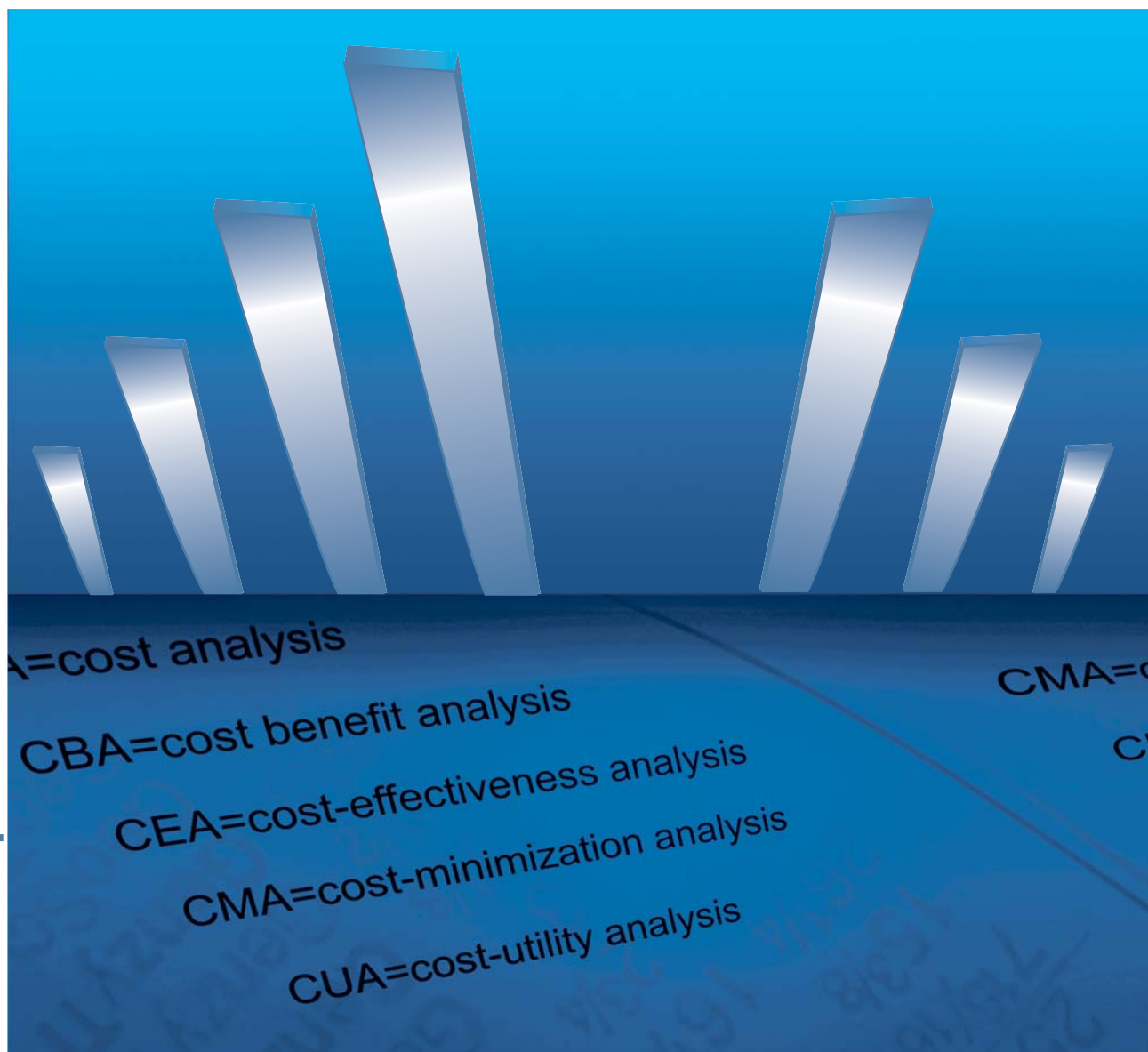


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Клинико-экономический анализ в оценке технологий здравоохранения в лечебно-профилактическом учреждении
- ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства и медицинских затрат на лечение пациента
- Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей

№1

Том

2014

Редакционная коллегия

Главный редактор:
Омельяновский В.В.
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Заместитель главного редактора:
Авксентьева М.В.
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Редакционная коллегия:
Акимкин В.Г.
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Бицадзе В.О.
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Брико Н.И.
акад. РАН, проф., д.м.н. (Россия, Москва)

Бурбелло А.Т.
д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

Гайковая Л.Б.
д.м.н. (Россия, Санкт-Петербург)

Громова О.А.
д.м.н., проф. (Россия, Иваново)

Драпкина О.М.
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Дятлов И.А.
чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Россия, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск)

Загородникова К.А.
к.м.н. (Россия, Санкт-Петербург)

Захарова И.Н.
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Исаков В.А.
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Карпов О.И.
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Козлов Р.С.
д.м.н., проф. (Россия, Смоленск)

Макацария А.Д.
чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Россия, Москва)

Малаев М.Г.
к.м.н. (Россия, Москва)

Морозова Т.Е.
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Огородова Л.М.
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Плавинский С.Л.
д.м.н., (Россия, Санкт-Петербург)

Рачина С.А.
д.м.н. (Россия, Смоленск)

Симбирцев А.С.
д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

Свистунов А.А.
д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

Терентьев А.А.
чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Россия, Москва)

Харит С.М.
д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

Издатель: ООО «Ирбис»
Тел. +7 (495) 649-54-95

Адрес редакции:
125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80 корп. 66
www.pharmacoeconomics.ru
e-mail: info@irbis-1.ru

Специализированное издание
для специалистов здравоохранения

Тираж 2000

Зарегистрирован в Государственном Комитете
Российской Федерации по печати
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-32713
ISSN 2070-4909

Включен в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в базу Российского индекса научного
цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются
на интернет-сайте Российской универсальной научной
электронной библиотеки (РУНБ) www.elibrary.ru

Журнал реферируется Всероссийским институтом научной
и технической информации Российской академии наук
(ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются
в международной справочной системе по периодическим и
продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Отсутствует плата за опубликование
рукописей аспирантов.

Переписка материалов номера
без письменного разрешения редакции запрещена.
Редакция не несет ответственности за достоверность
информации, опубликованной в рекламных материалах.

Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов статей.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 42342
Информация о подписке: тел. (495) 680-90-88,
(495) 680-89-87, e-mail: public@akc.ru

Содержание:

Российские исследования

- 4** Галанкин Т.Л., Колбин А.С.
Роль рандомизированных исследований
в фармакоэпидемиологии

- 9** Гайковая Л.Б., Бурбелло А.Т., Ермаков А.И., Федоренко А.С.,
Вавилова Т.В., Комок М.В.
Клинико-экономический анализ в оценке технологий
здравоохранения в лечебно-профилактическом учреждении

- 14** Штейнберг Л.Л., Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б.
Клинико-экономическая оценка применения карбапенемов
(меропенем, имипенем, дорипенем)
в лечении нозокомиальной пневмонии

- 19** Шаповалова М.А., Корецкая Л.Р.
ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства
и медицинских затрат на лечение пациента

- 22** Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В.
Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита
магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой
бронхиальной астмы у детей

Экономический обзор

- 27** Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С.
Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике

- 33** Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А.
Фармакоэпидемиология: от теоретических основ
к практическому применению

Российские исследования

- 40** Блинов Д.В.
Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование
необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат
на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве
маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера

Editorial board

The editor-in-chief

Omelyanovsky V.V.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

The assistant managers
to the editor-in-chief

Avksenteva M.V.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Members of editorial board

Akimkin V.G.

MD, PhD, Ass. Member of RAS (Moscow, Russia)

Bitsadze V.O.

MD, PhD (Moscow, Russia)

Briko N.I.

MD, PhD, Acad. of RAS

Burbello A.T.

MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg, Russia)

Isakov V.A.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Gaykovaya L.B.

MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Gromova O.A.

MD, PhD, Prof. (Ivanovo, Russia)

Drapkina O.M.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Dyatlov I.A.

MD, PhD, Ass. Member of RAS (Moscow region
Serpukhov district, Obolensk, Russia)

Karpov O.I.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Kharit S.M.

MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russia)

Kozlov R.S.

MD, PhD, Prof. (Smolensk, Russia)

Malaev M.G.

MD (Moscow, Russia)

Makatsaria A.D.

MD, PhD, Prof., Ass. Member of RAS (Moscow, Russia)

Morozova T.E.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Ogorodova L.M.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Plavinskiy S.L.

MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Ratchina S.A.

MD, PhD (Smolensk, Russia)

Simbirtsev A.S.

MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russia)

Svistunov A.A.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Terent'ev A.A.

MD, PhD, Ass. Member of RAS (Moscow, Russia)

Zagorodnikova K.A.

MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Zakharova I.N.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

The contents:

Russian researches

4

Galankin T.L., Kolbin A.S.

Role of randomized trials in pharmacoepidemiology

9

Gaykovaya L.B., Burbello A.T., Ermakov A.I., Fedorenko A.S.,
Vavilova T.V., Komok M.V.

Clinical and economic analysis in assessment of health care
technologies in health care institutions

14

Shteynberg L.L., Zyryanov S.K., Belousov Yu.B.

Clinical and pharmacoeconomic analysis of carbapenems
(meropenem, imipenem and doripenem)
in nosocomial pneumonia treatment

19

Shapovalova M.A., Koretskaya L.R.

ABC end VEN analysys of costs for medicine sand medical treatment
costs patient

22

Petrov V.I., Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Ponomareva Ju.V.

Economic assessment of magnesium deficiency correction for basic therapy
efficacy of uncontrolled asthma in children

Economic review

27

Kostyleva M.N., Belousov Yu.B., Gratsianskaya A.N., Postnikov S.S.

Evaluation of safety of drug therapy in clinical practice

33

Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A.

Pharmacoepidemiology: from theory to practice

Russian researches

40

Blinov D.V.

Patients with neurological diseases: rationale for pharmacoeconomic
evaluation of cost optimization for management with neuron-specific
proteins assessment as markers of increased blood-brain-barrier
permeability

Issuer: IRBIS LLC

Tel.: +7 (495) 649-54-95

Editors office address:

125190 Leningradsky pr., 80 corp 66,
Moscow, Russia

www.pharmacoeconomics.ru

e-mail: info@irbis-1.ru

Specialized title for experts of public health services

2000 copies

It is registered in the state committee of the Russian
Federation on the press.

The certificate on registration CMM ПИ № ФС77-32713

ISSN 2070-4909

**Publication of manuscripts is free
for post-graduate students**

The reprint of materials of number without the written
sanction of editors is illegal.

Edition does not bear the responsibility for reliability of the
information which contains in advertising materials.

The opinion of edition not necessarily coincides with
opinion of the authors.

The journal is included in Russian Science Citation Index
(RSCI); Journal data are published on website of Russian
General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute of Scientific
and Technical Information of Russian Science Academy;

Journal data are annually published in international
information system of periodical and serial publications
«Ulrich's Periodicals Directory»

Дорогие коллеги!

Этот номер открывает новую страницу в развитии нашего издания. Позвольте проинформировать Вас о тех изменениях в политике издания, которые произошли в 2014 году и, надеемся, еще произойдут в журнале «ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология».

В 2014 году профессор Р.И. Ягудина, определявшая редакционную политику журнала с момента его основания издательством ИРБИС и много сделавшая для журнала, покинула пост главного редактора.

Однако это событие не должно сказаться на судьбе нашего уважаемого и популярного издания, которое по-прежнему остается единственным специализированным журналом в области фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии и входит в «Перечень рецензируемых научных изданий» ВАК. Стоит добавить, что «ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология» индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) с пятилетним импакт-фактором 0,648.

В текущем году несколько меняется концепция и политика журнала, что продиктовано вызовом времени. Сегодня стало очевидным, что если пять-шесть лет назад, когда мы начинали издавать журнал, тема фармакоэкономики была интересна преимущественно узким специалистам этой сферы и организаторам здравоохранения, то теперь мы ощущаем растущий интерес всего профессионального сообщества к этой теме. Практикующие врачи стали в большей степени уделять внимание экономическим аспектам, помимо традиционного подхода с оценкой эффективности и безопасности терапии, в то время как экономическая составляющая фармакотерапии нередко оставалась за рамками.

Именно поэтому, кроме признанных специалистов в области фармакоэкономики и оценки технологий здравоохранения, мы пригласили в редакционную коллегию ведущих ученых и экспертов в различных терапевтических областях. Это позволит обеспечить оперативную и глубокую экспертизу научных исследований как с точки зрения методологии фармакоэкономического анализа, так и клинических, практических аспектов диагностики и ведения больных.

Хочется надеяться, что такое изменение концепции позволит нашему журналу стать еще более интересным для широкого круга медицинских специалистов.

Редакция намерена приложить усилия для того, чтобы читательской аудиторией издания стали не только руководители лечебных учреждений и лица, принимающие управленческие решения, но и в большей степени практики здравоохранения – врачи самых разных специальностей и терапевтических направлений. Мы глубоко убеждены в том, что в наше непростое экономическое время базовыми знаниями в области фармакоэкономики должен обладать любой врач. Ведь основная наша цель – создание условий для наиболее рационального расходования бюджетных средств и повышения доступности высокоэффективной медицинской помощи.

Кроме того, в 2014 году мы планируем расширить тематику публикуемых статей, в частности, делая больший фокус на теме фармакоэпидемиологии, медицинского страхования и экономики здравоохранения в целом.

Мы убеждены в том, что публикуемые статьи о современных возможностях и результатах экономических оценок в здравоохранении, несомненно, вызовут большой научный и практический интерес.

Конечно же, мы будем продолжать публикацию материалов, посвященных результатам проведенных фармакоэкономических исследований. Надеюсь, что не останутся без нашего внимания и новые методические подходы, используемые в решении фармакоэкономических задач.

Существенно увеличено количество и расширена география авторов научных публикаций. Так, уже приняты к печати статьи с результатами собственных исследований специалистов из регионов России, Белоруссии, других стран ближнего и дальнего зарубежья.

Вместе с этим большая работа будет направлена на дальнейшее улучшение отбора публикаций: в 2014 году мы внедряем двойное слепое рецензирование рукописей, когда авторы не знают рецензентов, а рецензенты не знают авторов публикации, которая направлена им на рецензию. Такой подход, все больше принимаемый сейчас на вооружение ведущими зарубежными научными издательствами, позволит поднять качество научных публикаций на новую высоту, что, в конечном итоге, сделает журнал еще более интересным и полезным для читателей.

Однако все наши планы могут остаться нереализованными, если вы, наши читатели, не будете принимать активное участие в судьбе журнала. Мы ждем от вас статей с результатами собственных исследований, обзорами литературы, комментариями к уже опубликованным материалам. Мы нуждаемся в ваших советах и критических замечаниях. Ведь только совместными усилиями мы сделаем наш журнал еще лучше, полезнее и интереснее.

С уважением и надеждой на сотрудничество,
редакция журнала «ФАРМАКОЭКОНОМИКА.

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология».

Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии

Галанкин Т.Л.¹, Колбин А.С.^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

Резюме: фармакоэпидемиология – дисциплина, зародившаяся на стыке двух наук: клинической фармакологии и эпидемиологии. Основной акцент фармакоэпидемиологии направлен на постмаркетинговое выявление, анализ и оценку различных эффектов лекарств. Методология заимствована из эпидемиологии и большей частью повторяет различные дизайны обсервационных исследований. Тем не менее, решение некоторых задач может потребовать выполнения экспериментального дизайна, главным отличием которого от клинического рандомизированного исследования будет использование очень большой выборки, включающей все возможные группы пациентов в исследуемой популяции. В статье определяются цели и задачи фармакоэпидемиологии, а также уделяется внимание проблеме проведения больших упрощенных рандомизированных исследований, включающих десятки тысяч участников.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, рандомизация.

Введение

Фармакоэпидемиология (ФЭ) – это наука об изучении эффектов лекарственных средств (ЛС) на популяционном уровне [16]. Термин «эпидемиология» (epi – над, demos – люди, logos – изучение, греч.) в англоязычной литературе означает любые популяционные исследования, ставящие задачей выявление причинно-следственных связей (например, влияние ремней безопасности на смертность в дорожно-транспортных происшествиях). По большому счету вся история регулирования производства, изучения и регистрации лекарств развивалась как ответная реакция на нежелательные явления (НЯ). В значительной степени фармакоэпидемиология выделилась в отдельную отрасль, следуя тому же импульсу. Например, в США первый закон о чистоте пищевых продуктов и лекарств (the Pure Food and Drug Act) был принят в 1906 г. в ответ на масштабные фальсификации и несоответствие заявленному качеству в пищевой и фармацевтической промышленности [16]. Этот год также является годом рождения американской регулирующей организации FDA (Food and Drug Administration).

Основной целью фармакоэпидемиологии является выявление НЯ от приема ЛС. Фармакоэпидемиология значительно отличается от клинической фармакологии, преследующей цель индивидуального подбора фармакотерапии и базирующейся большей частью на знаниях о фармакокинетике и фармакодинамике ЛС. Об-

сервационные методы, используемые при проведении ФЭ исследований, отображены в российских и отечественных источниках литературы [4,5]. В то же время роль рандомизированных исследований (РИ) остается не совсем ясной. Детализация данной проблемы и стала целью настоящей статьи.

Общие вопросы

В большинстве развитых стран для вывода нового лекарства на рынок необходимо предоставить главному регулирующему органу (в Российской Федерации это Министерство здравоохранения) отчеты о проведении доклинических и клинических исследований (КИ). Первую и вторую фазы КИ, как правило, проводят фармакологи или клинические фармакологи. В данные исследования включают небольшое число здоровых добровольцев и добровольцев, имеющих целевое заболевание. Во время этих фаз добывают информацию о фармакокинетике вещества, наличии у него наиболее общих НЯ, а также первичную информацию о его действенности. На основе этих данных оптимизируют режим введения, который будет использован в третьей фазе КИ. Как известно, третья фаза КИ должна включать хотя бы одно рандомизированное исследование (РКИ, randomized clinical trial (RCT)). Набирают от 500 до 3000 человек, даже если эффект вещества можно продемонстрировать и на меньшем количестве пациентов [4]. Это делается для того, чтобы иметь возможность оценки нечастых общих НЯ. Исследование, включающее 3000 пациентов, позволяет зарегистрировать с 95% вероятностью НЯ, встречающиеся с частотой 1 на 1000 случаев. Исследование, проведенное на 500 пациентах, позволит выявить с 95% вероятностью эффект, встречающийся в 6 из 1000 случаев [3,16]. Безусловно, все КИ в настоящее время являются крайне дорогими.

На этом фоне хорошо известны существенные ограничения КИ. Так, по этическим причинам обычно не включают в КИ пожилых пациентов, детей (если ЛС не предназначено именно для этой группы), беременных женщин. Действительно, с точки зрения этики, непозволительно назначать недостаточно изученное ЛС беременной женщине ради эксперимента.

Также значимой проблемой является то, что в КИ включают наиболее гомогенную группу пациентов для того, чтобы снизить вариабельность данных (обеспечивается критериями включения и исключения). В результате, полученные данные с трудом могут

А. Уточнение информации, полученной в клиническом исследовании (КИ)
Повышение точности
Дополнение популяциями, неохваченными в КИ: пожилые, дети, беременные женщины
Взаимодействие с другими ЛС
Использование на фоне сопутствующих заболеваний
Сравнение с аналогами
Б. Новая информация
Обнаружение новых эффектов:
Редкие эффекты
Отдаленные эффекты
Выведение ЛС из организма
Случаи передозировки
Экономическая отдача
В. Общий вклад
Перепроверка безопасности ЛС
Исполнение этических и правовых обязательств

Таблица 1. Вклад фармакоэпидемиологии в профиль лекарственного средства.

быть перенесены на всю популяцию людей, что снижает обобщающую валидность (generalizability) исследования. Результаты КИ нельзя переносить на лиц, получающих другие лекарства, употребляющих психоактивные вещества, биологические добавки, страдающих сопутствующей патологией.

В то же время именно ФЭ позволяет оценить эффект лечения и у данных групп лиц. Собрать данные в наблюдательном исследовании о беременной женщине, которой уже было прописано определенное ЛС врачом в силу некоторых обстоятельств, является вполне этичным. Примером может служить постмаркетинговое выявление осложнений (в т.ч. повлекших за собой смерть) со стороны сердечно-сосудистой системы и верхних дыхательных путей у пациентов, принимавших тимолол, зарегистрированный в качестве глазных капель [6,13]. Объяснение достаточно простое: на домаркетинговой стадии пациенты, имевшие сердечно-сосудистые и бронхологические заболевания, не включались в КИ, а на других добровольцах таких осложнений не выявлялось.

Наконец, фармакоэпидемиология позволяет проводить сравнение эффективности и токсичности нового средства с уже имеющимися аналогами на рынке. Подобные исследования не требуются для регистрации ЛС, а потому не проводятся во время КИ, за исключением тяжелых заболеваний, исключающих применение плацебо. Надо заметить, что в целом в КИ отдается предпочтение сравнению не со стандартной терапией, а с плацебо [2]. Во-первых, потому что эффективность (действенность) ЛС в таком случае проще показать. Во-вторых, на этой стадии исследований невозможно предсказать, насколько новое лекарство будет сравнимо по эффективности со стандартной терапией. В третьих, исследование, не обнаружившее отличий между новым средством и стандартной терапией, не дает строгих гарантий того, что изучаемое лекарство по эффективности превзойдет плацебо. Возможно, исследованию просто не хватило статистической мощности, чтобы показать, что эффект нового лекарства уступает стандартной терапии.

Кроме перечисленного, ФЭ исследования позволяют получать и принципиально новую информацию о ЛС, например, о частоте редких НЯ (таких как агранулоцитоз), или о частоте отсроченных НЯ (например, повышение риска развития аденокарциномы влагалища и шейки матки через 20 лет после внутриматочного применения диэтилstilбестрола) [12]. Фармакоэпидемиология позволяет получить данные о том, как врачи выписывают лекарство, а пациенты используют его в реальности – информация, сложно-

прогнозируемая на стадии КИ. Также, в силу отлаженного мониторинга, на стадии КИ почти никогда не происходят случаи передозировки ЛС. Поэтому их оценка целиком ложится на плечи фармакоэпидемиологов. Наконец, постмаркетинговое исследование ЛС позволяет определить его фармакоэкономический профиль. Основные тезисы о вкладе фармакоэпидемиологии в исследование ЛС изложены в таблице 1.

Большие упрощенные рандомизированные исследования в фармакоэпидемиологии

Несмотря на то, что в большинстве случаев фармакоэпидемиология полагается на наблюдательные исследования (когортные, кросс-секционные, «случай-контроль» и др.), в ряде случаев возникают задачи, решить которые позволяют только большие рандомизированные контролируемые исследования [16]. Рандомизированные исследования являются золотым стандартом при необходимости доказать эффективность нового лекарства во время КИ. Тем не менее, ничто не запрещает использовать этот дизайн и для оценки риска НЯ. В таком случае необходимо увеличить выборку с 500-3000 пациентов (обычное КИ) до десятков тысяч человек. Причина расширения выборки заключается в том, что на постмаркетинговом этапе нас интересует выявление редких и очень редких НЯ. Кроме того, разнородность пациентов в популяции, в отличие от строго отобранной гомогенной выборки, используемой в КИ, значительно увеличит разброс данных. Такое исследование носит название большого упрощенного рандомизированного исследования (БУРИ, Large Sample Trial (LST)) и позволяет не только выявлять абсолютные инцидентные риски для редких событий, но и сравнивать относительные риски НЯ между собой.

Оценка относительного риска невозможна в КИ в силу недостаточного размера выборки и того факта, что в КИ зачастую сравнение проводят с плацебо, а не с аналогами. Но и для наблюдательных исследований оценка низкого относительного риска (менее 2,0) проблематична, потому что вызывает сомнения в наличии каузальной связи с ЛС. Выраженность связи в эпидемиологии очень важна: так, высокий риск (более 5,0) почти исключает возможность искажения такой выраженной связи конфаундерами (несбалансированными третьими факторами), чего нельзя сказать о риске, близком к единице. Таким образом, для оценки низких абсолютных и относительных рисков требуется рандомизированное исследование, но с гораздо большей статистической мощностью, чем в КИ.

Еще одним неразрешимым препятствием для наблюдательных исследований является конфаундинг показателя (confounding by indication). Конфаундинг показателя возникает в том случае, если пациенты получают разное лечение на основании разного риска возникновения у них НЯ [15]. Например, антибиотики из группы резерва назначают клинически более тяжелым пациентам. Соответственно, наблюдательное исследование покажет, что «смертность от антибиотиков резерва более высока, чем от стандартных антибиотиков». Естественно, такой вывод будет ошибочным. На практике во время наблюдательного исследования оказывается довольно сложно делать поправку на тяжесть состояния больного, поэтому естественным выходом является использование рандомизации.

Цель рандомизации – сбалансированное распределение в двух (и более) группах конфаундеров, таких как пол, возраст, клинический центр и др., в т.ч. и неучтенных конфаундеров. Если рандомизация проводится успешно и все конфаундеры оказываются равномерно распределенными между группами, можно утверждать, что их влияние на конечные точки также окажется сбалансированным. Таким образом, анализ рандомизированных субъектов не требует учета поправок на конфаундеры, в частности, на конфаундинг назначения. Размер выборки в таком исследовании будет зависеть от гомогенности популяции. Чем более разнород-

ной является популяция, тем больших размеров потребуется выборка для того, чтобы достигнуть уравнивания всех возможных конфаундеров.

С одной стороны, рандомизированное исследование отличается от наблюдательных исследований сложностью сбора данных (физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, использование персональных опросников самочувствия и др.). С другой стороны, анализ этих данных отличается удивительной прямолинейностью, в отличие от сложных регрессионных алгоритмов, используемых в наблюдательных исследованиях. Но, как уже было сказано, с обобщением полученных результатов во всей популяции могут возникнуть определенные сложности в силу использования критериев включения и исключения, ограничивающих вариативность пациентов в выборке.

В тоже время, широкое использование рандомизированных дизайнов в постмаркетинговом исследовании ограничивают два фактора: 1) неэтичность рандомного назначения пациентам потенциально токсичного ЛС; 2) стоимость и сложность такого исследования. Проблема решается с помощью максимального упрощения дизайна и использования эпидемиологических методов отслеживания участников и сбора информации.

Особенности большого упрощенного рандомизированного исследования

БУРИ является лучшим выходом в том случае, если полный контроль за конфаундерами в наблюдательном исследовании не представляется возможным, а количество собираемой информации может быть сведено к минимуму. Примером может быть исследование эффективности вакцины против полиомиелита, проведенное Джонасом Солком в начале 1950-х гг., включившее в общей сложности 1,8 млн детей и сотни тысяч волонтеров во всех штатах Америки [7,8].

Насколько упрощенным должен быть сбор информации в подобных исследованиях? Пожалуй, самым простым вариантом может быть сбор лишь данных о смертности [17]. Однако, как правило, нас интересуют менее тяжелые показатели токсичности ЛС, в таком случае в протокол исследования рекомендуется включать только несколько значимых показателей [11]. Примером мониторируемого события может стать госпитализация по причине желудочно-кишечного кровотечения у детей, принимающих ибупрофен. Но БУРИ вряд ли станет реализуем, если исследователь захочет оценить частоту всех возможных НЯ ибупрофена у детей.

Статистическая мощность такого исследования будет зависеть от количества наблюдаемых событий на протяжении всего исследования. Таким образом, адекватная мощность будет достигнута при достаточной инцидентности отслеживаемого события, большой выборке и при длительном наблюдении. Сбор информации будет представлять лишь данные о конечных точках и основных демографических показателях. Условие рандомизации исключает необходимость сбора данных даже о потенциальных конфаундерах. Методом сбора информации может стать рассылка писем или телефонное интервьюирование непосредственно пациента-участника исследования. Для этого данные, собираемые в БУРИ, должны быть максимально объективны: легко определяться, выявляться и запоминаться. Например, госпитализация в связи с желудочно-кишечным кровотечением. Участники исследования вряд ли будут помнить более специфичные причины госпитализации, но они будут помнить сам факт госпитализации, название клинического центра и приблизительную дату, что позволит исследователю запросить соответствующую медицинскую документацию. Данные, для сбора которых требуется заполнение пациентами личностных опросников, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные анализы, сделают проведение БУРИ невозможным. Другими источниками данных могут стать электронные медицинские реестры (если участники исследования являются

Исходные данные:

- Назначение нестероидных противовоспалительных средств ассоциировано с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения и патологией почек у взрослых
- В 1989 г. суспензия ибупрофена была одобрена на территории США для детей по назначению врача
- Для того чтобы одобрить безрецептурное использование лекарства, необходимо было провести оценку нежелательных явлений в детской популяции
- Конфаундинг назначения ибупрофена детям с более тяжелой патологией был достаточно значим

Вопрос: существует ли связь между употреблением ибупрофена и повышенным риском серьезных, но редких нежелательных явлений?

Подход: выполнено БУРИ ибупрофена на 84 000 детей, страдавших лихорадкой, в возрасте 12 лет и младше

Результат: риск редких СНЯ (случаи госпитализации по поводу желудочно-кишечного кровотечения, острой почечной недостаточности, анафилаксии и синдрома Рейе) не отличался в группах детей, получавших ибупрофен и ацетаминофен (парацетамол).

Сильные стороны:

Большой размер выборки позволил оценить редкое событие. Рандомизация эффективно сбалансировала конфаундеры, в т.ч. конфаундинг по показанию

Слабые стороны:

- Использование стандартного лечения (ацетаминофен) делает невозможным оценку токсичности ибупрофена по сравнению с плацебо
- Так как использование ибупрофена было ограничено длительностью лихорадки, это исследование не дает оценки риска при длительном использовании ибупрофена

Таблица 2. Оценка риска кратковременного назначения ибупрофена детям [14].

ся подписчиками большой медицинской организации) или базы национальных статистик. Конечно, такое исследование может ответить лишь на ряд ограниченных вопросов и не сможет затронуть все аспекты безопасности применения ЛС. В качестве примера БУРИ можно привести оценку риска кратковременного назначения ибупрофена детям (см. табл. 2) [14].

Несмотря на то, что БУРИ стоит гораздо дешевле в пересчете на каждого пациента, чем классическое КИ, общая его стоимость достаточно велика. Это означает, что БУРИ имеет смысл проводить только в случае явной необходимости получения достоверных данных о серьезных рисках. Незначительные явления (головная боль, тошнота и др.), вероятно, могут показаться весьма важными, с точки зрения пациента, но вряд ли окупят стоимость БУРИ. Риск преждевременной смерти, инвалидизации, госпитализации и т.п. – вот те события, которые окупают затраты на проведение БУРИ.

При проведении БУРИ важным является соблюдение всех этических норм. В англоязычной терминологии существует понятие искреннего незнания (*genuine uncertainty*), которое означает, что исследователю доподлинно неизвестно, какое из рандомизируемых назначений окажется более полезным для пациента (лекарство или плацебо, лекарство или стандартная терапия) [10]. В случае если у исследователя есть все основания полагать, что стандартная терапия окажется более эффективной или, наоборот, новое лекарство будет более полезным его пациенту, дальнейшее проведение исследования будет считаться неэтичным. Например, если ЛС в середине исследования убедительно показывает

превосходство над стандартной терапией, исследование завершают досрочно и назначают новое средство всем пациентам. В обратной ситуации всех переводят на стандартную терапию. Несмотря на то, что в БУРИ производится оценка не эффективности, а токсичности нового средства, этот принцип полностью применим и здесь. Исследование этично проводить только до тех пор, пока у исследователя сохраняется искреннее незнание о разнице в токсичности между тестируемым ЛС и стандартной терапией (или плацебо).

Практикующему же врачу в конечном итоге необходимо получить комплексную оценку одновременно и желательных, и нежелательных явлений лекарства. Например, если антиэстрогенное ЛС тамоксифен может улучшать выживаемость после рака груди, но за это пациентки будут расплачиваться повышенным риском эндометриального рака, то разрешить вопрос о преобладании того или иного эффекта у тамоксифена снова поможет только БУРИ [9].

Проблемы БУРИ. Статистическое взаимодействие

Статистическое взаимодействие (statistical interaction или effect modification) между ЛС и отдельными характеристиками пациентов может сделать результаты БУРИ неинтерпретируемыми. Другими словами, перед тем как начинать планировать БУРИ, необходимо убедиться, что выраженность эффекта ЛС будет сравнима во всех подгруппах пациентов. Некоторая вариабельность эффекта в подгруппах, конечно, вполне приемлема, но не до такой степени, чтобы эффект полностью менял свое направление. Так как в БУРИ будет собираться минимум данных, на стадии анализа станет невозможным отделить такие подгруппы друг от друга. Если исследователю и удастся найти признак-модификатор, он не сможет быть уверенным в сбалансированном распределении конфаундеров в выделенных post-hoc подгруппах, так как рандомизация была проведена только для основных групп. Это означает, что если на стадии планирования исследования ожидается статистическое взаимодействие некоторых факторов и эффекта терапии, следует уделить этому дополнительное внимание, например, запланировать стратифицированную рандомизацию вместо обычной. Правда, в таком случае дизайн исследования может перестать быть упрощенным.

Двойное ослепление позволит устранить систематическую ошибку выявления (detection bias). Ослепление возможно только в случае, если лекарство не воспроизводит какой-то весьма специфический эффект, по которому его можно отличить (тошнота, изменение пульса и т.д.). В таком случае ослепление можно сохранить, если сравнивать ЛС не с плацебо, а со стандартной терапией, имеющей сходные эффекты.

БУРИ в большой степени зависит от кооперативности пациентов в популяции. Практика показывает, что наибольшую отдачу можно получить, если в качестве участников набирать людей, имеющих близкое отношение к медицине (врачи, средний медицинский персонал и т.д.).

Заключение

Ряд экспертов выносят ФЭ за рамки клинической фармакологии, в самостоятельную дисциплину, хотя многие продолжают считать ФЭ существенным разделом клинической фармакологии. Основной целью ФЭ остается выявление неизвестных эффектов ЛС (желательных и нежелательных), которые по разным причинам не были выявлены при КИ [1]. Таким образом, основным местом приложения ФЭ является пострегистрационный этап жизненного цикла лекарства. Выделяют несколько методов проведения ФЭ исследований: описательные исследования (описание случаев, исследование серии случаев, изучение долговременных тенденций) и аналитические исследования (исследования «случай-контроль», когортные исследования) [4].

Особый интерес вызывают рандомизированные исследования, так называемые БУРИ. Следует еще раз отметить, что БУРИ – это многоцентровое исследование, включающее группу главных исследователей, координационный центр по сбору данных и сеть вербовочных пунктов. Для облегчения набора пациентов и достижения высокой обобщаемости результатов критерии включения и исключения необходимо делать максимально щадящими. Упрощенное информированное согласие следует подписывать в трех экземплярах: один остается у исследователя, второй – у пациента, третий направляется в координационный центр. Набор участников может проводиться и через интернет с условием технического обеспечения анонимности. Рандомизацию следует проводить только после того, как участник был включен в исследование, для того чтобы иметь возможность контролировать системную ошибку, связанную с отказом пациента от участия в исследовании после того, как он догадался, какое именно лечение ему было назначено.

Кроме этого, перед рандомизацией пациентам можно предложить небольшой предварительный курс терапии для того, чтобы оценить их комплаентность. Удаление пациентов с низкой комплаентностью во время предварительного курса в последующем снизит процент выбывания пациентов из основного исследования. Во время предварительного курса можно назначить плацебо, стандартную терапию или тестовое ЛС – по усмотрению исследователя. Естественно, что такой подход снизит обобщаемость получаемых данных.

Так как выбывание пациентов из исследования может быть несбалансированным и вести к систематической ошибке (например, выбывают только самые тяжелые пациенты), исследователю придется приложить все усилия, чтобы довести до конца исследования всех участников. Даже 20 000 пациентов не смогут предоставить валидной информации по исследуемому вопросу, если они составляют лишь половину от тех, кто был рандомизирован в исследование изначально. Для поддержания интереса участников в исследовании следует разработать систему регулярной доставки лекарств, писем, напоминаний, извещений, календарей.

Выводы и рекомендации

БУРИ является важным инструментом при оценке редких НЯ и наличии конфаундинга назначения. В будущем с увеличением фармакологического рынка потребности в БУРИ будет только повышаться. Особенно это касается лекарств, для которых рассматривается вопрос об их безрецептурном отпуске, так как этическая оценка рисков для таких лекарств всегда более жесткая, чем для тех, которые можно получить только по рецепту врача. Возможности же и объемы БУРИ будут расширяться по мере компьютеризации клиник и стационаров, что позволит автоматизировать доступ к необходимым данным. Масштабность исследования не должна пугать потенциальных заказчиков, так как практика показывает, что тщательное планирование с привлечением квалифицированных специалистов позволяет безошибочно реализовывать даже такие крупные проекты.

Литература:

1. Власов В.В., Ласт Дж.М. и др. Эпидемиологический словарь. 4-е издание. Под редакцией Дж. Ласта; редакция перевода – В. Власов. М., 316 с.
2. Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод.пособ. М. 2013. 42 с.
3. Мелихов О.Г. Клинические исследования. М. 2000; 200 с.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение. Клиническая фармакология и терапия. 2001; 10 (4): 48-53.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М. 1998; 347 с.

6. Calenda E., Tourrel F. Sinoatrial block induced by timolol eye drops. *Can. J. Ophthalmol.* 2007; 42 (1): 149 p.
7. Dawson L. The Salk Polio Vaccine Trial of 1954: risks, randomization and public involvement in research. *Clin. Trials.* 2004; 1 (1): 122-30.
8. Francis T.Jr., Korn R., Voight R. et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials: summary report. *Am. J. Public. Health.* 1955; 45: 1-50.
9. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1998; 90: 1371-88.
10. Gray R., Clarke M., Collins R., et al. Making randomized trials larger: a simple solution? *Eur. J. Surg. Oncol.* 1995; 2: 137-9.
11. Hasford J. Drug risk assessment: a case for large trials with lean protocols. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 1994; 3: 321-7.
12. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284: 878-81.
13. Kaiserman I., Fendyur A., Vinker S. Topical beta blockers in asthmatic patients-is it safe? *Curr Eye Res.* 2009; 34 (7): 517-22.
14. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 1995; 273: 929-33.
15. Slone D., Shapiro S., Miettinen O.S. et al. Drug evaluation after marketing. A policy perspective. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 257-61.
16. Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S. Textbook of Pharmacoepidemiology. 2nd edition. Wiley-Blackwell. 2013; 480 p.
17. Yusuf S., Collins R., Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat. Med.* 1984; 3: 409-20.
3. Melihov O.G. Klinicheskie issledovaniya. M. 2000; 200 s.
4. Strachunskij L.S., Kozlov S.N., Rachina S.A. Farmakojepidemiologija: osnovnye ponjatija i praktičeskoe primenenie. Kliničeskaja farmakologija i terapija. 2001; 10 (4): 48-53.
5. Fletcher R., Fletcher S., Vagner J. Kliničeskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny. Per. s angl. M. 1998; 347 s.
6. Calenda E., Tourrel F. Sinoatrial block induced by timolol eye drops. *Can. J. Ophthalmol.* 2007; 42 (1): 149 p.
7. Dawson L. The Salk Polio Vaccine Trial of 1954: risks, randomization and public involvement in research. *Clin. Trials.* 2004; 1 (1): 122-30.
8. Francis T.Jr., Korn R., Voight R. et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials: summary report. *Am. J. Public. Health.* 1955; 45: 1-50.
9. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1998; 90: 1371-88.
10. Gray R., Clarke M., Collins R., et al. Making randomized trials larger: a simple solution? *Eur. J. Surg. Oncol.* 1995; 2: 137-9.
11. Hasford J. Drug risk assessment: a case for large trials with lean protocols. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 1994; 3: 321-7.
12. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284: 878-81.
13. Kaiserman I., Fendyur A., Vinker S. Topical beta blockers in asthmatic patients-is it safe? *Curr Eye Res.* 2009; 34 (7): 517-22.
14. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 1995; 273: 929-33.
15. Slone D., Shapiro S., Miettinen O.S. et al. Drug evaluation after marketing. A policy perspective. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 257-61.
16. Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S. Textbook of Pharmacoepidemiology. 2nd edition. Wiley-Blackwell. 2013; 480 p.
17. Yusuf S., Collins R., Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat. Med.* 1984; 3: 409-20.

References:

1. Vlasov V.V., Last Dzh.M. i dr. Jepidemiologičeskij slovar'. 4-e izdanie. Pod redakcij Dzh. Lasta; redakcija perevoda. M., 316 s.
2. Kolbin A.S., Zyrjanov S.K., Belousov D.Ju. Osnovnye ponjatija v ocenke medicinskih tehnologij: metod. posob. M. 2013. 42 s.

ROLE OF RANDOMIZED TRIALS IN PHARMACOEPIDEMIOLOGY

Galankin T.L.¹, Kolbin A.S.^{1,2}

¹ The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov

² Saint Petersburg State University

Abstract: pharmacoepidemiology has recently evolved into a self-dependent post-marketing discipline from clinical pharmacology, borrowing its methodology and analytical tools from epidemiology. The article describes the goals of pharmacoepidemiology and provides introduction to randomized designs in post-marketing drug research by the example of large simple trials.

Key words: pharmacoepidemiology, large simple trials.

Клинико-экономический анализ в оценке технологий здравоохранения в лечебно-профилактическом учреждении

Гайковая Л.Б., Бурбелло А.Т., Ермаков А.И., Федоренко А.С.,
Вавилова Т.В., Комок М.В.

ГБОУ ВПО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Резюме: в статье представлены результаты клинико-экономического анализа по обоснованию внедрения новых методов клинико-лабораторной диагностики для оценки эффективности лекарственной терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и для оценки эффективности антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: методы клинико-лабораторной диагностики, клинико-экономический анализ.

Актуальность

В настоящее время в России, так же как и во всем мире отмечается тенденция к увеличению затрат в системе здравоохранения при ограничении возможностей государственного финансирования. С одной стороны, это обусловлено созданием новых лекарственных средств, появлением все более дорогостоящих новых технологий, с другой – нерациональным расходом ограниченных ресурсов за счет использования вмешательств без должных показаний и применения малозффективных технологий [7,8].

Значимость лабораторных исследований неуклонно возрастает как для диагностики заболевания, так и для обеспечения эффективного и безопасного применения лекарственных средств. Проведение клинико-экономического анализа позволит использовать наиболее эффективные экономически целесообразные клинико-лабораторные методы и изъять из обращения малозффективные. Кроме того, руководители лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) заинтересованы в результатах оценки технологий здравоохранения при решении вопроса о закупке новых лекарственных препаратов, нового лабораторного оборудования или внедрении нового теста в лабораторную практику. В таких случаях оценка технологий здравоохранения является эффективным инструментом принятия управленческих решений, базирующихся на доказательной медицине, оптимизации затрат в системе здравоохранения с рациональным использованием бюджетных средств [2]. Исходя из этого, в современных условиях одним из разделов организации работы клинико-диагностических лабораторий является формирование методологии оценки технологий при закупке нового оборудования, разработке новых методов диагностики заболевания и оценки эффективности лечения.

Перед врачом часто стоит задача выбора методов исследования как для постановки диагноза, так и для подбора лекарственных средств. Дозы фармакологических препаратов (не только новых,

но и давно применяемых), длительность фармакотерапии определяются клиникой, результатами инструментальных и лабораторных исследований. Кроме того, проведение лабораторных исследований необходимо не только для оценки эффективности лекарственной терапии, но и для её своевременной коррекции при недостаточной эффективности (дозы, время назначения, комбинации) или прогнозирования нежелательных побочных реакций (НПР). Внедрение новых лекарственных препаратов, использование комбинации препаратов при лечении повышает необходимость проведения исследований по уточнению механизма действия, разработке клинико-лабораторных алгоритмов (определение сроков исследования, использования маркеров для оценки эффективности фармакотерапии). С учетом огромного выбора лабораторных тестов в ряде случаев возникает необходимость дополнить имеющиеся рекомендации новыми сведениями по лабораторному сопровождению фармакотерапии пациентов. Наряду с хорошо известными стандартными методами лабораторной диагностики, широко представленными в современных руководствах и рекомендациях по ведению больных, есть лабораторные тесты, ценность которых для оценки заболевания и эффективности фармакотерапии заболевания окончательно не определена. Современные лаборатории, используя высокотехнологичное оборудование, определяют широкий ассортимент исследований, которые варьируют от доступных по цене, но сомнительных по информативности и специфичности, до дорогостоящих, но высокоинформативных.

Поэтому цель клинико-экономического анализа состоит не просто в поиске более дешевой технологии, а в представлении клинических и экономических преимуществ метода или технологии и расчете соотношения «затраты-эффективность».

Введение

Встает вопрос, по какому принципу рассчитывается эффективность использования лабораторного оборудования? При ответе на него необходимо учитывать, что эффективность в здравоохранении может быть медицинская, социальная и экономическая [1,6,10]. Экономическая эффективность рассматривается в двух направлениях: во-первых, это – использование различных ресурсов; во-вторых – влияние здравоохранения на развитие общественного производства в целом. В литературе встречается различная трактовка понятий «эффективность» и «результативность» деятельности системы здравоохранения. Наиболее прием-

лемой, с нашей точки зрения, является следующая: эффективность – это оценка работы с учетом затраченных средств и ресурсов (объем услуг, вложений) и результативность – способность достигать запланированных результатов (показатели здоровья населения, исходов лечения, удовлетворенности и пр.). Часто эффективность и результативность медицинской помощи находятся не только в прямой, но и обратной зависимости [5]. Их зависимость связана с влиянием на исход лечения нескольких факторов: индивидуальных особенностей организма, течением болезни и различной оценкой эффективности на разных этапах. Повышение медицинской эффективности может сопровождаться снижением экономической эффективности и наоборот.

Экономическая эффективность может определяться также исходя из экономических интересов общества в целом, Министерства здравоохранения, ЛПУ и пр. Максимальная эффективность достигается при максимальном результате и минимальных затратах. Если рассматривать экономическую эффективность лабораторного оборудования с точки зрения ЛПУ, то лаборатория, должна выполнять большое количество анализов при минимальном расходе денежных средств и низкой стоимости реактивов. При повышении эффективности (производительности) работы оборудования за счет увеличения количества исследований потребуются увеличение затрат ЛПУ на закупку реактивов, расходных материалов, трудозатрат и т.д. При этом работа лаборатории станет высоко затратной. Экономия на реактивах, за счет приобретения более дешевых, может повлиять на качество исследования. При использовании качественных дорогостоящих реактивов и увеличении производительности оборудования экономическая эффективность может снижаться. Однако если эту ситуацию рассматривать с точки зрения качества диагностики и эффективности лечения пациентов, то затраты на улучшение диагностики и повышение качества лечения за счет использования дорогостоящего высокотехнологического оборудования, могут быть оправданы. Кроме того, применение дорогостоящих тестов оправдано, когда доказана их целесообразность в масштабах государства. Для обоснования данного предположения необходимо проводить расчеты как клинической, так и экономической эффективности, однако клинко-экономический анализ в клинической лабораторной диагностике применяется не достаточно широко. В то же время применение результатов клинко-экономического анализа позволит использовать не только эффективные, но и экономически целесообразные клинко-лабораторные методы [4,9].

Пример 1. (Методы и результаты)

Для подтверждения вышесказанного нами был проведен сравнительный клинко-экономический анализ схем диагностики и лечения пациентов с хроническими инфекционно-воспалитель-

Показатель	ХИВ3	
	Группа 1	Группа 2
Прямые затраты, руб. – лабораторно-диагностические методы (гемограмма, иммунограмма); – лекарственные препараты; – трудозатраты мед. персонала	10692	7370
Непрямые затраты, руб. (выплаты по листам нетрудоспособности)	3894	11680
Итого, руб.	14586	19050
Эффективность (% пациентов с безрецидивным периодом)	17	3

Таблица 1. Показатели прямых, косвенных затрат, эффективности при применении различных подходов к диагностике и лечению пациентов с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями (ХИВ3).

ными заболеваниями (ХИВ3) с использованием (не предусмотренное стандартами) и без использования иммунологического обследования (традиционный подход) и иммуностимулирующих лекарственных препаратов. Были оценены прямые и косвенные затраты на диагностику и лечение пациентов с ХИВ3 с параллельной оценкой эффективности исследуемых подходов. Исследование состояло из двух разделов: проспективного и ретроспективного. Проспективно обследовано 80 пациентов с ХИВ3 с определением иммунограммы (группа 1). Ретроспективно проанализировано 500 амбулаторных карт пациентов с ХИВ3, которым не проводились иммунологические исследования (группа 2). Оценка иммунного статуса включала в себя определение абсолютного и относительного количества показателей клеточного иммунитета и функциональной способности лимфоцитов; гуморального иммунитета; показателей врожденного иммунитета. Использовали лабораторное оборудование: проточный цитометр CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter) и наборы моноклональных антител, автоматический биохимический анализатор Cobas Integra 400 Plus (Roche) и соответствующие реагенты для определения иммуноглобулинов.

Из методов клинко-экономического анализа были использованы:

1) анализ «затраты-эффективность» (CEA). Соотношение «затраты-эффективность» (CER) показывает, сколько требуется средств для достижения одной единицы эффективности для каждой из сравниваемых групп и рассчитывается по формуле $CER_{группа1,2} = (\text{прямые} + \text{непрямые затраты}) / \text{эффективность}$;

2) показатель «приращения эффективности затрат» (ICER) позволяет оценить стоимость одной дополнительной единицы эффективности при применении более дорогостоящей, но более эффективной методики. Показатель рассчитывается по формуле $ICER = (\text{прямые затраты}_{группа1} - \text{прямые затраты}_{группа2}) / (\text{эффективность}_{группа1} - \text{эффективность}_{группа2})$.

По мнению ряда экспертов, при проведении клинко-экономического анализа выбор критерия эффективности следует проводить с учетом его значимости для продолжительности и качества жизни [11]. За единицу эффективности мы принимали процент пациентов с безрецидивным периодом в течение года. Кроме того, при клинко-экономическом анализе необходимо стремиться оценивать все возможные затраты: прямые, косвенные (косвенные) и неосознаваемые [12]. Нами были оценены прямые затраты: все затраты, понесенные системой здравоохранения, пациентами или иными плательщиками, обществом в целом непосредственно в процессе оказания медицинской помощи. В нашем исследовании учитывали общие затраты на диагностику, включая иммунологические методы исследования и лечение пациентов с ХИВ3 различной локализации в течение одного года. Косвенные затраты, связанные с нетрудоспособностью пациента в связи с заболеванием или же с производственными потерями, которые несут ухаживающие за пациентом члены его семьи. Непрямые затраты рассчитывали на основании затрат в период нетрудоспособности пациента по среднероссийским значениям заработной платы и выплатам по листам нетрудоспособности за 12 мес. На основании полученных данных по прямым, косвенным затратам, эффективности были рассчитаны CER и ICER.

Использование иммунологических методов в диагностике и лечении пациентов с ХИВ3 показало, что по прямым затратам диагностика и лечение (затраты на обследование, трудозатраты медицинского персонала, лекарственные средства и т.д.) таких пациентов более затратны (в 1,5 раза), тогда как по косвенным затратам (выплатам по листам нетрудоспособности) более выгодны (в 3 раза). В таблице 1 представлены данные по прямым и косвенным затратам и эффективности при использовании различных подходов к диагностике и оценке эффективности лечения паци-

ентов с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями.

На основании полученных данных было рассчитано соотношение «затраты-эффективность» и показатель «приращения эффективности затрат».

Для группы пациентов с ХИВ3 соотношение «затраты/эффективность» составило 858 руб. при использовании иммунологического обследования и 6350 руб. – при традиционном подходе без оценки иммунного статуса:

$$CER_{\text{группа 1}} = 14586/17 = 858 \text{ руб.}; CER_{\text{группа 2}} = 19050/3 = 6350 \text{ руб.}$$

Соотношение «затраты-эффективность» при использовании иммунологического обследования оказалось в 7,4 раза меньше, чем в случае отсутствия иммунологического обследования, при одновременном повышении качества оказываемой медицинской помощи таким пациентам.

Дополнительно проведенный анализ «приращения эффективности затрат» показывает отношение дополнительных затрат к дополнительному эффекту при использовании более дорогой, но более эффективной технологии по сравнению с более дешевой и менее эффективной. Для пациентов с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями показатель приращения эффективности составил 237,3 руб.

$$ICER_{\text{пациенты с ХИВ3}} = (10692 - 7370) / (17 - 3) = 3222 / 14 = 237,3 \text{ руб.}$$

С учетом значительных выплат по листам нетрудоспособности в течение года пациентов с ХИВ3 такие затраты для достижения одного дополнительного процента пациентов с безрецидивным периодом в масштабах государства сопоставимы с порогом экономической целесообразности и такое дорогостоящее обследование становится оправданным.

В ходе выполнения клинико-экономического анализа показано, что использование комплексного подхода с применением иммунологических методов исследования дает значимые экономические преимущества при одновременном повышении качества оказываемой медицинской помощи у пациентов с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями. Применение дифференцированного подхода с обязательным соблюдением показаний к иммунологическому обследованию позволит еще больше увеличить экономические преимущества алгоритма подбора иммуномодулирующих препаратов пациентам с использованием иммунологических методов диагностики [3].

Пример 2. (Методы и результаты)

Введение новых лабораторных тестов в клиническую практику. При разработке и внедрении нового метода необходимо определять его экономическую целесообразность по сравнению со старым, широко применяемым методом. Если экономическая целесообразность доказана, то этот метод можно внедрять в практику.

Лабораторные методы в качестве критериев оценки эффективности действия антиагрегантов являются важными и определяющими, особенно при сочетанном назначении лекарственных препаратов, например, ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем или в комбинации с гипопиридеческими препаратами, входящими в состав базовой терапии ИБС. Большинство клиницистов назначают антиагреганты по клиническим показаниям согласно принятым схемам и оценивают их действие также клинически или по функциональным исследованиям (ЭКГ, состояние кровообращения в конечностях и т. д.). Длительное применение антиагрегантов оправдано у больных, не имеющих очевидных противопоказаний к препаратам данного ряда – язвенной болезни желудка, болезни системы крови, гиперчувствительности и др. Однако целесообразно периодическое исследование активности тромбоцитов в ходе антиагрегантной терапии.

Опыт работы клинико-диагностических лабораторий показал, что лабораторный контроль действия антиагрегантных препаратов имеет большое клиническое значение. В лабораторной диагности-

ческой практике основным методом, оценивающим антиагрегантный эффект лекарственных препаратов, является оценка функциональной активности тромбоцитов методом АДФ-индуцированной агрегатометрии. Исследования индуцированной агрегации тромбоцитов с помощью фотооптического агрегометра не обладают достаточной воспроизводимостью. С развитием лабораторных технологий и введением в лабораторную практику проточной цитометрии появилась возможность оценки функции тромбоцитов с помощью проточного цитометра. Метод проточной цитометрии оценки качественного и количественного состава рецепторов на тромбоцитах является высокочувствительным и высокоинформативным.

Нами было проведено экономическое обоснование целесообразности использования метода проточной тромбоцитометрии для оценки активности тромбоцитов у пациентов, принимающих антиагреганты. В задачи исследования входил расчет прямых затрат (стоимость лабораторного оборудования, реагентов для выполнения исследования, расходных материалов, работа персонала лаборатории) и диагностической эффективности, зависящей от количества пациентов, у которых было выявлено снижение функциональной активности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии.

В исследование было включено 98 добровольцев: 32 донора без сердечно-сосудистых заболеваний, не принимавших антиагреганты, 28 пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, перенесенном не менее 6 мес. назад, принимающих аспирин, и 38 пациентов с острым инфарктом миокарда, принимающих клопидогрел и аспирин в стандартных дозах. Все больные наблюдались в кардиологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова. У доноров и пациентов в одни и те же сроки (на 5–7-й день после начала антиагрегантной терапии) методом стандартной оптической агрегатометрии (агрегометр Solar, Белоруссия) оценивали степень агрегации тромбоцитов и определяли маркеры активации тромбоцитов: рецепторы GP IIb-IIIa и экспрессию Р-селектина методом индуцированной проточной тромбоцитометрии (проточный цитометр CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter, США). Все расчеты экономических показателей производились исходя из двух условий: наличие или отсутствие (и необходимость закупки) проточного цитометра и агрегометра в лаборатории ЛПУ. В таблице 2 представлены прямые затраты лаборатории при использовании обоих методов и соблюдении указанных условий.

Затраты и эффективность	Проточная цитометрия		Стандартная агрегатометрия	
	отсутствие анализатора в лаборатории	наличие анализатора в лаборатории	отсутствие анализатора в лаборатории	наличие анализатора в лаборатории
Стоимость анализатора	3900000	–	180000	–
Стоимость исследования и трудозатрат персонала	1000	1000	500	500
Итого	3901000	1000	180500	500

Таблица 2. Затраты лаборатории (руб.) на выполнение исследований функции тромбоцитов методами индуцированной проточной тромбоцитометрии и стандартной агрегатометрии.

Клинические наблюдения и оценка результатов исследования методом индуцированной проточной тромбоцитометрии показали, что диагностическая эффективность, определенная как доля пациентов, у которых на фоне антиагрегантной терапии было

Клинико-экономический показатель	Условия	Проточная цитометрия	Стандартная агрегатометрия
CER	Отсутствие анализатора в лаборатории	3901000/95=41063 руб.	180500/60=3008 руб.
	Наличие анализатора в лаборатории	1000/95=10,5 руб.	500/60=8,3 руб.
ICER	Отсутствие анализатора в лаборатории	(3901000-180500)/(95-60)=106300 руб.	
	Наличие анализатора в лаборатории	(1000-500)/(95-60)=14,3 руб.	

Таблица 3. Сравнительные клинико-экономические показатели методов оценки функционального ответа тромбоцитов на антиагрегантную терапию.

выявлено снижение функциональной активности тромбоцитов (истинно положительные результаты), в сумме с не принимавшими препараты лицами и не изменившимися показатели в процессе наблюдения (истинно отрицательные результаты) по отношению ко всем обследованным, составила 95%. Аналогичный показатель для стандартной оптической агрегатометрии составил 60%. На основании этого был выполнен расчет соотношения «затраты-эффективность», который показал, что стоимость выявления эффекта методом проточной цитометрии в 13 раз дороже (см. табл. 3), чем методом стандартной агрегатометрии, что обусловлено затратами на приобретение проточного цитометра. В том случае, если в ЛПУ уже имеется проточный цитометр, показатели соотношения «затраты-эффективность» сопоставимы при проточной цитометрии (10,5 руб.) и стандартной агрегатометрии (8,3 руб.).

При расчете показателя, характеризующего добавочные затраты для достижения одного дополнительного процента эффективности, то есть выявление одного дополнительного процента лиц с истинными результатами исследования, установлено, что такой прирост эффективности требует вложения 106300 руб. при условии покупки прибора, но всего лишь 14,3 руб., если проточный цитометр в ЛПУ уже имеется. Таким образом, при сравнении двух методов исследования функционального состояния тромбоцитов установлено, что эффективность проточной цитометрии выше, чем стандартной агрегатометрии, однако метод проточной цитометрии дороже за счет первичных вложений в покупку дорогостоящего анализатора. В случае если в лаборатории лечебно-профилактического учреждения проточный цитометр уже имеется, соотношение «затраты-эффективность» метода проточной цитометрии соизмеримо с таковым при использовании стандартной оптической агрегатометрии. Следует учесть, что при неадекватной антиагрегантной терапии резко возрастает частота тромбоцитарных осложнений и эндovasкулярных вмешательств. На диагностику и лечение одного пациента с ишемической болезнью сердца после эндovasкулярных вмешательств тратится около 385000 руб. в год, что делает оценку эффективности антиагрегантной терапии экономически выгодной. При решении вопроса о закупке такого дорогостоящего анализатора, как проточный цитометр, необходимо учитывать количество пациентов, принимающих антиагрегантную терапию.

Таким образом, при наличии в лаборатории проточного цитометра индуцированная проточная тромбоцитометрия экономически целесообразна для оценки функции тромбоцитов у пациентов, принимающих антиагрегантную терапию, по сравнению со стандартной оптической агрегатометрией. При решении вопроса о закупке проточного цитометра в лабораторию ЛПУ должно быть учтено количество профильных больных, принимающих антиагреганты, и затраты на повторную госпитализацию в данное учреждение в случае развития острых сосудистых событий, а также возможность использования данного прибора для других диагностических задач.

Заключение

Клинико-экономический анализ позволил выявить взаимосвязь стоимости исследований и эффективности медицинских вмеша-

тельств и обосновать целесообразность применения дорогостоящих медицинских технологий.

Литература:

1. Багрецов А.В. Вопросы организации и информации здравоохранения. 2010; 3: 87-89.
2. Всемирная организация здравоохранения. http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IER_CSDH_08.1_eng.pdf. accessed 23 June, 2010). who.int/whr/2010/whr10_ru.pdf.
3. Гайкова Л.Б., Федоренко А.С. Бурбелло А.Т. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2012; 12: 6-13.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Авксентьева М.В. и др. Проблемы управления здравоохранения. 2008; 1: 75-81.
5. Дьяченко Т.С. Клинико-диагностическая значимость лабораторных тестов у пациентов с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов. 2009; 23 с.
6. Кадыров Ф.Н., Кадырова Э.Ф. Медтехника и медизделия. 2009; 5. [www.medreestr.ru].
7. Концевая А.В. Роль фармакоэкономического анализа в современной системе здравоохранения. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://profmedforum.ru/article.aspx?id=62>.
8. Оценка медицинских технологий. Рекомендации. Под общей редакцией Ю.Б. Белоусова. 2013; 40 с. [<http://www.clinvest.ru/images/parts/pdf-270/pdf>].
9. Резниченко М.Ф., Островский О.В., Зайцев В.Г. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 9: 25.
10. Экономические методы оценки эффективности деятельности медицинских учреждений. М. 2011; С. 39.
11. Ягудина Р.И., Чибилев В.А. Фармакоэкономика. 2010; 3 (2): 12-18.
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономика. 2011; 4 (3): 3-6.

References:

1. Bagrecov A.V. Voprosy organizacii i informacii zdavoohranenija. 2010; 3: 87-89.
2. Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija. http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IER_CSDH_08.1_eng.pdf. accessed 23 June, 2010). who.int/whr/2010/whr10_ru.pdf.
3. Gajkovaja L.B., Fedorenko A.S. Burbello A.T. Spravochnik zavedujushhego kliniko-diagnosticheskoy laboratorije. 2012; 12: 6-13.
4. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Avksent'eva M.V. i dr. Problemy upravlenija zdavoohranenija. 2008; 1: 75-81.
5. D'jachenko T.S. Kliniko-diagnosticheskaja znachimost' laboratornyh testov u pacientov s ishemicheskoy bolezn'ju serdca: avtoref. dis. ...kand. med. nauk. Saratov. 2009; 23 s.
6. Kadyrov F.N., Kadyrova Je.F. Medtehnika i medizdelija. 2009; 5. [www.medreestr.ru].
7. Koncevaja A.V. Rol' farmakojekonomicheskogo analiza v sovremennoj sisteme zdavoohranenija. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://profmedforum.ru/article.aspx?id=62>.
8. Ocenka medicinskih tehnologij. Rekomendacii. Pod obshhej redakciej Ju.B. Belousova. 2013; 40 s. [<http://www.clinvest.ru/images/parts/pdf-270/pdf>].

9. Reznichenko M.F., Ostrovskij O.V., Zajcev V.G. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2011; 9: 25.

10. Jekonomicheskie metody ocenki jeffektivnosti dejatel'nosti medicinskih uchrezhdenij. M. 2011; S. 39.

11. Jagudina R.I., Chibiljaev V.A. Farmakojeconomika. 2010; 3 (2): 12-18.

12. Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Komarov I.A. Farmakojeconomika. 2011; 4 (3): 3-6.

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS IN ASSESSMENT OF HEALTH CARE TECHNOLOGIES IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

Gaykovaya L.B., Burbello A.T., Ermakov A.I., Fedorenko A.S., Vavilova T.V., Komok M.V.

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Abstract: the article presents the results of clinical and economic analysis to substantiate the introduction of new methods of clinical and laboratory diagnostics to assess the efficacy of drug therapy of chronic infectious and inflammatory diseases and to evaluate the effectiveness of antiplatelet therapy.

Key words: *methods of clinical and laboratory diagnostics; clinical and economical analysis.*

Клинико-экономическая оценка применения карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии

Штейнберг Л.Л., Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме: в ретроспективном исследовании в период с 2008 по 2011 г. сравнивали клиническую и фармакоэкономическую эффективность применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии в различных стационарах г. Москвы. В исследование было включено 87 больных, выделено три группы в соответствии с проведенной терапией (имипенем, меропенем, дорипенем). Не было выявлено статистически значимых различий в клинической эффективности карбапенемов. Фармакоэкономически более выгодным оказалось применение имипенема.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, карбапенемы, меропенем, имипенем, дорипенем.

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония (НП) – пневмония, развивающаяся через 48 и более часов после госпитализации, при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар. НП занимает третье место в структуре всех нозокомиальных инфекций (НИ) после инфекций мягких тканей и мочевыводящих путей и составляет 15-18%, а в ОРИТ является самой частой среди всех НИ [7]. Развитие НП приводит к увеличению длительности стационарного лечения в среднем на 7-9 дней, расходов на антибактериальную терапию, и, следовательно, увеличению общих затрат на лечение [16,18]. Повышение резистентности возбудителей НП не только значительно осложняет выбор адекватной эмпирической терапии и ухудшает исходы заболевания, но также приводит к росту стоимости лечения [6,13,14]. По некоторым данным, в РФ средняя стоимость одного случая НП, обусловленной возбудителями с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам, может составлять около 30 тыс. рублей [2]. По данным, полученным в США и странах Европы, затраты, связанные с эпизодом НП варьируют от 10000 до 40000 долларов США [5]. Таким образом, выбор оптимального режима антибактериальной терапии НП является необходимым условием, приводящим к снижению смертности, сокращению продолжительности лечения в ОРИТ и в стационаре, и, соответственно, затрат, связанных с лечением [7,18,21]. Карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем) обладают высокой активностью в отношении большинства возбудителей НП, в т.ч. полирезистентных микроорганизмов. Большинство руководств по лечению НП рекомендуют карбапенемы, подразумевая их равную эффективность. Однако число сравнительных исследований клинической эффективности карбапенемов в лечении НП ограничено. Исследования *in vitro* активности карбапенемов показывают различия в чувствительности микроорганизмов к ним. Кроме того, FDA не одобрило дорипенем для лечения НП и при-

остановило клиническое исследование, сравнивающее дорипенем с имипенемом в лечении НП, в связи с увеличением смертности при применении дорипенема. С учетом различной стоимости препаратов большой интерес представляет фармакоэкономическая оценка. Данные исследований в этой области противоречивы. Таким образом, вопрос наиболее клинически и экономически приемлемого карбапенема для лечения НП остается открытым.

Цель исследования – оценка клинической эффективности, безопасности и фармакоэкономической приемлемости применения различных карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии.

Задачи исследования: 1) провести ретроспективный анализ этиологической структуры нозокомиальной пневмонии в различных стационарах г. Москвы; 2) оценить эффективность и безопасность лечения больных нозокомиальной пневмонией карбапенемами (дорипенем, меропенем, имипенем); 3) провести сравнительный фармакоэкономический анализ применения карбапенемов (дорипенем, меропенем, имипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Исследование являлось сравнительным ретроспективным. Выборка производилась сплошным методом, путем анализа медицинских карт стационарных больных с диагнозом НП в 5 многопрофильных стационарах г. Москвы за период 2008-2011 гг. Для анализа было отобрано 87 карт стационарных больных, сформировано три группы в соответствии с проведенной терапией – имипенем/циластатин (n=31), меропенем (n=31) и дорипенем (n=25). Выкопировка данных из медицинских карт стационарного больного производилась в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты.

Критерии включения. Наличие подтвержденной НП, терапия одним из карбапенемов (дорипенем, меропенем, имипенем/циластатин) по поводу НП. С целью подтверждения диагноза НП применялась объективная шкала диагностики пневмонии (CPIS) – 7 и более баллов подтверждало диагноз. В исследование включались пациенты, получавшие оригинальные препараты. Меропенем – Меронем® ООО «АстраЗенка Фармасытикалз»; Имипенем/циластатин – Тиенам® «MerckSharp&Dohme»; Дорипенем – Дорипрекс®, ООО «Джонсон&Джонсон».

Критерии исключения: Туберкулез легких, онкологические заболевания легких, метастатическое поражение легких.

Характеристика больных. В исследование были включены больные от 16 до 88 лет. По возрасту, соотношению мужчины/женщины группы между собой не различались (см. табл. 1).

Пол	Группа меропене- ма	Группа имипене- ма	Группа дорипе- нема	Статистическая значимость различий (p)
Возраст, годы (M±m)	54,1±3,4	54,8±3,2	60,9±3,5	0,3
Мужчины	21 (68%)	23 (73%)	14 (56%)	0,35
Женщины	10 (32%)	8 (27%)	11 (44%)	0,35

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу.

Методы оценки эффективности. Препарат оценивался как эффективный, если на фоне терапии отмечались положительная динамика и/или разрешение пневмонии. Исход лечения НП с микробиологической позиции оценивался по результатам бактериологических исследований образцов материала, полученных из дыхательных путей. С целью фармакоэкономического анализа были рассчитаны прямые медицинские затраты стационара при применении исследуемых препаратов – расходы на антибактериальную терапию, на лабораторные и инструментальные методы исследования (анализы крови, ЭКГ, рентгенография, бактериология), а также прямые немедицинские затраты – стоимость койко-дня в стационаре. Непрямые и неосозаемые затраты не рассчитывались, так как это не представлялось возможным при ретроспективном дизайне исследования. При сравнении исследуемых препаратов между собой рассчитывался коэффициент «затраты-эффективность» по формуле $CEA = DC/Ef$, где DC – прямые затраты стационара; Ef – эффективность (за критерий эффективности принято разрешение НП). Данные по стоимости АБ препаратов получены из государственного реестра предельных отпускных цен. Стоимость койко-дня в стационарах г. Москвы рассчитана согласно постановлению правительства Москвы от 28 декабря 2011 года № 661 «О территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи в г. Москве на 2012 г.». Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследования рассчитана исходя из цен МГФОМС на 2012 г. Ограничениями настоящего исследования были ретроспективный дизайн, ограниченное количество пациентов, вошедших в исследование. При проведении исследования мы столкнулись со сложностями в наборе пациентов: диагноз «нозокомиальная пневмония» выставляется редко, часто заменяется на диагноз застойная или гипостатическая пневмония, дорипенем применяется крайне редко, что не позволило набрать большее число пациентов.

Результаты и их обсуждение

Все три зарегистрированных в России карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) рекомендованы национальными и зарубежными руководствами для лечения поздней или ИВЛ-ассоциированной НП, причем показаниями для назначения карбапенемов в качестве стартовой терапии являются критическое состояние больного, наличие полиорганной недостаточности, сепсиса. Кроме того, карбапенемы рекомендованы при неэффективности стартовой терапии, при выявлении в посевах БЛРС- или АмпРС-продуцентов. В нашем исследовании НП была поздней и/или ИВЛ-ассоциированной у 95% пациентов, 98% больных на момент начала НП находились в ОРИТ, причем большинство из них в тяжелом или критическом состоянии, на ИВЛ. Полиорганная недостаточность присутствовала у 46% больных. Сепсис был у 32% больных в группе имипенема, у 45 и 48% в группах меропенема и дорипенема соответственно. В нашем исследовании была показана высокая частота (38%) неадекватной стартовой терапии поздней и/или ИВЛ-ассоциированной НП, не соответствующей национальным и зарубежным рекомендациям. Карбапенемы применялись в качестве стартовой терапии только у 26% больных, причем наиболее часто имипенем – у 48% больных в своей группе. Вероятно, это связано с более низкой

стоимостью препарата. Дорипенем назначался как стартовая терапия НП только в 24% случаев в своей группе. Длительность антибактериальной терапии исследуемым препаратом была практически одинаковой в трех группах ($p=0,32$). Средняя длительность терапии меропенемом составила $10,42 \pm 0,79$; имипенемом – $8,77 \pm 0,65$; дорипенемом – $8,96 \pm 0,82$. При сравнении групп по длительности стационарного лечения и нахождения в ОРИТ несколько меньшие сроки были в группе имипенема, хотя эти различия не достигли статистической значимости. Среднее количество дней нахождения в ОРИТ после назначения исследуемого антибиотика составило 12,9 дней для меропенема, 10,1 день в группе дорипенема и 9,1 день для имипенема ($p=0,06$).

Наиболее частыми возбудителями НП, по данным российских исследований [4,8,9], являются *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli*). В нашем исследовании получены сходные данные: у 60,8% больных выявлялась *P. aeruginosa*, чуть реже *Acinetobacter* (51%) и *K. pneumoniae* (51%). Микст-флора присутствовала у 60,8% пациентов. Наименее значимыми в этиологической структуре были *E. coli* и MRSA (по 19,6%). Несмотря на то, что карбапенемы являются наиболее эффективными препаратами в отношении большинства возбудителей НП, в последние годы к ним отмечается значительный рост микробной устойчивости. По разным данным, резистентность *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему может достигать 56,4-87,8% [3,4,11]. Исследования чувствительности к дорипенему противоречивы. Некоторые зарубежные исследования *in vitro* [8,22] показали высокую эффективность дорипенема в отношении *P. aeruginosa* и низкий уровень устойчивости к нему, причем дорипенем проявлял активность в отношении имипенем- и меропенем-резистентных штаммов. По данным отечественного исследования, сравнивавшего чувствительность *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. к различным карбапенемам (2005-2009), отмечался рост устойчивости ко всем карбапенемам, причем в отличие от зарубежных данных, дорипенем был менее активен, чем меропенем. В стационарах, где проводилось наше исследование, определялась чувствительность микроорганизмов к имипенему и меропенему, чувствительность к дорипенему не определялась. В нашем исследовании частота выявления микробной устойчивости к карбапенемам составила 54,2% в группе меропенема, 53,8% – в группе дорипенема, и 43,9% – в группе имипенема. Отдельно был проведен анализ подгрупп больных, у которых при посевах была выделена *P. aeruginosa*. Резистентность *P. aeruginosa* к карбапенемам в подгруппах меропенема и дорипенема была примерно одинаковой (69,2 и 63,6% соответственно), значительно меньше в группе имипенема (42,9%). Отдельный интерес представляли больные в группе дорипенема ($n=9$), которые получали терапию дорипенемом после одной или нескольких неэффективных схем с другими карбапенемами. Резистентность к карбапенемам (имипенему, меропенему) выявлялась у 60% больных (значительно чаще, чем в целом в группе дорипенема – 28%). В данной подгруппе дорипенем был клинически эффективным у 80% больных. Таким образом, была показана способность дорипенема сохранять эффективность при развитии микробной устойчивости к имипенему и меропенему.

В большинстве крупных зарубежных сравнительных исследований клинической эффективности карбапенемов в лечении НП, различий между ними показано не было. В исследованиях по сравнению клинической и бактериологической эффективности имипенема и меропенема [10,12], эффективность имипенема составила 75%, меропенема – 75-91%. В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании (Chastre J et al., 2008), где сравнивалась эффективность имипенема и дорипенема в лечении НП, также не было показано статистически значимых различий – частота клинического выздоровления в конце лечения составила 68,3% для дорипенема и 64,2% для имипенема; однако при НП, вызванной *P. Aeruginosa*, более эффективным был дорипенем

($p=NS$) и к нему реже выявлялась резистентность *P. aeruginosa* ($p<0,001$) [9]. Однако противоположные данные были получены в исследовании Kollef M.H. et al., опубликованные в 2012 г. Было показано, что 7-дневный курс дорипенема значительно менее эффективен и сопровождался более высокой летальностью по сравнению с 10-дневным курсом имипенема/циластатина. Причем эти различия достигли статистической значимости в подгруппе больных с *P. aeruginosa* [15]. В нашем исследовании статистически значимых различий в клинической эффективности имипенема, меропенема и дорипенема выявлено не было. Также не было выявлено различий по длительности стационарного лечения, нахождения в ОРИТ после назначения исследуемого АБ, срокам клинического выздоровления. Наибольшая эффективность (91%) была продемонстрирована в группе имипенема. Клиническая эффективность меропенема и дорипенема была практически одинаковой – 71 и 72% соответственно, что совпадает с результатами крупных рандомизированных клинических исследований, представленных выше. Общая летальность была наибольшей в группе дорипенема (44%), меньшей – в группах меропенема (29%) и имипенема (23%). Летальность от пневмонии также была выше в группе дорипенема – 8%, в группе меропенема – 3% и в группе имипенема – 0% (см. табл. 2).

Показатель	Группа меропенема	Группа имипенема	Группа дорипенема	Статистическая значимость (p)
Препарат эффективен	71%	91%	72%	0,20
Отсутствие эффекта	9 (29%)	3 (9%)	6 (28%)	0,15
Летальность от пневмонии	1 (3%)	0 (0%)	2 (8%)	0,18

Таблица 2. Сравнение клинической эффективности.

При вторичном статистическом анализе подгрупп больных, у которых была выделена *P. aeruginosa*, клиническая эффективность была наиболее высокой в группах имипенема и дорипенема (85,7 и 82,7% соответственно) и значительно меньшей в группе меропенема (53,8%). При этом летальность от всех причин была самой высокой в группах дорипенема и меропенема (54,5 и 53,8% соответственно), и относительно низкой – в группе имипенема (28,6%). В группе дорипенема был один случай летального исхода от пневмонии (9,1%), в других группах летальности от пневмонии не было. Таким образом, данные, полученные в нашем исследовании, частично совпадают с данными Kollef M. (2012): применение имипенема более эффективно в лечении НП и сопровождается меньшей смертностью, чем применение дорипенема, однако при анализе подгруппы с *P. aeruginosa* дорипенем сохранял высокую эффективность.

Показатель	Группы		
	меропенема	имипенема	дорипенема
<i>Прямые медицинские расходы</i>			
Стоимость упаковки препарата	14102,40 руб. (1000 мг, №10)	5924,61 руб. (500+500 мг, №10)	15928,85 руб. (500 мг, №10)
Средний расход АБ препарата на курс	27290 мг	16435 мг	13440 мг
Средняя стоимость курса основной АБТ	38484,36 руб.	19472,76 руб.	42817,20 руб.
Затраты на дополнительную АБТ	932,14 руб.	497,00 руб.	2351,16 руб.
Итого	39416,50 руб.	19969,76 руб.	45168,36 руб.
<i>Прямые немедицинские расходы</i>			
Средние затраты на койко-дни	20286,00 руб.	15042 руб.	18786,00 руб.
Итого прямые затраты (DC)	59702,50 руб.	35011,76 руб.	63954,36 руб.
Коэффициент затраты/эффективность (CEA)	67988	38474,46	71260

Таблица 3. Фармакоэкономическая оценка.

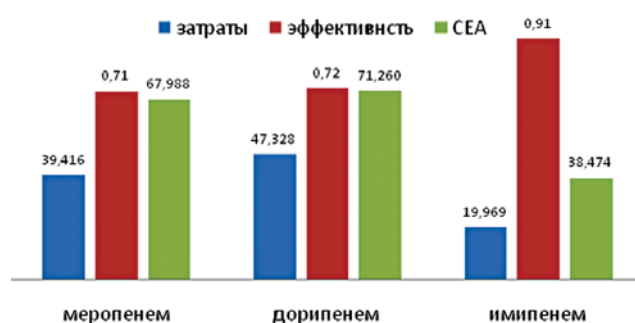


Рисунок 1. Анализ «затраты-эффективность».

Имипенем и меропенем – препараты с хорошим профилем безопасности, подтвержденным в большом количестве исследований и клиническом опыте использования. По данным анализа шести исследований III фазы, дорипенем также показал хорошую переносимость. В нашем исследовании на фоне терапии исследуемыми препаратами не было выявлено характерных для группы карбапенемов НЯ, таких как: появление сыпи, флебита, тошноты, рвоты, повышения уровней креатинина, печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ), тромбоцитов.

В нескольких зарубежных исследованиях сравнивали затраты на лечение НПивл при использовании дорипенема и имипенема [17,19,20]. Было показано фармакоэкономическое преимущество дорипенема за счет сокращения сроков стационарного лечения и длительности ИВЛ, а также меньшей частотой развития резистентности *P. aeruginosa* (на 52%). По результатам российского фармакоэкономического исследования Белоусова Ю.Б. и соавт. (2008), основанного на данных зарубежных клинических исследований, были показаны фармакоэкономические преимущества дорипенема по сравнению с меропенемом и имипенемом за счет сокращения длительности стационарного лечения и затрат на основную антибактериальную терапию [1]. Результаты фармакоэкономического анализа в нашем исследовании расходятся с вышеуказанными (см. табл. 3, рис. 1).

Коэффициент «затраты-эффективность» (CEA) рассчитывался по формуле $CEA = (DC + IC) / Ef$, где DC – прямые медицинские и немедицинские затраты стационара; IC – непрямые затраты (в нашем исследовании не учитывались); Ef – доля больных, у которых пневмония разрешилась. Наименьший CEA оказался у имипенема. Применение имипенема по сравнению с применением меропенема и дорипенема является доминантным, так как сопряжено с меньшими затратами и большей эффективностью. Поскольку показатели Ef для дорипенема и меропенема оказались равны, для этих групп был применен анализ минимизации затрат: $CMA = DC1 - DC2 = 47328 - 39416 = 4251$ руб., то есть применение меропенема по сравнению с дорипенемом экономит 4251 руб. на одного пролеченного пациента.

Выводы

1. В этиологической структуре НП и НПивл в стационарах города Москва преобладала грамотрицательная микрофлора (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae*). Была выявлена высокая частота развития резистентности *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему. Была показана способность дорипенема сохранять эффективность при развитии микробной устойчивости к другим карбапенемам.

2. Клиническая эффективность карбапенемов (меропенема, имипенема, дорипенема) в лечении НП была высокой – 91% в группе имипенема, 71% в группе меропенема и 72% в группе дорипенема. Однако не было выявлено статистически значимых различий в клинической и бактериологической эффективности карбапенемов в лечении НП. Наиболее высокая летальность была в группе дорипенема (NS). Переносимость исследуемых карбапенемов была расценена как отличная.

3. Фармакоэкономически наиболее приемлемым оказалось применение имипенема, в основном за счет более низкой стоимости препарата. Наименее фармакоэкономически приемлемым оказалось применение дорипенема.

Литература:

- Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ применения дорипенема в терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии в сравнении с меропенемом и имипенемом. Качественная клиническая практика. 2008; 3: 85-89.
- Гончаров В.Б., Руднов В.А., Черкасов Г.В. и соавт. Результаты внедрения концепции инфекционной безопасности в ОРИТ нейрохирургического профиля. Интенсивная терапия. 2007; 4: 3-7.
- Иванов Д.В., Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Корсун Л.В. Особенности антибиотикочувствительности важнейших грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009; 2: 26-29.
- Иванов Д.В., Егоров А.М. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов продуцирующих бета-лактамазы, фенотипирование потенциальных продуцентов АМРС-бета-лактамаз семейства Enterobacteriaceae и молекулярные механизмы устойчивости к бета-лактамам антибиотикам штаммов Enterobacter cloacae, выделенных при внутрибольничных инфекциях. Биомедицинская химия. 2009; 55 (10): 50-60.
- Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Козлов Р.С. Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии. КМАХ. 2008; 10 (2): 93-188.
- Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций. Фарматека. 2008; 4: 12-17.
- Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. и соавт. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2009; 5: 39-59.
- Castanheira M., Jones R.N., Livermore D.M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009; 63(4): 426-433.
- Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M., Kaniga K., Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. Crit. Care Med. 2008. 36(4): 1089-1096.
- Colardyn F., Faulkner K.L. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. J. Antimicrob. Chemother. 1996; 38: 523-537.
- Craig W. Pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 1-12.
- Garau J., Blanquer J., Cobo L. et al. Prospective, randomized, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric

monotherapy in severe nosocomial infections. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 16:789-796.

16. Jarvis W.R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1996; 17 (8): 552-557.

17. Joseph J., Rodvold K.A. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9(4): 561-575.

18. Kollef M.H. et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. J. Critical Care. 2012; 16: P. 218.

19. Kollef M.H. Appropriate Empiric Antimicrobial Therapy of Nosocomial Pneumonia: The Role of the Carbapenems. J. Respir. Care. 2004; 49(12): 1530-1541.

20. Kongnakorn T., Mwamburi M., Merchant S., Akhras K., Caro J.J., Nathwani D. Economic evaluation of doripenem for the treatment of nosocomial pneumonia in the US: discrete event simulation. J. Curr. Med. Res. Opin. 2010; 26(1): 17-24.

21. Masterton R.G. et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J. Antimicrob. Chemother. 2008; 62(1): 5-34.

22. McGarry L.J., Merchant S., Nathwani D., Pawar V., Delong K., Thompson D., Akhras K., Ingham M., Weinstein M.C. Economic assessment of doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. J. Med. Econ. 2010; 13(1): P.142.

23. Merchant S., Gast C., Nathwani D., Lee M., Quintana A., Ketter N., Friedland I., Ingham M. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. J. Clin. Ther. 2008; 30(4): 717-733.

24. Niederman M.S., Craven D.E. et al. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 388-416.

25. Nordmann P., Picazo J.J., Muters R., Korten V., Quintana A., Laeuffer J.M., Seak J.C., Flamm R.K., Morrissey I. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66 (5): P. 1070-8.

References:

- Belousov Ju.B., Omel'janovskij V.V., Belousov D.Ju. Farmakoeconomicheskiy analiz primeneniya doripenema v terapii ventilator-assotsirovannoy pnevmonii v sravnenii s meropenemom i imipenemom. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2008; 3: 85-89.
- Goncharov V.B., Rudnov V.A., Cherkasov G.V. i soavt. Rezul'taty vnedreniya koncepcii infekcionnoy bezopasnosti v OРИТ neirohirurgicheskogo profilja. Intensivnaya terapija. 2007; 4: 3-7.
- Ivanov D.V., Bunjatjan N.D., Uteshev D.B., Korsun L.V. Osobennosti antibiotikochuvstvitel'nosti vazhnejshih gramotricatel'nyh vzbuditelej nozokomial'nyh infekcij. Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2009; 2: 26-29.
- Ivanov D.V., Egorov A.M. Rasprostranenie i mehanizmy rezistentnosti mikroorganizmov produciujushih beta-laktamazy, fenotipirovanie potencial'nyh producentov AMRS-beta-laktamaz semejstva Enterobacteriaceae i molekuljarnye mehanizmy ustojchivosti k beta-laktamnym antibiotikam shtammov Enterobacter cloacae, vydelennyh pri vntribol'nichnyh infekcijah. Biomedicinskaja himija. 2009; 55 (10): 50-60.
- Reshed'ko G.K., Rjabkova E.L., Kozlov R.S. Sovremennye aspekty jepidemiologii, diagnostiki i lechenija nozokomial'noj pnevmonii. KMAH. 2008; 10 (2): 93-188.
- Stecjuk O.U., Andreeva I.V. Sovremennye principy antibakterial'noj terapii tjazhelyh i zhizneugrozhajushih bakterial'nyh infekcij. Farmateka. 2008; 4: 12-17.

7. Chuchalin A.G., Gel'fand B.R. i soavt. Nozokomial'naja pnevmonija u vzroslyh. Nacional'nye rekomendacii. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2009; 5: 39-59.
8. Castanheira M., Jones R.N., Livermore D.M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009; 63 (4): 426-433.
9. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M., Kaniga K., Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. Crit. Care Med. 2008. 36 (4): 1089-1096.
10. Colardyn F., Faulkner K.L. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. J. Antimicrob. Chemother. 1996; 38: 523-537.
11. Craig W. Pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 1-12.
12. Garau J., Blanquer J., Cobo L. et al. Prospective, randomized, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 16:789-796.
13. Jarvis W.R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1996; 17 (8): 552-557.
14. Joseph J., Rodvold K.A. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9 (4): 561-575.
15. Kollef M.H. et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. J. Critical Care. 2012; 16: P. 218.
16. Kollef M.H. Appropriate Empiric Antimicrobial Therapy of Nosocomial Pneumonia: The Role of the Carbapenems. J. Respir. Care. 2004; 49 (12): 1530-1541.
17. Kongnakorn T., Mwamburi M., Merchant S., Akhras K., Caro J.J., Nathwani D. Economic evaluation of doripenem for the treatment of nosocomial pneumonia in the US: discrete event simulation. J. Curr. Med. Res. Opin. 2010; 26 (1): 17-24.
18. Masterton R.G. et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J. Antimicrob. Chemother. 2008; 62 (1): 5-34.
19. McGarry L.J., Merchant S., Nathwani D., Pawar V., Delong K., Thompson D., Akhras K., Ingham M., Weinstein M.C. Economic assessment of doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. J. Med. Econ. 2010; 13 (1): P. 142.
20. Merchant S., Gast C., Nathwani D., Lee M., Quintana A., Ketter N., Friedland I., Ingham M. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. J. Clin. Ther. 2008; 30 (4): 717-733.
21. Niederman M.S., Craven D.E. et al. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 388-416.
22. Nordmann P., Picazo J.J., Mutters R., Korten V., Quintana A., Laeuffer J.M., Seak J.C., Flamm R.K., Morrissey I. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66 (5): P. 1070-8.

CLINICAL AND PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF CARBAPENEMS (MEROPENEM, IMIPENEM AND DORIPENEM) IN NOSOCOMIAL PNEUMONIA TREATMENT

Shteynberg L.L., Zyryanov S.K., Belousov Yu.B.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: the article presents the results of a retrospective study conducted in the period from 2008 to 2011 in Moscow's hospitals. The aim of the study was to compare the clinical and pharmacoeconomical efficacy of carbapenems in nosocomial pneumonia treatment. The study included 87 patients divided into 3 groups according to the therapy (imipenem, meropenem, doripenem). There were no statistically significant differences in clinical efficacy of carbapenems. Pharmacoeconomic analysis showed more profitable use of imipenem.

Key words: nosocomial pneumonia, carbapenem, meropenem, imipenem, doripenem.

АВС- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства и медицинских затрат на лечение пациента

Шаповалова М.А.¹, Корецкая Л.Р.²

¹ ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

² НУЗ Отделенческая больница на станции Астрахань-1 ОАО «РЖД»

Резюме: с целью детальной оценки оказания помощи неврологическим больным в Негосударственном учреждении здравоохранения Отделенческая больница на станции Астрахань-1 ОАО «РЖД» нами были проведены АВС- и VEN- анализы фармакотерапии и медицинских услуг в неврологическом отделении. Проведена оценка расходов пребывания больных в стационаре, лекарственной терапии, медицинских услуг.

Ключевые слова: АВС-анализ, VEN-анализ.

Группа препаратов (%)	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
A	21,8	27,8	30,3	38,6	45,6
B	35,9	32,8	39,1	35,7	35,7
C	42,3	39,4	30,6	25,7	18,7
Всего	100	100	100	100	100

Таблица 1. АВС-анализ лекарственных средств за период 2009-2013 гг. (%)

Группа препаратов (%)	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
V	11,8	10,3	12,7	11,7	10,4
E	43,4	50,1	50,8	65,9	70,7
N	44,8	39,6	36,5	22,4	18,9
Всего	100	100	100	100	100

Таблица 2. VEN-анализ лекарственных средств за период 2009-2013 гг. (%)

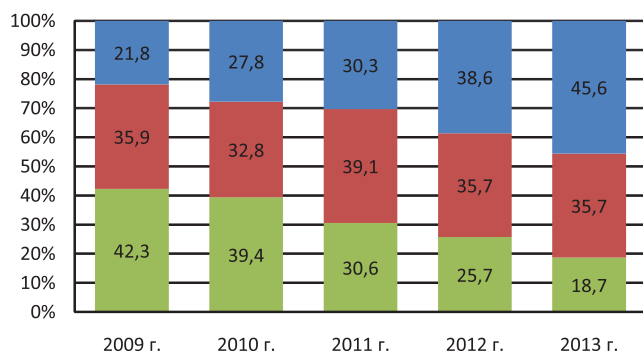


Рисунок 1. АВС-анализ лекарственных средств за период 2009-2013 гг. (%)

С целью детальной оценки оказания помощи неврологическим больным в исследуемом отделении нами были проведены АВС- и VEN- анализы фармакотерапии и медицинских услуг при типичной практике ведения больных, поступивших в неврологическое отделение НУЗ Отделенческая больница на ст. Астрахань-1 ОАО «РЖД» за период 2009-2013 гг. [1,3,4,6,7,8]. Проведена оценка расходов пребывания больных в стационаре, лекарственной терапии, медицинских услуг [2,5,9,10].

АВС-анализ затрат на лекарственные средства в неврологическом отделении показал, что в 2009 г. в группу А (80% от затрат на лекарственные препараты) входило лишь 21,8% наименований препаратов, использованных в неврологическом отделении (см. табл. 1).

В группу В (15% от затрат на лекарственные средства) входило 35,9% препаратов, а в группу С (5% от затрат на лекарственные средства) – 42,3% препаратов. Это свидетельствует о том, что наибольшее количество денежных средств было израсходовано на небольшое количество (21,5%) наименований дорогих препаратов, а на более часто используемые препараты (42,3%) от всех наименований медикаментов израсходовано наименьшее количество денег.

В последующие годы доля препаратов, вошедших в группу А, увеличилась в 2 раза: 27,8; 30,3; 38,6 и 45,6% в 2010, 2011, 2012 и 2013 годах соответственно (см. рис. 1). Доля препаратов из группы В практически не изменялась и составляла 32,8; 39,1; 35,7 и 35,7% в 2010, 2011, 2012 и 2013 годах соответственно. Доля препаратов из группы С уменьшилась в последующие годы более, чем в два раза, и составила 39,4; 30,6; 25,7 и 18,7% в 2010, 2011, 2012, 2013 годах соответственно.

Таким образом, к 2013 г. увеличилась доля препаратов из группы А (с 21,8% до 45,6%) и уменьшилась доля препаратов из группы С (с 42,3% до 18,7%).

Для более четкого представления о том, на что расходуются основные денежные средства, нами проведен также VEN-анализ (см. табл. 2).

Данный анализ помог установить, что в 2009 г. наименьшую долю расходов составляли расходы на жизненно важные средства (11,8%), а наибольшая доля затрат приходилась на второстепенные средства (44,8%), не являющиеся основными при данной патологии.

Расходы на необходимые при данной нозологической форме заболевания препараты составляли 43,4%.

В последующие годы доля препаратов из группы V (жизненно необходимые) была стабильной: 10,3; 12,7; 11,7 и 10,4% в 2010,

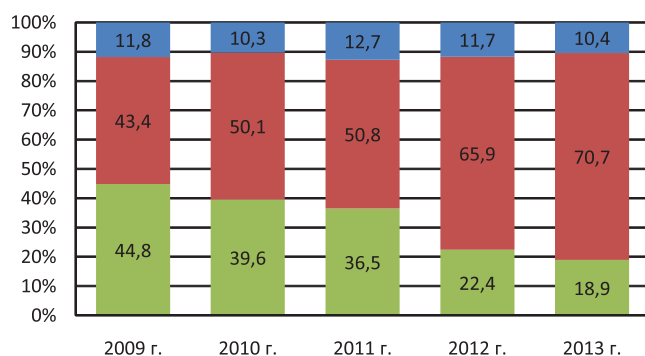


Рисунок 2. VEN-анализ лекарственных средств за период 2009–2013 гг. (%)

Наименование статьи расходов	% от общей суммы	Кумулятивный %
Группа А		
Косвенные расходы	20,6	20,6
Зарботная плата основного персонала с начислениями	20,5	41,1
Расходы на параклинические подразделения	18,6	59,7
Медикаменты	15,1	74,8
Группа В		
Питание пациентов	10,3	85,1
Расходные материалы	8,3	93,4
Группа С		
Зарботная плата общеучрежденческого персонала с начислениями	6,6	100

Таблица 3. ABC-анализ затрат.

2011, 2012 и 2013 годах соответственно (см. рис. 2). Доля препаратов из группы Е (важные) значительно увеличивалась: 50,1%, 50,8%, 65,9%, 70,7% в 2010, 2011, 2012, 2013 годах соответственно. Доля препаратов из группы N (второстепенные) значительно уменьшилась: 39,6; 36,5; 22,4 и 18,9% в 2010, 2011, 2012 и 2013 годах соответственно.

Таким образом, доля жизненно важных препаратов была стабильной (11,8%), доля важных при данной патологии препаратов возростала с 43,4 до 70,7%, а доля второстепенных препаратов снизилась с 44,8 до 18,9%.

Структура прямых и непрямых затрат лечения пациента в неврологическом отделении также была оценена нами с помощью ABC-анализа.

Наибольшая доля затрат приходилась на косвенные расходы и составляла в среднем 20,6%. В данные расходы были включены затраты, связанные с амортизацией медицинского оборудования, использованием площадей, платой за коммунальные услуги. На втором месте стояла доля затрат на заработную плату основного персонала с начислениями на заработную плату (20,5%). На третьем месте – расходы параклинических подразделений (18,6%). Эти расходы включали в себя затраты на лабораторное обследование, функциональную диагностику, затраты на физиотерапевтическое лечение. На четвертом месте стояла доля расходов на медикаменты (15,1%); на пятом месте – доля расходов на питание пациентов (10,3%), на шестом – доля расходных материалов (8,3%), на седьмом – доля заработной платы общеучрежденческого персонала с начислениями на заработную плату (6,6%).

Таким образом, наибольшую долю расходов составляли затраты на пребывание в условиях стационара (20,6%) и на заработную плату основного персонала (20,5%).

Для более точной оценки расходов нами также был проведен ABC-анализ затрат (см. табл. 3).

Таким образом, было установлено, что в класс А входили косвенные расходы (амортизация медицинского оборудования, использование площадей, плата за коммунальные услуги) – 20,6%, расходы на заработную плату основного персонала – 20,5%, расходы на параклинические подразделения – 18,6%, расходы на медикаменты – 15,1%. В группе В находились расходы на питание пациентов – 10,3%, затраты на расходные материалы – 8,3%, а в группе С – заработная плата общеучрежденческого персонала – 6,6%.

Литература:

1. Авксентьева М.В. Клинико-экономический анализ в управлении здравоохранением. Экономика здравоохранения. 2007; 11: 10–15.
2. Актуальные проблемы химии, биологии и медицины: монография. Кн. 3. / Е.С. Введенская, В.В. Деркач, Л.Р. Корецкая и др. Красноярск. 2011; 178 с.
3. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Дмитриук Т.М. Использование ABC/VEN-анализа в клинико-экономическом анализе лечебно-профилактических учреждений: учебно-методическое пособие. М. 2003; 7–9.
4. Белоусов Ю.Б., Вялков А.И., Белоусов Д.Ю. Клинический проектный менеджмент: учебное пособие. Под ред. Вялкова А.И., Белоусова Ю.Б. М. 2003; 448 с.
5. Бондарев В.А., Корецкая Л.Р. Оценка структуры финансирования ЛПУ и расходов на содержание пациента. Главный врач: хозяйство и право. 2012; 2: 8–12.
6. Воробьев П.А. ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении. Пробл. стандарт. здравоохран. 2004; 3: 56–59.
7. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ в развитии системы управления качеством в здравоохранении. Сборник докладов заседания коллегии Минздрава России от 18–21.03.03. М. 2003; 223–228.
8. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М. 2004; 404–407.
9. Корецкая Л.Р. Клинико-экономический анализ типичной практики ведения больных в неврологическом отделении/ М.А. Шаповалова, Л.Р. Корецкая, Л.А. Ковзалова. Междунар. науч.-практич. конф. «Экономические аспекты антикризисного развития современного общества», 26 октября 2010 г., Саратов. 2010; 135–138.
10. Корецкая Л.Р., Шаповалова М.А. Клинико-экономический анализ как основной метод оценки рациональности расходования ресурсов. II-я междунар. науч.-практич. конф. «Развитие информационных технологий и их значение для модернизации социально-экономической системы», 21 сентября 2011 г., Саратов, 2011; 88–89.

References:

1. Avksen't'eva M.V. Kliniko-jekonomicheskij analiz v upravlenii zdravooхранeniem. Jekonomika zdravooхранenija. 2007; 11: 10–15.
2. Aktual'nye problemy himii, biologii i mediciny: monografija. Kn. 3. / E.S. Vvedenskaja, V.V. Derkach, L.R. Koreckaja i dr. Krasnojarsk. 2011; 178 s.
3. Belousov Ju.B., Zyrjanov S.K., Dmitriuk T.M. Ispol'zovanie ABC/VEN-analiza v kliniko-jekonomicheskom analize lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij: uchebno-metodicheskoe posobie. M. 2003; 7–9.
4. Belousov Ju.B., Vjalkov A.I., Belousov D.Ju. Klinicheskij projektnyj menedzhment: uchebnoe posobie. Pod red. Vjalkova A.I., Belousova Ju.B. M. 2003; 448 s.
5. Bondarev V.A., Koreckaja L.R. Ocenka struktury finansirovanija LPU i rashodov na soderzhanie pacienta. Glavnyj vrach: hozjajstvo i pravo. 2012; 2: 8–12.

6. Vorob'ev P.A. AVS-, VEN- i chastotnyj analizy v zdravoohranenii. Probl. standart. zdravoohr. 2004; 3: 56-59.

7. Vorob'ev P.A. Kliniko-jekonomicheskij analiz v razvitii sistemy upravlenija kachestvom v zdravoohranenii. Sbornik dokladov zasedanija kollegii Minzdrava Rossii ot 18-21.03.03. M. 2003; 223-228.

8. Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Jur'ev A.S. Kliniko-jekonomicheskij analiz (ocenka, vybor medicinskih tehnologij i upravlenie kachestvom medicinskoj pomoshhi). M. 2004; 404-407.

9. Koreckaja L.R. Kliniko-jekonomicheskij analiz tipichnoj praktiki

vedenija bol'nyh v nevrologicheskom otdelenii / M.A. Shapovalova, L.R. Koreckaja, L.A. Kovzalova. Mezhdunar. nauch.-praktich. konf. «Jekonomicheskie aspekty antikrizisnogo razvitija sovremennogo obshhestva», 26 oktjabrja 2010 g., Saratov. 2010; 135-138.

10. Koreckaja L.R., Shapovalova M.A. Kliniko-jekonomicheskij analiz kak osnovnoj metod ocenki racional'nosti rashodovaniya resursov. II-ja mezhdunar. nauch.-praktich. konf. «Razvitie informacionnyh tehnologij i ih znachenie dlja modernizacii social'no-jekonomicheskoy sistemy», 21 sentjabrja 2011 g., Saratov, 2011; 88-89.

ABC END VEN ANALYSIS OF COSTS FOR MEDICINE AND MEDICAL TREATMENT COSTS PATIENT

Shapovalova M.A.¹, Koretskaya L.R.²

¹ Astrahan State Medikal Academy

² NOH Railroad Hospital in Astrakhan-1 «Russian Railroads Co.»

Abstract: for a detailed assessment of neurological patients to assist non-governmental agencies in Health Departmental Hospital station Astrahan 1 «Russian Railways», we carried out ABC and VEN analysis of pharmacotherapy and medical services in the department of neurology. An assessment of the costs of hospitalization, medication, medical services.

Key words: *ABC analysis, VEN analysis.*

Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей

Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава РФ»

Резюме: коррекция сопутствующего дефицита магния у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой позволяет повысить эффективность базисной терапии в отношении достижения контроля астмы и обладает фармакоэкономическими преимуществами, способствуя снижению затрат на достижение контроля и стоимость одного бессимптомного дня через 12 и 24 недели терапии.

Ключевые слова: дети, дефицит магния, бронхиальная астма, фармакоэкономические исследования, анализ «затраты/эффективность».

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее часто встречаемых хронических заболеваний у детей, распространенность которого с каждым годом неуклонно растет [8]. Значительные финансовые потери и затраты для государства и пациента определяют значимость рациональной терапии бронхиальной астмы не только с медицинской, но и экономической точки зрения [1,3,4]. Современные рекомендации по лечению БА ставят целью фармакотерапии достижение контроля над заболеванием, под которым понимается длительное отсутствие симптомов астмы и ограничений повседневной активности. Реализация данной цели требует назначения пациентам с БА продолжительной, адекватной по объему, терапии, направленной на подавление и контроль над аллергическим воспалением. Однако даже регулярное длительное применение базисной противовоспалительной терапии современными препаратами обеспечивает достижение контроля только у половины пациентов [16]. Это может быть связано с патогенетической гетерогенностью БА, которая диктует необходимость разработки индивидуальных подходов к терапии БА у пациентов с различными клиническими фенотипами данного заболевания [8].

Дефицит магния является частым коморбидным состоянием, которое влияет на клиническое течение и эффективность фармакотерапии многих заболеваний, в т.ч. и бронхолегочной системы [2]. Известно, что магний, являясь естественным антагонистом кальция, принимает непосредственное участие в сокращении и расслаблении гладкой мускулатуры бронхов, а также в поддержа-

нии нормального трансмембранного потенциала в возбудимых тканях. В случае нарушения магниевого баланса возникают спастические сокращения мышц, дестабилизация тучных клеток и высвобождение гистамина, что вызывает бронхиальную обструкцию [7]. Результаты исследований также указывают на важную роль ионов магния в патогенезе аллергического воспаления [6,9,10,12].

Лица с низким потреблением магния могут подвергаться повышенному риску развития бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких [14]. У пациентов со сниженным содержанием магния частота обострений бронхиальной астмы и, как следствие, необходимость в госпитализации значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем магния. Известно, что внутривенное введение препаратов магния у детей оказывает положительное влияние на показатели функции внешнего дыхания и приводит к снижению частоты госпитализаций [11]. Роль магния в патогенезе бронхиальной астмы подтверждается также результатами исследований, в которых было показано, что фармакологическая коррекция дефицита магния у детей с астмой приводит к снижению частоты использования бронхолитиков и к уменьшению гиперреактивности бронхов в пробе с метахолином [7,13].

Таким образом, коррекция дефицита магния может не только отражаться на эффективности проводимой базисной терапии бронхиальной астмы и способствовать достижению полного и длительного контроля над заболеванием, но и иметь весомые фармакоэкономические преимущества.

Цель исследования – на основании анализа «затраты/эффективность» оценить эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния.

Методика

Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом и выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической

фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ и Волгоградского областного центра аллергологии и иммунологии.

После подписания родителями информированного согласия в открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах включили 50 детей, с 6 до 18 лет включительно, с верифицированным диагнозом «неконтролируемая и частично контролируемая бронхиальная астма» в соответствии с критериями GINA (2011). Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

- подтвержденный атопический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE (>100 ME/ml), наличие положительных кожных проб с аллергенами и связь клинических симптомов БА с контактом с этими аллергенами);
- уровень эритроцитарного магния – менее 1,65 ммоль/л;
- базисная терапия в постоянной дозе – не менее 12 нед. до рандомизации или отсутствие базисной терапии в течение четырех недель до рандомизации.

Пациенты были стратифицированы по двум группам в зависимости от уровня контроля и исходной базисной терапии БА (см. табл. 1). По результатам рандомизации пациентам на три месяца был назначен один из следующих терапевтических режимов:

1-я группа – базисная терапия БА в соответствии с GINA+коррекция дефицита магния;

2-я группа – базисная терапия БА в соответствии с GINA.

Детям, получавшим до включения в исследование базисную терапию и не достигшим клинического контроля, базисная терапия была увеличена на одну ступень в соответствии с рекомендациями GINA. В случае отсутствия базисной терапии до момента рандомизации лечение начиналось со второй ступени – с назначения низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов. С целью коррекции сопутствующего дефицита магния в 1-й группе назначался Магний В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) в дозе 20 мг/кг/сут. (максимальная доза 2000 мг/сут.) в 1-3 приема. Продолжительность терапии составляла один месяц.

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно на протяжении 24 недель. Результаты анализировали во время плановых визитов каждые четыре недели терапии. При развитии обострения у пациента любой группы лечения его госпитализировали в областной аллергологический центр и назначали стандартную терапию обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 3 и 6 мес. по уровню контроля БА, потребности в симптоматической те-

рапии, выраженности основных симптомов бронхиальной астмы, количеству обострений и бессимптомных дней. Уровень контроля оценивался ежемесячно, с помощью опросника ACQ-5, и еженедельно, в соответствии с рекомендациями GINA. Определение уровня магния в плазме и эритроцитах проводилось фотоколориметрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (по В.В. Меньшикову с соавт., 1987) исходно, через 3 и 6 мес. после начала терапии.

В качестве основных критериев эффективности использовали: достижение контроля БА (критерии GINA) через 4, 12 и 24 нед. терапии; долю пациентов, не имевших обострений в течение 12 и 24 нед.; общее количество бессимптомных дней в течение 12 и 24 нед.; долю пациентов, достигших постоянного клинического контроля в течение 12 нед. – через 24 нед. терапии; долю пациентов, достигших контроля над аллергическим воспалением через 12 и 24 нед. терапии. Рассчитывали коэффициент «затраты/эффективность» (CER) по каждому критерию эффективности для каждого из режимов фармакотерапии.

Для оценки достижения контроля над аллергическим воспалением в дыхательных путях проводилось определение уровня оксида азота во выдыхаемом воздухе (FeNO) с помощью прибора NObreath (Bedfont Scientific Ltd.) через 12 и 24 нед. после начала терапии. Достижением контроля считался показатель FeNO ниже 20 ppb у детей в возрасте до 12 лет и ниже 25 ppb – у детей старше 12 лет [15].

Оценивали только прямые затраты, которые включали в себя стоимость базисной терапии, средств симптоматической терапии, затраты на госпитализацию в связи с обострениями. Показатели эффективности и затраты были пересчитаны на 100 пациентов.

Информацию о затратах на лекарственную терапию получили из Государственного реестра предельных отпускных цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>); стоимость суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы – из Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской обл. от 29.03.2013 г.

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программы Biostat. Для межгрупповых сравнений использовали критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Через 12 нед. наблюдения терапия Магне В6 форте в 1-й группе привела к статистически значимому ($p < 0,001$) увеличению уровня эритроцитарного магния на 15,7% по сравнению с исходными по-

Показатель		1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)
Возраст (M $\pm$ σ), лет		14,04 $\pm$ 2,25	14,16 $\pm$ 2,27
Пол, мальчики/девочки		17/8	19/6
Рост (M $\pm$ σ), см		161,2 $\pm$ 15,16	160,68 $\pm$ 12,42
Вес (M $\pm$ σ), кг		51,84 $\pm$ 12,7	53,24 $\pm$ 12,62
Дневные симптомы (Me, LQ-UQ), количество/нед.		2 (2-4)	3 (2-4)
Ночные симптомы (Me, LQ-UQ), количество/нед.		1 (1-2)	1 (1-2)
Потребность в БКД (Me, LQ-UQ), число доз/нед.		4 (3-5)	4 (4-5)
Бессимптомные дни (Me, LQ-UQ), число дней/нед.		3 (2-4)	3 (2-3)
Исходная базисная терапия, n	1-я ступень: без терапии	4	4
	2-я ступень: АЛТР/нДИГКС	1/10	2/9
	3-я ступень: сДИГКС /нДИГКС+ДДБА	1/9	2/8
Исходный контроль БА	Без контроля, n	9	10
	Частичный контроль, n	16	15

Таблица 1. Исходная характеристика групп.

Примечание. АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; нДИГКС – низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; сДИГКС – средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; ДДБА – длительно действующие бета-2-агонисты.

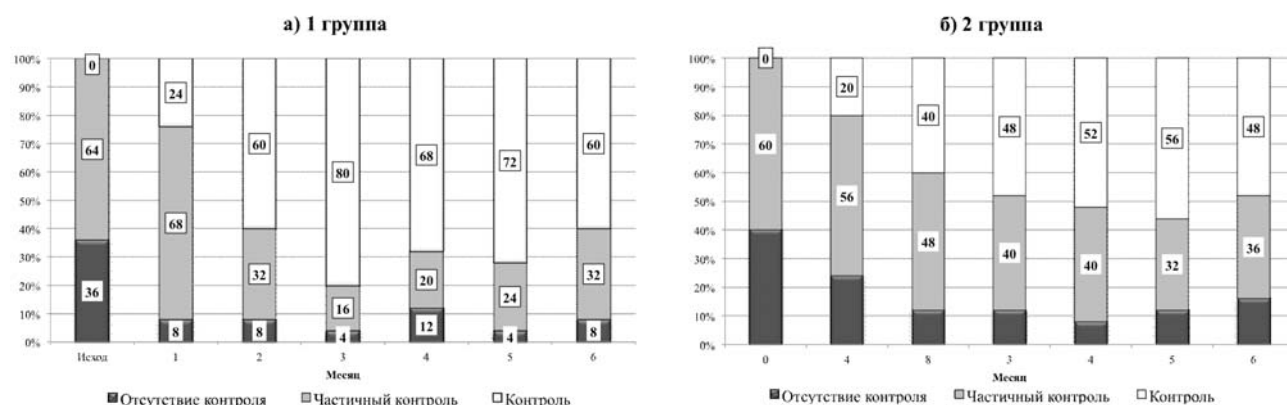


Рисунок 1. Динамика достижения контроля над бронхиальной астмой при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

казателями, в отличие от 2-й группы, где дефицит магния сохранился на исходном уровне. Через 24 нед. достоверные различия между группами сохранялись. При этом в группе коррекции дефицита магния отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня эритроцитарного магния по сравнению с данным показателем через 12 нед. терапии. Уровень магния в плазме крови через 12 и 24 нед. не отличался как между группами, так и внутри групп относительно исходных показателей.

Общее количество бессимптомных дней за 12- и 24-недельный периоды наблюдения было достоверно ($p < 0,05$) большим в 1-й группе (1412/2100 и 2947/4200 соответственно), по сравнению со 2-й группой (1294/2100 и 2691/4200 соответственно).

Доля пациентов, которые достигли контроля через 12 нед. терапии, в 1-й группе была статистически значимо ($p = 0,038$) больше (20/25), чем в 2-й группе (12/25). При этом к 24-й нед. достоверных различий между группами не наблюдалось (15/25 и 12/25 соответственно) (см. рис. 1).

Количество пациентов, у которых за 12 и 24 нед. наблюдения не развилось обострение БА, в 1-й группе было выше (21/25 и 18/25), чем во 2-й группе (17/25 и 11/25). Доля пациентов, достигших непрерывного 12-недельного контроля к моменту окончания исследования, была больше в группе 1 (12/25) по сравнению с группой 2 (7/25).

Анализ затрат на лечение пациентов различными режимами терапии представлен в таблице 2.

Суммарные затраты на фармакотерапию за 4 нед. в 1-й группе были на 41,7% выше, чем во 2-й группе (197412,72 руб. против 115074,32 руб.), что связано с высокой стоимостью коррекции дефицита магния (110880 руб). При этом во 2-й группе за этот период затраты на госпитализацию и симптоматическую терапию были выше на 41,2% и 12,9% соответственно, чем у пациентов 1-й группы. Затраты на базисную терапию между 1-й и 2-й группами через 4 нед. были сопоставимы.

Через 12 нед. наблюдения суммарные затраты были на 7,6% ниже в 1-й группе и составили 398205,48 и 428445,2 руб. в 1-й и

2-й группах соответственно. Затраты на базисную терапию в группах в абсолютных значениях были сопоставимы.

Максимальные различия между группами за 12 нед. наблюдения были установлены по затратам на госпитализацию для лечения обострений. За 12 нед. терапии данные затраты во 2-й группе оказались в 2 раза выше, чем у пациентов 1-й группы (287136 против 147556 руб.). Затраты на симптоматическую терапию в 1-й группе на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния также были через 12 нед. терапии на 34% ниже, чем во 2-й группе.

Через 24 нед. наблюдения суммарные затраты составили 701721,1 и 734375,7 руб. в 1-й и 2-й группах соответственно. В 1-й группе в структуре затрат преобладали расходы на базисную терапию – на их долю пришлось 45,18% (317011,3 руб.). Во 2-й группе лидировали затраты на госпитализацию, их доля в структуре общих затрат составила 56% (410764 руб.).

При расчете коэффициента CER (см. табл. 3) было установлено, что через 12 нед. терапии в группе 1 для достижения одного случая контролируемого течения потребовалось на 44,2,7% меньше затрат денежных средств, чем во 2-й группе. Затраты на достижение одного случая без обострений в течение 12 нед. наблюдения в группе 1 также были меньше, чем в группе 2 (на 22,65%). Стоимость одного бессимптомного дня за 12 недель терапии была ниже в 1-й группе на 14,83%.

Через 24 нед. терапии показатели коэффициента CER в 1-й группе были меньше, чем во 2-й группе: достижение одного случая контролируемого течения астмы – на 23,56%; достижение постоянного 12-недельного клинического контроля – на 44,26%; достижение одного случая течения астмы без развития обострения – на 41,61%; стоимость одного бессимптомного дня – на 12,75%.

Достижение клинического контроля патогенетически связано с подавлением хронического аллергического воспаления в дыхательных путях. Оценка степени аллергического воспаления с помощью определения уровня выдыхаемого оксида азота (FeNO) показала, что в группе коррекции дефицита магния доля пациентов,

Виды затрат	1-я группа			2-я группа		
	Базисная терапия+Магне В6 форте			Базисная терапия		
	4 нед.	12 нед.	24 нед.	4 нед.	12 нед.	24 нед.
Базисная терапия	45821,68	138226,12	317011,3	46324,32	138973	320414,8
Симптоматическая терапия	831,04	1543,36	2645,76	954,00	2336,24	3196,96
Госпитализации	39880	147556	271184	67796	287136	410764
Коррекция дефицита магния	110880	110880	110880	0	0	0
Итого:	197412,72	398205,48	701721,10	115074,3	428445,2	734375,7

Таблица 2. Затраты на лечение 100 детей с неконтролируемой бронхиальной астмой через 4, 12 и 24 нед. при использовании различных фармакотерапевтических режимов, руб.

Единица эффективности	1-я группа	2-я группа
	Базисная терапия+Магне В6 форте	Базисная терапия
Достижение одного контролируемого течения (4 нед. терапии)	8225,53	5753,72
Достижение одного контролируемого течения (12 нед. терапии)	4977,57	8925,94
Достижение одного контролируемого течения (24 нед. терапии)	11695,35	15299,49
Достижение одного постоянного контроля в течение 12 нед. (24 нед. терапии)	14619,19	26227,70
Достижение одного случая течения астмы без развития обострения (12 нед. терапии)	8353,82	10799,64
Достижение одного случая течения астмы без развития обострения (24 нед. терапии)	9746,13	16690,36
Один бессимптомный день (12 нед. терапии)	70,50	82,78
Один бессимптомный день (24 нед. терапии)	59,53	68,23
Достижение одного случая целевого уровня FeNO (12 нед. терапии)	5855,96	11901,26
Достижение одного случая целевого уровня FeNO (24 нед. терапии)	13494,64	18359,39

Таблица 3. Коэффициент CER (руб./ед. эффективности) для различных режимов фармакотерапии.

достигших целевых уровней FeNO через 12 нед. лечения, была статистически значимо больше ($p=0,024$), чем в группе без указанной дополнительной терапии Магне В6 форте – 17/25 и 9/25. К моменту окончания исследования данный показатель между группами достоверно не различался (13/25 и 10/25 соответственно в 1-й и 2-й группах).

Затраты на достижение одного случая целевого уровня показателя FeNO были на 64,49 и 26,49% ниже в группе, получавшей коррекцию сопутствующего дефицита магния через 12 и 24 нед. терапии соответственно.

Заключение

Таким образом, коррекция сопутствующего дефицита магния повышает эффективность базисной терапии бронхиальной астмы у детей и позволяет снизить расходы на достижение единицы эффективности лечения (достижение одного случая контроля БА; стоимость одного случая без обострений; стоимость одного бессимптомного дня), достижение одного случая целевого уровня выдыхаемого оксида азота и является экономически целесообразным.

Литература:

1. Авдеева Н.В., Приходько А.Г. Фармакоэкономика базисной терапии бронхиальной астмы (обзор литературы). Бюллетень. 2009; 33.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013; 6: 114-129.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. М. 2008; 108 с.
4. Петров В.И. Оптимизация терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей с позиции анализа «затраты/эффективность» / В.И. Петров, И.В. Смоленов, Ю.В. Пономарева, О.В. Иншаков, А.А. Анисеева. Аллергология. 2003; 1: 1-10.
5. Amin M., Abdel-Fattah M., Zaghloul S.S. Magnesium concentration in acute asthmatic children. Iran. J. Pediatr. 2012 Dec; 22(4):463-7.
6. Bede O., Nagy D., Surányi A. et al. Effects of magnesium supplementation on the glutathione redox system in atopic asthmatic children. Inflamm. Res. 2008; 57(6):279-86.
7. Bede O., Surányi A., Pintér K., Szilávik M., Gyurkovits K. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Magnes Res. 2003; 16(4):262-70.

8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2011; www.ginaasthma.com

9. Liang R.Y., Wu W., Huang J. et al. Magnesium Affects the Cytokine Secretion of CD4(+) T Lymphocytes in Acute Asthma. J. Asthma. 2012; 49(10):1012-5.

10. Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E. et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. Arch. Biochem. Biophys. 2007; 458(1):48-56.

11. Mohammed S., Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. Emerg. Med. J. 2007; 24(12): 823-30.

12. Nowacki W., Malpuech-Brugère C., Rock E. et al. High-magnesium concentration and cytokine production in human whole blood model. Magnes Res. 2009; 22(2):93-6.

13. Schenk P., Vonbank K., Schnack B., Haber P., Lehr S., Smetana R. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: a randomized, controlled, double-blind study. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69(5):365-71.

14. Soutar A., Seaton A., Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. Thorax 1997; 52(2): 166-170.

15. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. Thorax. 2006; 61(9):817-27.

16. Thomas M.L., Gruffydd-Jones K., Stonham C. et al. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. Prim Care Respir J. 2009; 18(2):83-8.

References:

1. Avdeeva N.V., Prihod'ko A.G. Farmakoeconomika bazisnoj terapii bronhial'noj astmy (obzor literatury). Bjulleten'. 2009; 33.
2. Gromova O.A., Torshin I. Ju., Rudakov K.V. i dr. Nedostatocnost' magnija – dostovernyj faktor riska komorbidnyh sostojanij: rezul'taty krupnomasshtabnogo skringinga magnievogo statusa v regionah Rossii. Farmateka. 2013; 6: 114-129.
3. Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktika». 3-e izd., ispr. i dop. M. 2008; 108 s.
4. Petrov V.I. Optimizacija terapii tjazhelej bronhial'noj astmy u detej s pozicii analiza «zatraty/jeffektivnost'» / V.I. Petrov, I.V. Smolenov, Ju.V. Ponomareva, O.V. Inshakov, A.A. Anikeeva. Allergologija. 2003; 1: 1-10.
5. Amin M., Abdel-Fattah M., Zaghloul S.S. Magnesium concentration in acute asthmatic children. Iran. J. Pediatr. 2012 Dec; 22(4): 463-7.
6. Bede O., Nagy D., Surányi A. et al. Effects of magnesium supplementation on the glutathione redox system in atopic asthmatic children. Inflamm. Res. 2008; 57(6): 279-86.

7. Bede O., Surányi A., Pintér K., Szilávik M., Gyurkovits K. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Magnes Res.* 2003; 16 (4): 262-70.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2011; www.ginaasthma.com
9. Liang R.Y., Wu W., Huang J. et al. Magnesium Affects the Cytokine Secretion of CD4(+) T Lymphocytes in Acute Asthma. *J. Asthma.* 2012; 49 (10): 1012-5.
10. Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E. et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 458 (1): 48-56.
11. Mohammed S., Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg. Med. J.* 2007; 24 (12): 823-30.
12. Nowacki W., Malpuech-Brugère C., Rock E. et al. High-magnesium concentration and cytokine production in human whole blood model. *Magnes Res.* 2009; 22 (2): 93-6.
13. Schenk P., Vonbank K., Schnack B., Haber P., Lehr S., Smetana R. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: a randomized, controlled, double-blind study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69 (5): 365-71.
14. Soutar A., Seaton A., Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997; 52 (2): 166-170.
15. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax.* 2006; 61 (9): 817-27.
16. Thomas M.I., Gruffydd-Jones K., Stonham C. et al. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. *Prim Care Respir J.* 2009; 18 (2): 83-8.

ECONOMIC ASSESSMENT OF MAGNESIUM DEFICIENCY CORRECTION FOR BASIC THERAPY EFFICACY OF UNCONTROLLED ASTHMA IN CHILDREN

Petrov V.I., Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Ponomareva Ju.V.

Volgograd State Medical University

Abstract: concomitant correction of magnesium deficiency in children with uncontrolled asthma can improve the efficiency of basic therapy for achieving asthma control and possesses pharmacoeconomic benefits, reducing the cost of achieving control and cost per symptom-free day after 12 and 24 weeks of therapy.

Key words: *children, magnesium deficiency, asthma, pharmacoeconomic studies, analysis of the «cost / benefit».*

Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике

Костылева М.Н.^{1,2}, Белоусов Ю.Б.², Грацианская А.Н.^{1,2},
Постников С.С.^{1,2}

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава РФ, Москва

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме: настоящий обзор посвящен актуальной проблеме безопасности фармакотерапии в клинической практике, отдельное внимание уделено состоянию проблемы в педиатрии. Предлагаются сведения о фармаконадзоре: описаны критерии определения, методы сбора (их преимущества и недостатки), учета и анализа нежелательных явлений лекарств на пострегистрационном этапе. Обсуждается проблема off label назначений лекарств у детей и роль врача-клинического фармаколога в организации мониторинга нежелательных явлений в условиях стационара.

Ключевые слова: безопасность фармакотерапии, нежелательные явления лекарств, педиатрия, мониторинг НПР, фармаконадзор, методы фармаконадзора, клинический фармаколог, off-label назначения лекарств.

Важность мониторинга безопасности лекарственных средств (ЛС) на пострегистрационном этапе сегодня признается безоговорочно. Потрясение, вызванное в обществе талидомидовой трагедией, привело к ясному пониманию, что даже многоступенчатые дорегистрационные испытания перед выходом в широкую клиническую практику не позволяют считать препарат полностью изученным и безопасным.

Действительно, к моменту регистрации новое лекарство изучено на ограниченных группах пациентов, отобранных с использованием определенных жестких критериев включения в достаточно «искусственных» условиях клинических исследований. Как правило, в эти группы не входят пожилые люди, дети, беременные женщины. Статистические законы свидетельствуют о том, что для выявления серьезных побочных явлений, встречающихся с частотой 1 на 10 тысяч, исследование необходимо провести на 30 тысячах больных [11]. Регистрация препарата проводится после клинических испытаний на меньшем числе пациентов (обычно 3-4 тыс.), поэтому относительно редкие, но возможно тяжелые побочные эффекты могут быть не выявлены в ходе дорегистрационных исследований.

В реальной клинической практике новый препарат принимают больные, имеющие сопутствующие заболевания, требующие применения других ЛС. Возраст пациентов, взаимодействие лекарств между собой или с пищевыми продуктами – факторы, которые могут существенно изменять переносимость препарата. Иногда для выявления побочных явлений требуются годы, поэтому изучение лекарственных средств продолжается и после их регистрации. Постмаркетинговый контроль также необходим и в отношении

препаратов, которые давно присутствуют на рынке. Примером может служить ulcerогенность ацетилсалициловой кислоты, которая была выявлена через 50 лет после начала широкого использования препарата.

Безопасность фармакотерапии, безусловно, имеет большое значение в клинической практике любого врача, но совершенно особую роль играет в практике педиатра. Дети, наряду с пожилыми людьми, а также беременными и кормящими женщинами, являются одной из уязвимых групп пациентов.

Недостаточное количество КИ, проводимых с участием детей, приводит к практике назначения лекарств unlicensed (незарегистрированные, не разрешенные у детей) и off-label (не по инструкции – с нарушением возрастных ограничений, показаний, дозы или частоты введения, пути введения или технологии приготовления). Недостатком фармакокинетических исследований в педиатрии объясняется отсутствие детских лекарственных форм, что, в свою очередь, приводит к трудностям дозирования препаратов. Таблетки и капсулы, чаще всего используемые взрослыми (и предпочитаемые производителями), менее затратны в производстве и удобнее в хранении, чем жидкие формы, предпочтительные для детей. Твердые ЛС измельчаются, содержащее капсул смешивается с жидкостью, пищей, повышая риск неправильной дозировки, а также нарушения всасывания [31]. Недостаточные дозы лекарств становятся причиной неэффективности или развития резистентности к лечению, при превышении дозировок увеличивается частота дозозависимых нежелательных реакций. Вследствие различий в фармакокинетике лекарств у взрослых и детей могут наблюдаться разные нежелательные эффекты. Отсутствие контролируемых клинических исследований в подавляющем большинстве областей педиатрии приводит к тому, что многие неэффективные или даже опасные вмешательства применяются у детей раньше, чем их эффективность и безопасность получит адекватную оценку в рамках рандомизированного исследования, тогда как появление в педиатрической практике некоторых эффективных вмешательств необоснованно откладывается.

В США, ЕС и других экономически развитых странах проблеме безопасности фармакотерапии давно уделяется пристальное внимание. Существуют базы данных НПР (Vigibase, Eudravigilance и др), однако известно, что проявления НПР могут различаться в разных странах и регионах, что связано с демографическими, генетическими особенностями популяции, а также с условиями

производства препаратов. Все это не позволяет в полной мере пользоваться имеющимися зарубежными источниками информации и требует проведения отечественных исследований.

В нашей стране сегодня служба фармаконадзора находится в стадии активного развития, но, вместе с тем, с сожалением приходится признать, что врачи еще недостаточно осведомлены и мотивированы в данной работе.

Основные термины

Неблагоприятная побочная реакция лекарственного средства – вредный и непреднамеренный ответ на приём или отмену лекарственного средства, назначенного в обычных дозах человеку для профилактики, диагностики или терапии или для изменения физиологических функций.

Непредвиденная НПР – побочная реакция, которая не указана в аннотации лекарственного препарата, утвержденной в установленном порядке.

Серьезные неблагоприятные реакции – это НПР, повлекшие за собой следующие последствия:

- смерть пациента;
- угрожающее жизни состояние;
- необходимость экстренной госпитализации или увеличения сроков госпитализации, связанная с проведением лекарственной терапии. Госпитализации для планового лечения, обсервации или по социальным показаниям не являются критериями серьезной неблагоприятной реакции;
- снижение жизненной активности на срок 3 мес. и более, инвалидизация. Развитие генетических нарушений, дефектов развития (в т.ч. внутриутробного), врожденных уродств; злокачественных или доброкачественных новообразований;
- развитие состояния, которое может подвергать здоровье пациента опасности и требовать медицинского вмешательства для предотвращения перечисленных исходов, в т.ч. интенсивного лечения в приёмном отделении больницы (или на дому), которые не обязательно закончились госпитализацией; развитие синдрома зависимости от препарата;
- невынашивание плода; досрочное прерывание беременности в т.ч. по медицинским показаниям, которые возникли в ходе проведения терапии.

Серьезная непредвиденная НПР – побочная реакция, которая одновременно является и серьезной, и непредвиденной.

Фармаконадзор – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с применением препарата.

Основные цели фармаконадзора: раннее обнаружение неизвестных до сих пор реакций и взаимодействий, обнаружение увеличения частоты возникновения известных побочных реакций, идентификация факторов риска и возможных механизмов, лежащих в основе побочных реакций, распространение информации, необходимой для усовершенствования назначения ЛС.

Основными задачами фармаконадзора являются:

- рациональное и безопасное использование лекарств;
- оценка риска и пользы лекарств на фармацевтическом рынке и информирование о них субъектов обращения ЛС.

Основные методы фармаконадзора

Метод спонтанных сообщений. Суть метода состоит в том, что на условиях анонимности заполняется карта-извещение, при этом медицинский работник не должен быть абсолютно уверен в наличии связи между ЛС и реакцией, то есть необходимо сообщать о своих подозрениях. Поступающие сообщения формируют базу данных, а также различные гипотезы, которые впоследствии проверяются и уточняются с помощью специальных исследований.

Согласно требованиям служб фармаконадзора следует сообщать

обо всех нежелательных эффектах новых препаратов (в большинстве стран новыми считаются препараты в течение 5 лет после их регистрации), о неизвестных и неожиданных эффектах «старых препаратов», о серьезных НПР на все препараты.

Метод спонтанных сообщений является наиболее распространенным методом фармаконадзора во всем мире. Преимуществом метода является: во-первых, простота его реализации на практике – нужна только заинтересованность врача; во-вторых, широкий охват всех возрастных групп, включая детей, пожилых, беременных женщин как амбулаторных, так и госпитализированных пациентов; в-третьих, возможность контролировать препарат сразу после его выхода на рынок и в течение любого периода времени. Основная задача этого метода – возможность выявлять редкие и неожиданные побочные эффекты. Примером работы системы спонтанных сообщений может служить выявление удлинения промежутка QT при приеме цизаприда, гепатотоксичность нимесулида, увеличение частоты суицидов при приеме некоторых противоэpileптических препаратов [1]. Отправить заполненную карту можно в региональный центр мониторинга безопасности, либо, заполнив карту он-лайн, напрямую в автоматизированную информационную систему Росздравнадзора, для чего необходимо иметь логин и пароль. Однако данная система не лишена недостатков:

1. Проблема недосообщений. Врачи сообщают не обо всех НПР даже в тех странах, где система фармаконадзора работает на высоком уровне. В Австралии, Новой Зеландии, Великобритании, Швеции и Канаде присылается не более 10% сообщений от общего числа серьезных НПР. Данные страны относятся к странам с высоким уровнем сообщаемости (более 200 сообщений на 1 млн жителей, более 100 сообщений на 1000 врачей) [3]. Основными причинами этого являются следующие: недостаток знаний (недооценка значимости проблемы, уверенность врачей в том, что для применения разрешены только безопасные препараты); плохая организация работы (недоступность карт-извещений, незнание адреса отправки); недостаток времени; боязнь ответственности.

2. Ограничены возможности определения истинной частоты развития НПР, так как неизвестно абсолютное количество респондентов.

3. Трудности в интерпретации полученных результатов. При отсутствии каких-либо данных случаев не может рассматриваться как достоверный и требует поиска дополнительной уточняющей информации.

Информация, касающаяся мониторинга безопасности лекарственных средств, включая перечень региональных центров, методические рекомендации, карта-извещение доступна на сайте Росздравнадзора.

Метод активного мониторинга явлений. Данный метод применяется в виде ретроспективного и проспективного анализа и предполагает сбор максимального количества информации о пациенте (демографических, социальных и медицинских данных) на всех поступающих в стационар пациентов и активное выявление возникающих у них побочных реакций. Рационально использовать данный метод на уровне одного отделения. Это более дорогая методика, требующая привлечения специалиста – клинического фармаколога, больших временных затрат для работы с архивом (если речь идет о ретроспективном анализе) либо с лечащими врачами в случае проведения проспективного исследования. Сильными сторонами этого метода является возможность оценить частоту развития лекарственных осложнений, а также зависимость от длительности проведения мониторинга. С помощью активного мониторинга стационара можно получать информацию о группах риска развития тех или иных побочных реакций. Его недостатками являются трудоемкость, а также ограниченная применимость – результаты мониторингирования достоверны только в отношении лечебно-профилактического учреждения, на базе которого проводится исследование [3].

Периодические отчеты-резюме по безопасности. Согласно существующим требованиям компания-производитель или держатель регистрационного удостоверения обязаны предоставлять в регуляторные органы (Росздравнадзор) периодические отчеты о безопасности (ПОБ). ПОБ был разработан в качестве независимого документа, позволяющего проводить периодическую, но при этом полную оценку мировых данных по безопасности зарегистрированных лекарственных средств или биологических препаратов. Периодичность предоставления отчетов определяется международной датой рождения лекарства: каждые 6 мес. в течение 2 лет после международной даты рождения, ежегодно в течение последующих 2 лет, далее один раз в три года. Периодически обновляемый отчет по безопасности является одним из важнейших инструментов фармаконадзора, учитывая широту информации, которая в нем представлена: добровольные спонтанные сообщения из разных стран, данные литературы, результаты клинических исследований [2].

Определение степени достоверности причинно-следственной связи ЛС-НПР

Определение степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (ПСС) неблагоприятной побочной реакции с ЛС является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о НПР.

В настоящее время известно более 25 методик определения связи между НПР и подозреваемым лекарственным средством [35]. Основными из этих методик являются: классификация ВОЗ, алгоритм Нананжо, алгоритм Karch F.E., Lasagna L. и «система АВО», используемая в странах ЕС. В нашей стране чаще всего используется алгоритм Нананжо, который представляет собой опросник, состоящий из 10 вопросов, по совокупности баллов, набранных за каждый ответ, можно сделать вывод о силе связи между НПР и ЛС (определенная, вероятная, возможная либо сомнительная) [19].

Особенности НПР у детей

Проблема безопасности лекарственной терапии давно и широко обсуждается в научной литературе. Учитывая социальную значимость данной проблемы, к настоящему моменту проведено множество крупных исследований, а также систематических обзоров, посвященных неблагоприятным побочным эффектам лекарственной терапии, в т.ч. у детей.

По данным систематического обзора итальянских ученых, включающем 17 проспективных исследований, частота развития НПР у госпитализированных детей составляет в среднем 9,5% (от 4,35 до 16,78%), причем частота НПР у госпитализированных пациентов превышает частоту НПР у амбулаторных пациентов [4,12].

В 10% случаев НПР у детей приводят к госпитализации, о чем свидетельствуют данные обзора 102 исследований, проведенного в 2012 г. [29].

Чаще НПР развиваются у детей грудного, дошкольного и дошкольного возраста, а ранний возраст (до 4 лет) признан фактором риска развития НПР [10,18,23].

Многочисленно показано, что в структуре препаратов, чаще всего вызывающих НПР у детей, ведущие места занимают противомикробные препараты для системного применения и препараты для лечения нервной системы, с преобладанием вальпроевой кислоты. Реже всего – дерматологические препараты, препараты для лечения заболеваний ЖКТ [4,10,15,18,23,29,32].

В США 19,3% визитов пациентов в отделение скорой помощи занимают случаи, связанные с НПР на системные АБ, при этом дети младше 1 года составили 26%. Причинным фактором примерно половины случаев были препараты из группы β-лактамов. Данная группа традиционно занимает ведущее место в структуре антибактериальных препаратов, вызывающих нежелательные ре-

акции. Чаще всего упоминаются цефтриаксон, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат [10,15,28,32]. Нежелательные реакции при применении противомикробных препаратов в подавляющем большинстве случаев выражаются в поражении кожи (сыпь, острая крапивница), а также желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) [10].

Кожа и ее производные являются мишенью для НПР у детей чаще всего. Также часто возникают поражения организма в целом, включающие нарушения в месте введения. На втором месте – поражение ЖКТ и нервной системы [1,4,5,32].

Согласно мета-анализу, включающему в себя 33 исследования, серьезными (угрожающие жизни или приведшие к удлинению госпитализации) были признаны в среднем 26% (18-45%) реакций, развившихся во время госпитализации [4].

По данным Temple M.E. et al., 20% реакций у детей являются предотвратимыми [33].

Факторы риска

Факторы риска развития НПР изучаются многими исследователями. Обычно предметом внимания являются: возраст, пол, полипрагмазия, генетические особенности, значительно реже – патология элиминирующих систем, влияние алкоголя, табака и пр.

Ранний возраст. Рассматривается как фактор риска вследствие физиологических особенностей, в частности незрелости метаболизма. У новорожденных низкая активность ферментов биотрансформации 1-й и 2-й фаз, что увеличивает вероятность развития НПР. Однако не все исследователи согласны с этим утверждением: Rashed A.N. et al считают, что более старшие дети чаще страдают от НПР [25]. Хотя хорошо известны примеры, когда новорожденные дети не в состоянии метаболизировать хлорамфеникол, что приводит к развитию жизнеугрожающего «серого синдрома». Тетрациклиновые антибиотики могут вызвать дисколорацию зубов, а ацетилсалициловая кислота – синдром Рейе.

Гендерные различия. Исследования, касающиеся гендерных различий возникновения НПР, не дают четкого ответа на вопрос: есть ли склонность у представителей того или иного пола к развитию НПР. Эта возможность признается исследователями, однако доказательная база недостаточна, чтобы уверенно сказать, есть ли гендерная предрасположенность к развитию НПР. Так, например, анализ базы данных ВОЗ (VigiBase) за более чем 40-летний период, включивший в себя более 260 тыс. сообщений, касающихся детей, показал, что 53% из них касались детей мужского пола (по сравнению с взрослыми мужчинами, доля которых составила 39%). Причем, в зависимости от возрастных групп, доля мальчиков, несколько преобладавая в группе 0-27 дней (55%); от 28 дней до 23 месяцев (56%) и от 2-11 лет (56%), была чуть ниже – 46% в группе 12-17 лет [32].

Известно, что существуют межполовые различия в ответе на лекарственную терапию. В работе Ciccone G.K. на примере анестетиков подробно рассматриваются причины этого [8].

Есть работы, указывающие на то, что у женщин (по крайней мере, старшего возраста) НПР развивались чаще, чем у мужчин и сделана попытка объяснить эти различия следующими особенностями:

- физическими (качественные и количественные отличия в составе тела);
- физиологическими отличиями (состояния, отсутствующие у мужчин – менструальный цикл, беременность, менопауза);
- особенностями фармакокинетики на всех этапах: от всасывания до экскреции, которые приводят к изменению биодоступности ЛС;
- влиянием женских половых гормонов: прямое – увеличение массы тела в определенное время цикла, действие гормонов на рецепторы, а также систему цитохрома P450 или опосредованное, например, влияние на синтез эндогенных опиоидов;

- большим количеством принимаемых лекарственных препаратов (противозачаточные таблетки, пищевые добавки) и вероятностью лекарственных взаимодействий;
- фармакодинамическими особенностями, присущими женскому полу (например, сердечно-сосудистые, антипсихотические препараты (хлорпромазин и др), миорелаксанты оказывают разное влияние на мужчин и женщин);
- психологическим восприятием НПР [16, 27,36].

Атопия. Хотя более ранние публикации свидетельствуют о том, что атопические заболевания не являются фактором риска лекарственной аллергии на антибиотики [24], в 2012 г. в журнале American College of Allergy, Asthma & Immunology была опубликована статья, акцент в которой был сделан на важную роль аллергологического анамнеза у пациентов с НПР. У пациентов с атопией в анамнезе в 5 раз чаще развивались тяжелые НПР. Рекомендации включали в себя повышенную настороженность (например, обязательная обратная связь в день назначения) при назначении новых лекарств пациентам с отягощенным аллергоанамнезом [14].

Полипрагмазия. В исследовании Aldea A. et al. среднее количество назначений было $5,2 \pm 4,5$ на пациента с НПР в сравнении с пациентом без НПР $2,9 \pm 2,1$. Пациенты с НПР получали в среднем на 2,3 препарата больше, чем пациенты без НПР. Отношение между количеством получаемых препаратов и частотой развития НПР повышалось от 9,71% у пациента, получавшего один препарат, и до 75% у пациента, получавшего больше 16 препаратов, что и позволило сделать вывод о полипрагмазии, как факторе риска развития НПР [15]. В исследованиях Aagaard I. et al., Morales-Olivas F.J. et al. выявлена достоверная связь между количеством назначенных антибиотиков и частотой развития НПР [4,18].

Патология элиминирующих систем. Болезни печени влияют на метаболизм лекарственных препаратов путем угнетения образования конъюгатов, снижения активности микросомальных ферментов печени. Известно, например, что заболевания печени, протекающие с нарушением ее функции, являются фактором риска развития ацетаминофеновой токсичности.

Патология со стороны мочевыделительной системы также может иметь значение. При отечном синдроме увеличивается объем распределения, удлиняется период полувыведения препаратов из организма, что может приводить в т.ч. и к развитию НПР.

Применение лекарственных средств off-label

Лекарства, доступные на фармацевтическом рынке, не всегда исследуются с участием детей или проходят доклинические исследования на подходящих животных моделях.

По данным разных авторов, off-label-применение препаратов у детей имеет широкий диапазон, от 7-80%. От 20 до 67% госпитализированных детей получают лекарства подобным образом [7,9, 13,20,21,34]. Такой широкий разброс показателей можно объяснить различиями в методологии сбора информации, а также различиями в определении понятий из разных источников.

По данным зарубежных исследователей, чаще препараты назначают не по инструкции (не соблюдая дозировку препарата), нарушая таким образом педиатрическую лицензию [9,34].

В условиях отсутствия или недостатка информации о применении ЛС у детей врачи вынуждены назначать ЛС, просто экстраполируя данные, полученные для взрослых пациентов, хотя известно, что заболевания в растущем организме протекают отлично от этих же заболеваний у взрослых, и могут приводить к совершенно другим эффектам, чем у взрослого пациента. Примером может служить развитие синдрома Рейе – редкого, но потенциально летального заболевания печени и головного мозга у детей с вирусными заболеваниями, принимающими ацетилсалициловую кислоту. Известно, что чем младше пациент, тем чаще встречаются подобные назначения [20].

Таким же образом назначаются или «старые» препараты, давно и хорошо известные клиницистам, в подобном случае у производителя нет коммерческого стимула добиваться изменений в инструкции, или «новые» ЛС. В настоящее время регуляторные органы в Европе и США обязывают производителя проводить КИ с участием детей, если планируется применять ЛС у данной категории пациентов.

Тем не менее, такое применение ЛС возможно при соблюдении определенных правил. В европейских и североамериканских странах ЛС, официально не рекомендованные для лечения тех или иных заболеваний, включаются в педиатрические рекомендации, причем как на уровне больниц, так и на национальном уровне. Хотя такое назначение легально, но часто осуществляется в ситуации недостаточных знаний. Известно, что большой процент (73%) off-label-назначений не имеет доказательной базы или она слаба [26,30].

Применение лекарств с нарушением инструкции повышает частоту развития НПР [2,6].

Роль клинического фармаколога в мониторинге НПР

Основная задача клинической фармакологии была сформулирована ВОЗ еще в 1970 г.: «Улучшать здоровье больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов».

Клинический фармаколог – это специалист с высшим медицинским образованием, получивший двойную подготовку – в области фармакологии и клинической медицины, что позволяет использовать эти знания в разных областях здравоохранения.

Деятельность специалистов клинических фармакологов может несколько отличаться в разных странах, обычно варьируя между исследовательской и клинической работой. В больницах клинические фармакологи сотрудничают со всеми заинтересованными в обращении ЛС представителями: от администрации до родителей пациентов, часто совмещая клиническую работу с преподаванием в вузе [17].

Функции по мониторингу безопасности ЛС клинического фармаколога, работающего в больнице, включают в себя следующие, но не ограничиваются ими:

- внедрение программ мониторинга НПР в ЛПУ;
- сбор максимально подробной информации о возникшей НПР из всех доступных источников;
- информирование регионального или федерального центра о случаях серьезных/непредвиденных НПР;
- консультирование врачей при выявлении НПР;
- информирование врачей о данных международного мониторинга безопасности ЛС, отзыве препаратов с рынка, введении ограничений на применение;
- на основании комплексной оценки эффективности/безопасности применяемых оригинальных и генерических ЛС внесение препарата в формулярный список ЛПУ;
- отслеживание госпитализаций, связанных с осложнением фармакотерапии;
- быстрое реагирование при возникновении проблем с качеством ЛС (сотрудничество с регулирующими органами, компаниями-дистрибьюторами).

Функции клинического фармаколога отражены в Приказе Минздравсоцразвития № 494 от 22.10.2003 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов».

Работа в области безопасности применения ЛС относится к одной из основных функциональных обязанностей такого специалиста, несмотря на то, что в РФ необходимость информирования о НПР всех субъектов обращения ЛС закреплена законодательно в ст. 64 ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств».

Литература:

1. Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2008; 1: 17; 2009; 1: 13.
2. Косенко В.В., Глаголев С.В. Организация системы мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации. Вестник Росздравнадзора. 2012; 5.
3. Лепахин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В. Сравнительный анализ методов регистрации неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17 (5): 49-53.
4. Aagaard I., Christensen A., Hansen E. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. Br. J. Clin. Pharmacol. 2010; 70:481-491.
5. Aldea A., Garcia Sanchez-Colomer M., Fernandez Quintana E et al. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. Eur. J. Clin. Pharmacol. Sep 2012; 68(9):1329-38.
6. Bellis J., Kirkham J., Gallagher R.M. et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of paediatric inpatients. Arch Dis Child. 2013; 98.
7. Carleton B.C. et al. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can. J. Pharmacol. 2007; 14(1):45-47.
8. Ciccone G.K., Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 1999; 82:255-265.
9. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ. 2000; 320:79-82.
10. Ghamar Taj Khotaei, Fatemeh Fattahi, Zahra Pourpak et al. Adverse reactions to antibiotics in hospitalized Iranian children. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2008; 41: 160-164.
11. <http://www.who.int>
12. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A. et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br. J. Clin. Pharmacol. 2001; 52: 77-83.
13. Impicciatore Piero, Mohn Angelika, Chiarelli F. et al. Adverse drug reactions to off-label drugs on a paediatric ward: an Italian prospective pilot study. Pediatric & perinatal drug therapy. 2002; 5: 1.
14. Lowry F. History of atopy may predict serious adverse drug reactions. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Annual Scientific Meeting: abstract. November 2012; 22.
15. Martinez-Mirl., Garcia-Lopez M., Palop V. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. Clinical Pharmacology. 1999; 47:681-688.
16. Miller M.A. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals-The Food and Drug Administration's // Perspective International Journal of Toxicology. 2001; 20:149-152.
17. Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. Drug Safety. 2001; 24 (1):1-7.
18. Morales-Olivas F.J., Martinez-Mirl., Ferrer J.M. et al. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. Journal of Clinical Epidemiology. 2000; 53(10): 1076-1080.
19. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin. Pharmacol. Ther. 1981; 30 (2): 239-45.
20. Pandolfini C., Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur. J. Pediatr. 2005; 164:552-8.
21. Pandolfini C., Provasi D., Rocchi F. et al. The off-label use of drugs in Italy; a prospective, observational, multicentre study. Acta Paediatr. 2002; 91:339-347.
22. Practical Drug Safety from A to Z. 2009; 250-251.
23. Priyadharsini R., Surendiran A., Adithan C et al. A study of adverse drug reactions in pediatric patients. J. Pharmacol. Pharmacother. 2011; 2: 277-280.

24. Progress in allergy and clinical immunology: proceeding of the XVIth International Congress of allergology and clinical immunology. Cancun. Mexico. 1997; 4:352-358.
25. Rashed A.N., Wong I.C., Cranswick N et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalized children: international multicentre study. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012 May; 68(5):801-10.
26. Riordan F.A.I. Use of unlabelled and off-license drugs in children. BMJ. 2000; 320:1210.
27. Rodenburg E.M., Stricker B.H.Ch, Visser L.E. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011; 71 (1): 95-104.
28. Shehab N., Patel P., Srinivasan A. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. Clinical Infectious Dis. 2008; 47:735-43.
29. Smyth R., Gardon E., Kirkham J. et al. Adverse drug reactions in children-a systematic review. PLoS One. 2012; 7 (3): e44016.
30. Stafford R.S. Regulating off-label drug use-rethinking the role of the FDA. NEJM. 2008; 358:1427-1429.
31. Star Kristina. Safety of Medication in Paediatrics. Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala. 2013; 16-17.
32. Star Kristina, Noren G., Niklas, Nordin Karin, Edwards I. Ralf. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study, using VigiBase. Drug Safety; 2011; 34 (5):415-428.
33. Temple M.E., Robinson R.F., Miller J.C. et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf. 2004; 27 (11):819-29.
34. Turner S., Longworth A., Nunn A.J. et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. BMJ. 1998; 316: 343-345.
35. Venulet J. Role and place of causality assessment. Pharma Drug safety. 1992; 1 (225):2234.
36. Zopf Y.C., Rabe A., Neubert K. et al. Women encounter ADRs more often than do men. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008; 64: 999-1004.

References:

1. Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor. 2008; 1: 17; 2009; 1: 13.
2. Kosenko V.V., Glagolev S.V. Organizacija sistemy monitoringa bezopasnosti zaregistrovannyh lekarstvennyh preparatov v Rossijskoj Federacii. Vestnik Roszdravnadzora. 2012; 5.
3. Lepahin V.K., Sturov N.V., Astahova A.V. Sravnitel'nyj analiz metodov registracii neblagoprijatnyh pobochnykh reakcij lekarstvennyh sredstv. Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2008; 17 (5): 49-53.
4. Aagaard I., Christensen A., Hansen E. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. Br. J. Clin. Pharmacol. 2010; 70: 481-491.
5. Aldea A., Garcia Sanchez-Colomer M., Fernandez Quintana E et al. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. Eur. J. Clin. Pharmacol. Sep 2012; 68 (9): 1329-38.
6. Bellis J., Kirkham J., Gallagher R.M. et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of paediatric inpatients. Arch Dis Child. 2013; 98.
7. Carleton B.C. et al. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can. J. Pharmacol. 2007; 14 (1): 45-47.
8. Ciccone G.K., Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 1999; 82: 255-265.
9. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ. 2000; 320: 79-82.
10. Ghamar Taj Khotaei, Fatemeh Fattahi, Zahra Pourpak et al. Adverse reactions to antibiotics in hospitalized Iranian children. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2008; 41: 160-164.

11. <http://www.who.int>
12. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A. et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52: 77-83.
13. Impicciatore Piero, Mohn Angelika, Chiarelli F. et al. Adverse drug reactions to off-label drugs on a paediatric ward: an Italian prospective pilot study. *Pediatric & perinatal drug therapy.* 2002; 5: 1.
14. Lowry F. History of atopy may predict serious adverse drug reactions. *American College of Allergy, Asthma& Immunology. Annual Scientific Meeting: abstract.* November 2012; 22.
15. Martinez-Mir I., Garcia-Lopez M., Palop V. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Clinical Pharmacology.* 1999; 47: 681-688.
16. Miller M.A. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals-The Food and Drug Administration's // *Perspective International Journal of Toxicology.* 2001; 20: 149-152.
17. Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Safety.* 2001; 24 (1): 1-7.
18. Morales-Olivas F.J., Martinez-Mir I., Ferrer J.M et al. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2000; 53 (10): 1076-1080.
19. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30 (2): 239-45.
20. Pandolfini C., Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164: 552-8.
21. Pandolfini C., Provasi D., Rocchi F. et al. The off-label use of drugs in Italy; a prospective, observational, multicentre study. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 339-347.
22. *Practical Drug Safety from A to Z.* 2009; 250-251.
23. Priyadharsini R., Surendiran A., Adithan C et al. A study of adverse drug reactions in pediatric patients. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2011; 2: 277-280.
24. Progress in allergy and clinical immunology: proceeding of the XVIth International Congress of allergology and clinical immunology. Cancun. Mexico.1997; 4: 352-358.
25. Rashed A.N., Wong I.C., Cranswick N et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalized children: international multicentre study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012 May; 68 (5): 801-10.
26. Riordan F.A.I. Use of unlabelled and off-license drugs in children. *BMJ.* 2000; 320: 1210.
27. Rodenburg E.M., Stricker B.H.Ch, Visser L.E. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2011; 71 (1): 95-104.
28. Shehab N., Patel P., Srinivasan A. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clinical Infectious Dis.* 2008; 47: 735-43.
29. Smyth R., Gardon E., Kirkham J. et al. Adverse drug reactions in children-a systematic review. *PloS One.* 2012; 7 (3): e44016.
30. Stafford R.S. Regulating off-label drug use-rethinking the role of the FDA. *NEJM.* 2008; 358: 1427-1429.
31. Star Kristina. Safety of Medication in Paediatrics. *Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala.* 2013; 16-17.
32. Star Kristina, Noren G. Niklas, Nordin Karin, Edwards I. Ralf. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study, using VigiBase. *Drug Safety;* 2011; 34 (5): 415-428.
33. Temple M.E., Robinson R.F., Miller J.C. et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27 (11): 819-29.
34. Turner S., Longworth A., Nunn A.J. et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* 1998; 316: 343-345.
35. Venulet J. Role and place of causality assessment. *Pharma Drug safety.* 1992; 1 (225): 2234.
36. Zopf Y.C., Rabe A., Neubert K. et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64: 999-1004.

EVALUATION OF SAFETY OF DRUG THERAPY IN CLINICAL PRACTICE

Kostyleva M.N., Belousov Yu.B., Gratsianskaya A.N., Postnikov S.S.

¹ *Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow*

² *The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow*

Abstract: the present review is devoted to an actual problem of safety of pharmacotherapy in clinical practice; the particular attention is paid to the state of this problem in pediatrics. Information about pharmacovigilance is proposed; criteria of definition, methods of collecting (their advantages and limitations), account and analysis of the adverse reactions of drugs in post-marketing period are described. The off label use of drugs in children and a role of clinical pharmacologist in the adverse reactions of drugs monitoring in a hospital is discussed.

Key words: *safety of pharmacotherapy, adverse drug reactions, monitoring of drug safety, pediatrics, pharmacovigilance, methods of pharmacovigilance, clinical pharmacologist, off label use of drugs.*

Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению

Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А.

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Резюме: фармакоэпидемиология – широко признанная в мире научная дисциплина, изучающая применение лекарственных средств и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей с целью повысить эффективность и безопасность фармакотерапии. За относительно короткий период своего существования фармакоэпидемиология продемонстрировала существенное влияние на состояние общественного здоровья благодаря появлению новых данных об эффективности и безопасности и расширению показаний к применению известных лекарственных средств, а также изменению стратегии лечения и прогноза многих социально-значимых заболеваний. В настоящем обзоре представлены история фармакоэпидемиологических исследований, описана их методология, изложены практические аспекты применения полученных в ходе исследований данных, а также особенности и перспективы развития фармакоэпидемиологии в РФ.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, исследования использования лекарственных средств, фармакотерапия.

Введение

Фармакоэпидемиология (ФЭ) – относительно молодая научная дисциплина, возникшая в начале 60-х гг. прошлого столетия и за небольшой период своего существования получившая широкое признание в мире.

Согласно наиболее распространенному определению, ФЭ является научной дисциплиной, которая изучает применение лекарственных средств (ЛС) и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей [36]. ФЭ возникла на стыке двух дисциплин: клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой цели, у второй – методические подходы, и может рассматриваться как использование эпидемиологических методов исследования для решения задач клинической фармакологии, то есть безопасного и эффективного применения ЛС у человека [18,26,36].

История ФЭ

Появлению ФЭ как отдельной научной дисциплины способствовало несколько факторов. Быстрое развитие фармацевтической промышленности во второй половине 20 века ознаменовалось появлением в клинической практике серии новых групп ЛС, обладавших высокой фармакологической активностью – антимикробных, психотропных, гормональных и т.д. [25,40]. Одновременно с более широким использованием ЛС все чаще стали появляться сообщения о том, что, помимо благоприятных эффектов, их применение может сопровождаться развитием серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Ряд трагических для общества последствий применения ЛС, в первую очередь талидомидовая

катастрофа, произошедшая в Европе в конце 50-х – начале 60-х годов [30], выявил серьезные недостатки существующей системы контроля безопасности фармакотерапии. Сообщения о НЛР появлялись в медицинской литературе и раньше, однако история с талидомидом оказалась настолько драматичной, что послужила важным толчком к ужесточению процедуры регистрации ЛС, а также созданию во многих странах мира систем мониторинга за безопасностью ЛС после их регистрации и развитию отдельного научного направления – фармаконадзора.

Еще одним фактором, способствовавшим появлению и дальнейшему развитию ФЭ, явилась потребность в разработке дополнительных методов оценки эффективности ЛС. Безусловно, «золотым стандартом», использующимся с целью демонстрации клинического эффекта нового ЛС и его преимуществ перед имеющимися терапевтическими альтернативами остаются проспективные рандомизированные клинические исследования (РКИ). Однако они имеют ряд известных недостатков. В РКИ применение ЛС изучаются по ограниченному кругу показаний, в них, как правило, не участвуют дети, беременные, пожилые пациенты, не включаются пациенты с серьезными хроническими заболеваниями, а на сопутствующую фармакотерапию вводятся существенные ограничения. Кроме того, временные рамки и высокая стоимость не всегда позволяют использовать в РКИ «жесткие» конечные точки [25,37].

Параллельно с ростом интереса к лекарственной безопасности внимание общественности стала привлекать проблема качества применения ЛС. В 60-х гг. прошлого века в Европе и странах Северной Америки были опубликованы результаты первых исследований, показавших существенные различия «моделей» применения ЛС в разных регионах [19,29,31] и явившиеся основой целого направления в фармакоэпидемиологии – “drug utilization”. По определению ВОЗ, “drug utilization” представляет собой изучение продаж, распределения, назначения и практики использования ЛС в обществе, с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий [46].

Исследования использования ЛС (ИИЛС) включают изучение и анализ всего комплекса факторов, оказывающих влияние на применение ЛС в обществе, в т.ч. нефармакологических (социальных, поведенческих, экономических и т.д.) [16,43]. Первые ИИЛС проводились фармацевтическими компаниями с целью изучения фармацевтического рынка. Научный интерес к ИИЛС появился в связи с существенным увеличением количества применявшихся ЛС, ростом их стоимости, а также повышением требований общества к качеству лекарственной терапии [16,43]. В США ИИЛС развивались преимущественно на локальном уровне (лечебное учреждение, регион) и были направлены на анализ качества врачебных назначений [27]. Пионерами в ИИЛС в Европе были Скандинавские страны, Шотландия, Северная Ирландия [29,44], при

этом данные по использованию ЛС собирались и анализировались как на уровне государств, так и в международных сравнительных исследованиях с акцентом на количественном аспекте.

Растущий интерес к ФЭ исследованиям привел к созданию в 1989 г. Международного общества по фармакоэпидемиологии – ISPE (International Society for Pharmacoepidemiology), изданию фундаментальных руководств по ФЭ исследованиям, появлению профильных журналов, в частности *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* [26,42]. Параллельно с деятельностью Международного общества по фармакоэпидемиологии в странах Европы сформировалась рабочая группа EuroDURG (European Drug Utilization Research Group), которая занималась координацией работы и методологической помощью при организации ИИЛС [20].

Начиная с 80-х годов, объектом внимания ФЭ становятся и другие проблемы, связанные с применением ЛС – получают более широкое распространение исследования влияния ЛС на качество жизни, изучаются факторы, определяющие сложившуюся практику применения ЛС, разрабатываются и внедряются интервенционные кампании, направленные на оптимизацию фармакотерапии, исследуются экономические аспекты использования ЛС; объектом исследований, помимо традиционных ЛС, становятся вакцины и медицинские устройства [25,36,42].

Значительный прогресс в сфере как ИИЛС, так и классических ФЭ исследований, позаимствованных из эпидемиологии (когортные исследования, исследования случай-контроль), связан с развитием информационных технологий, появлением и совершенствованием электронных медицинских и административных баз данных, регистров пациентов/заболеваний, а также разработкой и внедрением новых методов контроля влияния на исход «вмешивающихся» факторов (например, propensity score matching), что остается одной из важнейших проблем при проведении наблюдательных исследований [28].

Необходимость повышения качества исследований привела к разработке рекомендаций по надлежащей практике и стандартов проведения ФЭ исследований [21,39], а потребность в квалифицированных специалистах – к появлению в странах Северной Америки, Европы, Азии кафедр и курсов до- и постдипломной подготовки для врачей и фармацевтов [17].

Краткая характеристика методов ФЭ исследований

ФЭ исследования проводятся с разными целями: получение новых и уточнение имеющихся данных об эффективности и безопасности ЛС при их использовании в реальной клинической практике (включая редкие, отсроченные эффекты); оценка пользы/риска применения ЛС в популяции, в т.ч. в группах пациентов, которые не принимали участия в РКИ; изучение существующих «моделей» использования ЛС в обществе, оценка их адекватности, с точки зрения медицинских и экономических последствий, анализ факторов, определяющих сложившуюся практику применения ЛС [35,38].

Спектр ФЭ исследований является чрезвычайно разнообразным, варьируя от описания отдельного клинического случая до исследований, охватывающих большие группы людей и предполагающих наблюдение за ними в течение длительного времени. ФЭ исследования, как правило, являются неэкспериментальными; по дизайну они могут быть описательными и аналитическими, по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития – проспективными, ретроспективными и одномоментными (cross-sectional) [35].

Следует отметить, что ФЭ исследования могут использовать многочисленные и разнообразные источники информации: медицинские и административные базы данных, включая электронные системы регистрации спонтанных сообщений о нежелательных явлениях; регистры пациентов с определенными заболеваниями, либо потребностью в конкретном виде лечения; данные выпол-

ненных ранее РКИ, метаанализов и систематических обзоров; маркетинговые исследования [36]. Сбор данных может осуществляться и проспективно специально для целей конкретного ФЭ исследования путем регистрации назначений ЛС, сбора данных о заболевании и исходах лечения, индивидуальных характеристиках пациентов и лиц, определяющих практику и модели применения ЛС (медицинский персонал, провизоры и т.п.), путем заполнения регистрационных карт на бумажных и/или электронных носителях, проведения опросов.

Описательные исследования

Описание случая (case report) представляет собой описание одного клинического случая, например, сообщение о появлении у пациента тех или иных симптомов, чаще нежелательных, после приема ЛС. Из всех эпидемиологических методов описание случая считается наименее достоверным, так как не позволяет установить наличие причинно-следственной связи между приемом ЛС и развившимся явлением в связи с невозможностью исключить влияние других факторов; данный метод также не дает возможности определить частоту встречаемости явления в популяции. В то же время описание случая нередко становится источником новой, ранее неизвестной информации о ЛС, что является основой для формирования научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших ФЭ исследований [35,41].

Исследование серии случаев (case series) представляет собой сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определенное ЛС. Подобные сообщения могут поступать из одного источника, либо возможно формирование серии случаев, поступающих из разных источников, на основании одинаковых исходов с последующим анализом характера проводимого лечения. Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи какого-то явления с приемом ЛС, однако отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой связи [15,41].

Изучение долговременных тенденций (analyses of secular trends) – это метод в ФЭ, который также называют экологическими исследованиями. Он предусматривает одновременный анализ тенденций в использовании ЛС и частоты интересующих явлений с последующей оценкой их взаимосвязи. Динамика в использовании ЛС и частоте встречаемости изучаемого явления/исхода может прослеживаться с течением времени; возможен сравнительный анализ данных в разных регионах, странах.

Экологические исследования удобны для быстрой проверки какой-либо гипотезы. В то же время они основаны на анализе статистических данных в определенной группе и не учитывают индивидуальные характеристики пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.), оказывающие существенное влияние на исход [15,35].

Аналитические исследования

Аналитические исследования (исследования «случай-контроль», когортные исследования и их модификации), в отличие от описательных, предусматривают наличие контрольной группы. Они позволяют выявлять и количественно оценивать взаимосвязь между применением ЛС и определенными социально-значимыми параметрами (заболеваемость, смертность, развитие НЛР и т.д.), и на основании этого определять соотношение пользы/риска применения ЛС [15,35,41].

Исследования «случай-контроль» (case-control studies). В исследовании «случай-контроль» сравнивается группа пациентов с развившимся исходом (симптомом, заболеванием и др.) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивается частота приема ЛС в каждой из групп. По дизайну исследования «случай-контроль», как правило, являются ретроспективными. В контрольную группу отбираются пациенты, сходные с паци-

ентами основной группы по всем характеристикам за исключением частоты применения интересующего ЛС.

Исследование «случай-контроль» позволяет оценить относительный риск воздействия ЛС путем определения отношения шансов (odds ratios) [12,41]. В связи с тем, что данные о приеме ЛС собираются ретроспективно путем анализа медицинской документации и/или опроса пациентов, возникает проблема истинности информации о факте и деталях приема ЛС. Кроме того, серьезной проблемой является отбор пациентов в контрольную группу, поскольку он может быть подвержен систематическим ошибкам [15,41]. В то же время исследования «случай-контроль» позволяют одновременно исследовать несколько потенциальных причин развития изучаемого заболевания или явления, они особенно удобны для изучения редко встречающихся заболеваний и исходов с длительным латентным периодом, являются относительно недорогими и требуют небольших временных затрат.

Когортные исследования (cohort studies). В когортном исследовании отбирается группа (когорты) пациентов, которые используют определенный вид лечения, и прослеживается до развития исследуемого исхода(ов). В последующем сравнивается частота развития данного исхода(ов) в группе, получавшей лечение, а также в контрольной группе без лечения, и рассчитывается относительный риск развития исхода для группы, получавшей лечение.

Когортные исследования могут быть ретроспективными и проспективными. Они являются «золотым стандартом» эпидемиологических исследований и единственным методом, позволяющим определить частоту того или иного явления в популяции [12,15,41]. Проспективные когортные исследования лишены присущих исследованиям «случай-контроль» недостатков, связанных с отбором пациентов для контрольной группы и установлением истинности факта приема ЛС. Кроме того, они позволяют исследовать сразу несколько исходов определенного терапевтического воздействия и определить сроки их развития.

В то же время когортные исследования требуют значительно большего размера выборки, а проспективные – длительного периода наблюдения. Они не подходят для изучения редких заболеваний. Кроме того, поскольку факт приема ЛС в когортных исследованиях не рандомизирован, это может приводить к неравномерному распределению между основной и контрольной группой «вмешивающихся» факторов, оказывающих влияние на исход [12,35,41].

Исследования использования ЛС

Принято выделять несколько видов ИИЛС, предусматривающих различные цели, задачи и методологию проведения: анализ практики использования ЛС (drug utilization review), программа оптимизации использования ЛС (drug utilization review program), обзор потребления ЛС (survey of drug usage/consumption) [43].

Анализ практики использования ЛС (drug utilization review). Концепция данного вида ИИЛС изначально была разработана для стационаров с целью оценки обоснованности использования ЛС, однако в настоящее время применяется и в других типах лечебно-профилактических учреждений. В качестве объекта исследования в drug utilization review выбираются дорогостоящие ЛС, часто применяющиеся ЛС, препараты с узким терапевтическим диапазоном, а также группы ЛС, для которых характерен высокий процент нерациональных назначений [18,43].

Для анализа практики применения ЛС могут использоваться разные критерии: наличие соответствующих показаний к применению, рациональность выбора ЛС и режима его применения, необходимость клинического и/или лабораторного мониторинга лекарственной терапии, наличие эквивалентных по эффективности ЛС с лучшим профилем безопасности и др. [45]. Как правило, оценка обоснованности использования ЛС проводится группой экспертов на основании существующих рекомендаций, стандартов

терапии. Для упрощения и объективизации результатов исследований практики применения ЛС могут использоваться индикаторы качества (ИК) [23].

Программа оптимизации использования ЛС (drug utilization review program) представляет собой долгосрочный проект, направленный на улучшение качества фармакотерапии [43]. Она состоит из нескольких этапов: 1) сбор, анализ и интерпретация данных о характере использования ЛС; 2) разработка комплексной интервенционной программы/вмешательства (обучение медицинского персонала, образовательные программы для пациентов, критический анализ индивидуальной практики лечения, и т.д.), направленных на улучшения качества использования ЛС; 3) контроль эффективности разработанного вмешательства путем повторного анализа данных о практике использования ЛС.

Обзор потребления ЛС (survey of drug usage/consumption). Этот вид ИИЛС позволяет получить количественные данные об использовании ЛС на разных уровнях (лечебно-профилактическое учреждение, область, государство). Потребление ЛС может измеряться в различных единицах – затраты, количество упаковок ЛС, выписанных рецептов, и т.д. [33,43]. В то же время, использование разных подходов при оценке потребления препятствует проведению международных и многоцентровых ИИЛС, а также затрудняет динамический мониторинг уровня и структуры потребления ЛС. Для решения этой проблемы Норвежским медицинским управлением в 1975 г. разработана концепция DDD (Defined daily dose), которая является стандартизированной единицей измерения потребления ЛС и с 1981 г. рекомендуется Европейским отделением ВОЗ для проведения международных сравнительных ФЭ исследований [32].

По определению ВОЗ, DDD представляет собой среднюю поддерживающую дозу ЛС при использовании его по основному показанию у взрослых [22]. DDD – это расчетная величина, которая определяется на основании информации о реально применяющихся дозах, полученной путем анализа разнообразных медицинских источников; это «техническая» единица измерения, которая позволяет ориентировочно оценить «интенсивность» использования ЛС в определенной группе или популяции.

Данные о потреблении ЛС в определенном географическом регионе или популяции обычно представляют как количество DDD/1000 жителей/день [22,43], в стационарах потребление выражается в виде количества DDD/100 койко-дней, что также дает представление о доле пациентов, ежедневно получающих определенный вид лечения. Например, потребление ЛС, равное 20 DDD/1000 жителей/день, означает, что около 2% пациентов ежедневно принимают данное ЛС.

Использование методологии DDD позволяет оценивать тенденции потребления ЛС в лечебном учреждении, регионе, стране с течением времени, а также проводить сравнения потребления ЛС внутри одной терапевтической группы, между лечебными учреждениями, регионами, странами [22,32].

Методология DDD имеет ряд ограничений, связанных с тем, что DDD не является реально назначаемой суточной дозой, которая может существенно варьировать в разных странах и регионах, зависит от возраста и индивидуальных характеристик пациента, а в некоторых случаях еще и от показания к применению, степени тяжести и характера течения заболевания [13,22,32]. Оценка потребления с использованием DDD методологии является достаточно точной только в том случае, если DDD близка к реально назначаемой суточной дозе или Prescribed Daily Dose (PDD) в исследуемой популяции.

Необходимо отметить, что DDD некорректно отражает уровень потребления ЛС в детской популяции [13]. Кроме того, DDD неудобна для стран, где значительную часть рынка составляют препараты локальных производителей, которые не используются в других странах, так как для них нет разработанных значений DDD [13].

Практическое применение данных ФЭ исследований

В проведении ФЭ исследований заинтересованы различные стороны: производители и потребители ЛС, организаторы здравоохранения, научные сообщества, страховые компании, оплачивающие медицинские услуги [25,37]. При этом, независимо от того, какая сторона принимает решение и какие ставит перед собой задачи, необходимо сопоставление «пользы» от применения ЛС (или сложившейся практики его использования в обществе) с потенциальным риском и/или затратами, связанными с его применением.

За короткий период своего существования ФЭ продемонстрировала большой потенциал и возможность оказывать существенное влияние на состояние общественного здоровья. Многочисленные исследования позволили выявить ранее неизвестные НЛР одних ЛС и опровергнуть ложные представления о неблагоприятном действии других ЛС, открыть новые показания к применению давно известных ЛС, изменить стратегию лечения и прогноз многих социально-значимых заболеваний [24,33,41,42].

Результаты ФЭ исследований способны оказывать влияние на политику применения ЛС в масштабах как конкретного лечебного учреждения и местных органов здравоохранения, так и целого государства, например ограничение применения одних ЛС (ограничение показаний, внесение в инструкцию особых предупреждений о НЛР, например, «black-box» warnings, изменения условий отпуска ЛС из аптек) и более активное использование других путем включения их в клинические рекомендации, стандарты терапии, ограничительные перечни ЛС, которые частично или полностью финансируются государством.

ИИЛС являются важным инструментом повышения качества медицинской помощи, так как позволяют выявлять проблемы, связанные с чрезмерным или неправильным применением ЛС, используются для разработки действенных интервенционных программ, направленных на оптимизацию фармакотерапии и контроля их эффективности [18,43].

Для производителей и дистрибьютеров ЛС ФЭ исследования дают возможность получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности ЛС при их использовании в реальной клинической практике, оценить перспективы нового ЛС по сравнению с традиционными режимами терапии, определить новые показания к применению ЛС, а также выявить потенциальных «потребителей» ЛС [25,37].

Данные о профиле эффективности/безопасности необходимы каждому врачу в повседневной клинической практике для оценки риска использования ЛС у конкретного пациента [37]. Кроме того, ФЭ исследования являются важным источником информации для клинико-экономических исследований [37].

Особенности и перспективы развития ФЭ в РФ

ФЭ в России в настоящее время находится на начальном этапе своего развития, хотя за последние 10-15 лет наметился явный прогресс как в понимании сути дисциплины, ее теоретической и прикладной ценности для отечественного здравоохранения, так и в количестве и качестве выполняемых ФЭ исследований. Этому в немалой степени способствовало расширение контактов с международными научными сообществами, участие в международных ФЭ исследованиях, а также появление первых русскоязычных руководств и глав, посвященных ФЭ, в учебниках для студентов медицинских и фармацевтических вузов [7,9].

В настоящее время в РФ наибольшее распространение среди ФЭ исследований получили ИИЛС, в рамках которых изучаются существующие «модели» использования в обществе различных групп ЛС (антибиотиков, психотропных, гиполипидемических, антигистаминных, антитромботических ЛС и т.д.), анализируется адекватность и соответствие современным стандартам схем лечения наиболее распространенных заболеваний, исследуются фак-

торы, оказывающие влияние на сложившуюся практику применения ЛС [6,9].

Так, с 2001 г. в РФ осуществляется регулярный мониторинг объема и структуры потребления системных антимикробных препаратов (АМП) [10]. На рубеже 20-21 веков выполнена серия исследований, направленных на анализ антимикробной терапии наиболее распространенных инфекций в амбулаторной практике и в условиях стационара, изучено влияние работников аптечных учреждений на безрецептурный отпуск данной группы ЛС, исследован уровень знаний врачей разных специальностей, а также «модели» поведения населения и распространенность самолечения АМП [5,6,10,34]. Для мониторинга практики использования данной группы ЛС в многопрофильных стационарах разрабатываются системы дистанционного сбора данных [1,10].

ФЭ исследования все чаще используются для оценки качества и адекватности медицинской помощи пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в неврологии, психиатрии, акушерстве и гинекологии. Так, серия многоцентровых ФЭ исследований ПИФАГОР, выполнявшихся в 2001-2002 и 2008-2009 гг., позволила не только получить определенный «срез» представлений врачей и пациентов и их предпочтений в отношении ЛС для лечения артериальной гипертензии в различных регионах РФ, но и оценить влияние новых национальных рекомендаций на качество медицинской помощи данной категории пациентов [8].

В РФ появились примеры использования ФЭ данных при выполнении отечественных клинико-экономических исследований [4,14]. Методы ФЭ исследований применяются для оценки эффективности информационных кампаний и других интервенционных программ, направленных на оптимизацию фармакотерапии различных заболеваний или использования определенных групп ЛС [2,3].

Дальнейшие перспективы внедрения ФЭ в России зависят от многих факторов, среди которых первостепенное значение имеет развитие информационных технологий в медицине, что существенно упростит процедуру сбора и анализ данных при выполнении как ИИЛС, так и аналитических ФЭ исследований. Не менее важной является подготовка квалифицированных специалистов, владеющих методологией проведения и интерпретации результатов ФЭ исследований, и это, на наш взгляд, должно стать первостепенной задачей службы клинической фармакологии.

Литература:

1. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мищенко В.М., Кожухова Л.Л., Абубакирова А.И. и соавт. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2012; 14: 322-41.
2. Бодяева Е.В. Рачина С.А., Отвагин И.В., Гудков И.В. Анализ эффективности комплексного вмешательства у пациентов с острым тонзиллофарингитом в амбулаторной практике Смоленска. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011; 13: 46-55.
3. Голуб А.В. Показатели качества и пути улучшения антибактериальной профилактики в абдоминальной хирургии. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Смоленск. 2007; 23 с.
4. Клинико-экономические исследования. Доступно на сайте: <http://www.hta-rus.ru/research-2/>.
5. Козлов С.Н. Фармакоэпидемиологические подходы к оптимизации лекарственной терапии внебольничных инфекций в амбулаторных условиях. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. Смоленск. 2004. 37 с.
6. Козлов С.Н., Рачина С.А., Андреева И.В. Фармакоэпидемиология антиинфекционных химиопрепаратов. В кн.: Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск. 2007; 47-55.

7. Козлов С.Н., Рачина С.А., Страчунский Л.С. Фармакоэпидемиология. В кн.: В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М. 2003; 134-136.
8. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А., Белоусов Ю.Б., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III. Качественная клиническая практика 2010; 1: 54-60.
9. Прикладная фармакоэпидемиология. Учебник под ред. академика РАМН В.И. Петрова. М. 2008; 384 с.
10. Рачина С.А. Оптимизация использования антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре: чем может быть полезен анализ реальной клинической практики? Московский медицинский журнал. 2012; 3: 5-11.
11. Рачина С.А., Андреева А.С., Беденков А.В. АТC/DDD методология: основные принципы и практическое использование в исследованиях потребления лекарственных средств. Клиническая фармакология и терапия 2002; 11: 44-8.
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Е. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. 3-е изд. Перевод с англ. под ред. С.Е. Бащинского, С.Ю. Варшавского. М. 1998; 382 с.
13. Фокин А.А., Рачина С.А., Козлов С.Н. Исследования использования лекарственных средств: методология проведения и перспективы практического применения в России. Клиническая фармакология и терапия. 2009; 18 (1): 1-7.
14. Шаль Е.П. Клинико-экономические и фармакоэпидемиологические аспекты антибактериальной терапии респираторных инфекций в амбулаторной практике. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Смоленск. 2013; 27 с.
15. Bombardier C. Research challenges; overview of epidemiological study design. J. Rheumatol. 1998; 15 (17): 5-8.
16. Drug utilization studies. Methods and uses. Edited by Dukes M.N.G. WHO Regional Publications, European Series, WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. Denmark. 1993; 45.
17. Educational Programs in Pharmacoepidemiology. Available from: <http://www.pharmacoepi.org/resources/programs.cfm>.
18. Einarson T.R., Bergman U., Wiholm B.-E. Principles and practice of pharmacoepidemiology. In: Speight T.M., Holford N.H.G., editors. Avery's Drug Treatment. 4th ed. New Zealand: Adis International Limited. 1997; 371-392.
19. Engel A., Siderius P. The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe. 1968 (EURO 3101).
20. European Drug Utilization Research Group. Available from: <http://www.eurodrug.com/>.
21. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. Available from: http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm.
22. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2005.
23. Haaijer-Ruskamp F.M., Andersen M., Vander Stichele R.H. Prescribing Quality Indicators. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008; 197-218.
24. Hartzema A.G. Pharmacoepidemiology – its relevance to clinical practice. J. Clin. Pharm. and Therapeutics. 1992; 17: 73-74.
25. Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A. The Contribution of Pharmacoepidemiology to the Study of Drug Uses and Effects, and Risk Management. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008; 1-38.
26. Jones J.K., Tilson H.H., Lewis J.D. Pharmacoepidemiology: defining the field and its core content. Pharmacoepidemiol Drug. Saf. 2012; 21 (7): 677-689.
27. Kennedy D. Assessing national drug utilization in the United

- States. WHO Drug Utilization Research Group Meeting. 1983 Aug 5; Washington, USA.
28. Kurth T., Seeger J.D. Propensity Score Analyses in Pharmacoepidemiology. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008. p. 301-24.
29. Lee J.A.H., Draper P.A., Weatherall M. Prescribing in three English towns. Milbank Mem Fund Q 1965; 43: 285-290.
30. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet. 1961; 2: 1358.
31. Meade T.W. Prescribing of chloramphenicol in general practice. BMJ. 1967; 1: 671-674.
32. Ronning M. Setting-up the WHO ATC classification of drugs and the Defined Daily Dose – problems and potential for standardizing drug use research worldwide. In: McGavock H., editor. Handbook of Drug Use Research Methodology. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group; 2000; 1-9.
33. Serradel J.S., Bjornson D.C., Hartzema A.G. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. Drug. Intell. Clin. Pharm. 1987; 21: 994-1001.
34. Stratchounski L.S., Andreeva I.V., Ratchina S.A., Galkin D.V., Petrotchenkova N.A., Demin A.A. et al. The inventory of antibiotics in Russian home medicine cabinets. Clin. Infect. Dis. 2003; 15; 37 (4): 498-505.
35. Strom B.L. Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2000; 17-30.
36. Strom B.L. What is pharmacoepidemiology? In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000; 3-16.
37. Strom B.L. When Should One Perform Pharmacoepidemiology Studies? In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2000; 63-72.
38. Suruki R.Y., Chan K.A. Basic Pharmacoepidemiology Methods. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008; 219-38.
39. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 2). EMA/95098/2010. Available at http://www.encepp.eu/standards_and_guidances.
40. Urquhart J. Role of pharmacoepidemiology in drug development. Int. J. Clin. Pharm. Ther and Toxicol. 1992; 30: 456-458.
41. Verhamme K., Sturkenboom M. Study designs in paediatric pharmacoepidemiology. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2011; 67 (1): 67-74.
42. Wettermark B. The intriguing future of pharmacoepidemiology. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2013; 69 (1): 43-51.
43. Wettermark B., Vlahovic-Palcevski V., Salvesen Blix H., Rønning M., Vander Stichele R.H. Drug utilization research. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti; 2008. p. 159-95.
44. WHO Drug Utilization Research Group (DURG). Validation of observed differences in the utilization of antihypertensive and anti-diabetic drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985; 29: 1-8.
45. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research. In: McGavock H., editor. Handbook of Drug Use Research Methodology. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group. 2000; 36-55.
46. World Health Organization Expert Committee. The selection of essential drugs. Geneva: World Health Organization, 1977.

References:

1. Bel'kova Ju.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Mishhenko V.M., Kozhuhova L.L., Abubakirova A.I. i soavt. Potreblenie i zatraty na sistemnye antimikrobyne preparaty v mnogoprofil'nyh stacionarah

Rossijskoj Federacii i Respubliki Belarus': rezul'taty mnogocentrovogo farmakojepidemiologicheskogo issledovaniya. Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2012; 14: 322-41.

2. Bodjaeva E.V. Rachina S.A., Otvagin I.V., Gudkov I.V. Analiz jeffektivnosti kompleksnogo vmeshatel'stva u pacientov s ostrym tonsillofaringitom v ambulatornoj praktike Smolenska. Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2011; 13: 46-55.

3. Golub A.V. Pokazateli kachestva i puti uluchsheniya antibakterial'noj profilaktiki v abdominal'noj hirurgii. Avtoref diss. ... kand. med. nauk. Smolensk. 2007; 23 s.

4. Kliniko-jekonomicheskie issledovaniya. Dostupno na sajte: <http://www.hta-rus.ru/research-2/>.

5. Kozlov S.N. Farmakojepidemiologicheskie podhody k optimizacii lekarstvennoj terapii vnebol'nichnyh infekcij v ambulatornyh usloviyah. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk. Smolensk. 2004. 37 s.

6. Kozlov S.N., Rachina S.A., Andreeva I.V. Farmakojepidemiologija antiinfekcionnyh himiopreparatov. V kn.: L.S. Strachunskogo, Ju.B. Belousova, S.N. Kozlova. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. Smolensk. 2007; 47-55.

7. Kozlov S.N., Rachina S.A., Strachunskij L.S. Farmakojepidemiologija. V kn.: V.G. Kukes, A.K. Starodubceva. Klinicheskaja farmakologija i farmakoterapija. M. 2003; 134-136.

8. Leonova M.V., Belousov D.Ju., Shtejnberg L.L., Galickij A.A., Belousov Ju.B., analiticheskaja gruppa issledovaniya PIFAGOR. Pervye rezul'taty farmakojepidemiologicheskogo issledovaniya arterial'noj gipertonii PIFAGOR III. Kachestvennaja klinicheskaja praktika 2010; 1: 54-60.

9. Prikladnaja farmakojepidemiologija. Uchebnik pod red. akademika RAMN V.I. Petrova. M. 2008; 384 s.

10. Rachina S.A. Optimizacija ispol'zovaniya antimikrobnih preparatov v mnogoprofil'nom stacionare: chem mozhet byt' polezen analiz real'noj klinicheskoy praktiki? Moskovskij medicinskij zhurnal. 2012; 3: 5-11.

11. Rachina S.A., Andreeva A.S., Bedenkov A.V. ATC/DDD metodologija: osnovnye principy i prakticheskoe ispol'zovanie v issledovanijah potrebleniya lekarstvennyh sredstv. Klinicheskaja farmakologija i terapija 2002; 11: 44-8.

12. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Klinicheskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny. 3-e izd. Perevod s angl. pod red. S.E. Bashinskogo, S.Ju. Varshavskogo. M. 1998; 382 c.

13. Fokin A.A., Rachina S.A., Kozlov S.N. Issledovaniya ispol'zovaniya lekarstvennyh sredstv: metodologija provedeniya i perspektivy prakticheskogo primeneniya v Rossii. Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2009; 18 (1): 1-7.

14. Shal'E.P. Kliniko-jekonomicheskie i farmakojepidemiologicheskie aspekty antibakterial'noj terapii respiratornyh infekcij v ambulatornoj praktike. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Smolensk. 2013; 27 s.

15. Bombardier C. Research challenges; overview of epidemiological study design. J. Rheumatol. 1998; 15 (17): 5-8.

16. Drug utilization studies. Methods and uses. Edited by Dukes M.N.G. WHO Regional Publications, European Series, WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. Denmark. 1993; 45.

17. Educational Programs in Pharmacoepidemiology. Available from: <http://www.pharmacoepi.org/resources/programs.cfm>.

18. Einarson T.R., Bergman U., Wiholm B.-E. Principles and practice of pharmacoepidemiology. In: Speight T.M., Holford N.H.G., editors. Avery's Drug Treatment. 4th ed. New Zealand: Adis International Limited. 1997; 371-392.

19. Engel A., Siderius P. The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe. 1968 (EURO 3101).

20. European Drug Utilization Research Group. Available from: <http://www.eurodrug.com/>.

21. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. Available from: http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm.

22. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2005.

23. Haaijer-Ruskamp F.M., Andersen M., Vander Stichele R.H. Prescribing Quality Indicators. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008; 197-218.

24. Hartzema A.G. Pharmacoepidemiology – its relevance to clinical practice. J. Clin. Pharm. and Therapeutics. 1992; 17: 73-74.

25. Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A. The Contribution of Pharmacoepidemiology to the Study of Drug Uses and Effects, and Risk Management. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008; 1-38.

26. Jones J.K., Tilson H.H., Lewis J.D. Pharmacoepidemiology: defining the field and its core content. Pharmacoepidemiol Drug. Saf. 2012; 21 (7): 677-689.

27. Kennedy D. Assessing national drug utilization in the United States. WHO Drug Utilization Research Group Meeting. 1983 Aug 5; Washington, USA.

28. Kurth T., Seeger J.D. Propensity Score Analyses in Pharmacoepidemiology. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008. p. 301-24.

29. Lee J.A.H., Draper P.A., Weatherall M. Prescribing in three English towns. Milbank Mem Fund Q 1965; 43: 285-290.

30. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet. 1961; 2: 1358.

31. Meade T.W. Prescribing of chloramphenicol in general practice. BMJ. 1967; 1: 671-674.

32. Ronning M. Setting-up the WHO ATC classification of drugs and the Defined Daily Dose – problems and potential for standardizing drug use research worldwide. In: McGavock H., editor. Handbook of Drug Use Research Methodology. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group; 2000; 1-9.

33. Serradel J.S., Bjornson D.C., Hartzema A.G. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. Drug. Intell. Clin. Pharm. 1987; 21: 994-1001.

34. Stratchounski L.S., Andreeva I.V., Ratchina S.A., Galkin D.V., Petrotchenkova N.A., Demin A.A. et al. The inventory of antibiotics in Russian home medicine cabinets. Clin. Infect. Dis. 2003; 15; 37 (4): 498-505.

35. Strom B.L. Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2000; 17-30.

36. Strom B.L. What is pharmacoepidemiology? In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000; 3-16.

37. Strom B.L. When Should One Perform Pharmacoepidemiology Studies? In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2000; 63-72.

38. Suruki R.Y., Chan K.A. Basic Pharmacoepidemiology Methods. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008; 219-38.

39. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 2). EMA/95098/2010. Available at http://www.encepp.eu/standards_and_guidances.

40. Urquhart J. Role of pharmacoepidemiology in drug development. Int. J. Clin. Pharm. Ther and Toxicol. 1992; 30: 456-458.

41. Verhamme K., Sturkenboom M. Study designs in paediatric pharmacoepidemiology. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2011; 67 (1): 67-74.

42. Wettermark B. The intriguing future of pharmacoepidemiology. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2013; 69 (1): 43-51.

43. Wettermark B., Vlahovic-Palcevski V., Salvesen Blix H., Rønning

M., Vander Stichele R.H. Drug utilization research. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A, editors. Pharmacoeconomics and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti; 2008. p. 159-95.

44. WHO Drug Utilization Research Group (DURG). Validation of observed differences in the utilization of antihypertensive and anti-diabetic drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985; 29: 1-8.

45. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research. In: McGavock H., editor. Handbook of Drug Use Research Methodology. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group. 2000; 36-55.

46. World Health Organization Expert Committee. The selection of essential drugs. Geneva: World Health Organization, 1977.

PHARMACOEPIDEMIOLOGY: FROM THEORY TO PRACTICE

Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A.

Smolensk State Medical Academy

Abstract: pharmacoepidemiology is a well recognized throughout the world scientific discipline studying the use of and the effects of drugs in the whole population or in large groups of people in order to improve efficacy and safety of pharmacotherapy. Despite its relatively short history pharmacoepidemiology demonstrated significant influence on public health, due to new findings in efficacy and safety, broadening of indications lists for well recognized drugs, as well as changes in treatment strategies and prognosis for many socially-significant disorders. The history of pharmacoepidemiological studies, their methodology, practical application as well as special aspects and prospects of pharmacoepidemiology development in Russia are described in the article.

Key words: pharmacoepidemiology, drug utilization studies, pharmacotherapy.

Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера

Блинов Д.В.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме: все большее распространение получает оценка резистентности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в целях прогнозирования тяжести и исходов эпилепсии, инсульта, черепно-мозговых травм (ЧМТ) и других неврологических расстройств путем анализа содержания нейроспецифических белков (НСБ) в биологических жидкостях. В данной работе определены возможности прогнозирования этим методом тяжести и исхода перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, что может быть примером прямого влияния на затраты для лечения и реабилитации пациентов с неврологическими расстройствами. **Цель** – проведена оценка динамики концентрации нейроспецифической енолазы, NSE (neuron specific enolase, NSE) и глиофибриллярного кислого протеина (glial fibrillary acid protein, GFAP) в сыворотке крови в течение 6 месяцев жизни у детей с церебральной ишемией. **Материалы и методы.** На 1-24-й неделях жизни было обследовано 49 детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС со сроком гестации 32-41 неделя. Контрольную группу составили 28 здоровых доношенных детей. Были сформированы группы сравнения: дети с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 1-3 балла (группа А 1-3), 4-6 баллов (группа А 4-6) и 7-9 баллов (группа А 7-9); дети с гестационным возрастом (ГВ) 32-33 недели, ГВ 34-36 недель и ГВ 37-40 недель; дети с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (группа ВЖК) и перивентрикулярными лейкомаляциями (группа ПВЛ). Количественный анализ НСБ в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА). **Результаты.** В группах А 1-3, А 4-6, А 7-9 зарегистрировано достоверное увеличение содержания NSE и GFAP на 1-й неделе по сравнению с контрольной группой. Как на 1-й неделе жизни, так и в дальнейшем содержание обоих НСБ в группе ГВ 32-33 существенно превышало таковое в группах ГВ 34-36 и ГВ 37-41, а также содержание в группе контроля. Уровень NSE в группе ПВЛ начиная с 1-й недели достоверно меньше, чем в группе ВЖК. Зафиксировано отсроченное повышение сывороточного уровня GFAP на 3-й неделе, а NSE – на 4-й неделе. **Заключение.** Полученные данные подтверждают наличие продолжающегося в течение длительного периода нарушения проницаемости ГЭБ для НСБ, отражающего хронизацию патологического процесса, что прямо влияет на затраты на ведение таких пациентов. Вместе с тем не идентифицировано публикаций с оценкой методом ИФА НСБ при неврологических расстройствах, с точки зрения фармакоэкономики и оценки медицинских технологий. Результаты такого анализа стоимости диагностики и затрат на лечение

могли бы оказаться полезными для внедрения данного метода в практику ведения пациентов с неврологическими расстройствами.

Ключевые слова: центральная нервная система, ЦНС, гематоэнцефалический барьер, ГЭБ, нейроспецифические белки, НСБ, нейроспецифическая енолаза, NSE, глиофибриллярный кислый протеин, GFAP.

Введение

В последние годы неуклонно растет интерес как исследователей, так и практикующих специалистов к изучению роли нейроспецифических белков (НСБ) в диагностике нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), сопутствующего эпилепсии, инсульту, черепно-мозговой травме, гипоксически-ишемическому поражению центральной нервной системы и другим распространенным неврологическим расстройствам. НСБ – это «забарьерные» белки, которые в норме присутствуют в нервной ткани, но при разрушении мембран нервных клеток и повышении проницаемости ГЭБ могут выходить в периферический кровоток. Определение содержания НСБ в сыворотке крови существенно расширяет возможности оперативной диагностики и дает возможность своевременно прогнозировать тяжесть и развитие патологического процесса [1,10,11,13,15]. Превентивная нейропротекция при верифицированной угрозе расширения зоны поражения нервной ткани, отсроченной гибели нейронов и/или хронизации процесса может в значительной мере определить исход, сократить срок и затраты на реабилитацию.

Среди НСБ наибольшим потенциалом практического применения обладают нейроспецифическая енолаза (neuron specific enolase, NSE) и глиофибриллярный кислый протеин (glial fibrillary acid protein, GFAP). NSE содержится в большинстве нейронов. Повреждение нейронов, в т.ч. на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС, приводит к высвобождению данного антигена в периферический кровоток [9,14]. GFAP является одним из наиболее изученных нейроспецифических белков – маркеров состояния астроглиальных клеток. GFAP содержится в глиальных филаментах дифференцированных астроцитов ЦНС. Не меньшее значение придают семейству протеинов S100 и сосудистому эндотелиальному фактору роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) [3,5,6]. В качестве примера влияния определения содержания НСБ на прогноз и исход неврологических расстройств, требующего оценки медицинских технологий с учетом затрат на данный метод диагностики, можно рассматривать иммуноферментный анализ

NSE и GFAP как маркеров состояния, соответственно, нейронов и астроглии при гипоксическом поражении нервной системы.

Мы провели оценку содержания NSE и GFAP в периферической крови новорожденных после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [1,2,7]. Целью данной работы явилось исследование динамики концентрации НСБ в сыворотке крови в течение 24 недель жизни у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС с ретроспективным пересчетом результатов, включая стратификацию по гестационному возрасту.

Материалы и методы

Клинические группы наблюдения. Всего было обследовано 77 детей, находившихся на стационарном лечении и амбулаторном наблюдении в реанимационном и детском отделениях родильного дома № 17 г. Москвы, отделениях патологии новорожденных и катамнеза детской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова и психоневрологического отделения детской городской больницы № 6 г. Москвы.

В группу с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС вошли 49 детей со сроком гестации 32–41 нед. При рождении состояние было оценено как тяжелое у 23 новорожденных (46,9%), среднетяжелое – у 18 детей (36,7%), удовлетворительное – у 8 детей (16,3%). Тяжесть состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде была обусловлена как отдельными синдромами дезадаптации, так и их сочетаниями: у всех детей наблюдались проявления перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС различной степени тяжести. При этом поражение I степени отмечалось у 10 новорожденных (20,4%), II степени – у 32 (65,3%), а III степени – у 7 (14,3%) детей [4]. У части детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС были диагностированы синдром дыхательных расстройств (СДР), внутриутробная пневмония, конъюгационная гипербилирубинемия I–II степени, общий отечный синдром I–II степени, а также проявления внутриутробной гипотрофии I–II степени.

На основании оценки по шкале Апгар 47 детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС были разделены на следующие группы: 1) дети с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 1–3 балла (группа А 1–3) – 6 новорожденных; 4–6 баллов (группа А 4–6) – 22 новорожденных и 7–9 баллов (группа А 7–9) – 19 пациентов.

По массе тела и гестационному возрасту (ГВ) дети были разделены на следующие группы: 12 детей (24,5%) имели ГВ 32–33 нед., средний вес при рождении $1468,3 \pm 36,6$ г, диапазон составил от 1300 до 1650 г (группа ГВ 32–33); 15 детей (30,6%) имели ГВ от 34 до 36 нед. и среднюю массу $2541,3 \pm 106,2$ г, диапазон – от 1800 до 3180 г (группа ГВ 34–36); 22 новорожденных (44,9%) имели ГВ 38–40 нед. и среднюю массу $3329,4 \pm 136,9$ г, диапазон составил от 2080 до 4600 г (группа ГВ 38–40). Средняя оценка по шкале Апгар, отражающая тяжесть состояния, была сходна во всех этих группах и составила на 1-й минуте 5,5–6,7 баллов, на 5-й минуте – 6,8–7,4 балла.

Всем детям проводилась комплексная посиндромная терапия в условиях родильного дома. Все дети, родившиеся в тяжелом состоянии, нуждались в проведении интенсивной терапии в условиях отделения реанимации, включавшей в себя искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а также инфузионную, антибактериальную терапию, поддерживающую или заместительную терапию глюкокортикоидными гормонами.

Лечение осуществлялось под постоянным контролем кислотно-щелочного и электролитного состава сыворотки крови. Проводился динамический мониторинг уровней гематокрита, гемоглобина, общего белка, билирубина, глюкозы, мочевины.

Интравентрикулярные кровоизлияния (внутрижелудочковые кровоизлияния, ВЖК) и перивентрикулярные лейкомаляции (ПВЛ)

были выявлены и подтверждены у 21 ребенка с помощью чрезродничковой нейросонографии (НЧГ), общего анализа крови и исследований люмбального ликвора. На основании полученных данных были сформированы соответствующие группы: группу с преимущественно геморрагическими поражениями ЦНС (группа ВЖК) составили 14 детей, группу с преимущественно ишемическими поражениями ЦНС (группа ПВЛ) – 7 детей.

Контрольная группа была представлена 28 здоровыми доношенными детьми, рожденными в условиях физиологического родильного дома. Дети родились от здоровых матерей с физиологически протекающей беременностью и родами. Срок гестации у детей этой группы составил 38–41 нед. Средняя масса при рождении равнялась $3510,4 \pm 140,2$ г, средняя длина тела – $49,4 \pm 0,4$ см. У всех детей состояние при рождении расценено как удовлетворительное. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 8–10 баллов. Период ранней постнатальной адаптации у всех детей этой группы протекал удовлетворительно. Выписка домой происходила на 4–5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Количественный иммуноферментный анализ НСБ. Количественный анализ NSE и GFAP в сыворотке крови осуществляли иммуноферментным методом [9], с помощью специфических тест-систем, разработанных на основе соответствующих моноклональных антител в лаборатории иммунохимии ГНЦССП им. В.П. Сербского. Регистрацию результатов иммуноферментного анализа проводили на одноканальном фотометре Bio-Teck Instruments (США) при длине волны 450 нм.

Статистические методы. Статистический анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия с использованием функции Фишера и коэффициента корреляции Пирсона. Расчеты проводили с помощью программного пакета для работы с электронными таблицами Excel 2013 (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение

Во всех исследуемых группах была изучена динамика уровня NSE в сравнении с изменением концентраций данного антигена в сыворотке крови детей контрольной группы.

У детей из группы контроля колебания уровня обоих нейроспецифических антигенов были незначительными: максимальные значения NSE не превышали $2,7 \pm 0,5$ нг/мл, GFAP – $4,1 \pm 0,8$ нг/мл.

Динамическая оценка уровня НСБ. Различия в содержании NSE с контрольной группой у пациентов групп А 1–3, А 4–6 и А 7–9 в течение всего исследования были статистически значимыми ($p < 0,05$), за исключением группы А 7–9 на последнем сроке наблюдения – 24 нед. Достоверные различия между группами А 1–3 и А 4–6 наблюдались на 2-й и 3-й неделях исследования (см. рис. 1). Различия в содержании GFAP в опытных группах А 1–3, А 4–6 и А 7–9 были статистически значимыми ($p < 0,05$) (см. рис. 2). Различия между группами А 1–3 и А 4–6 оказались статистически недостоверными в течение всего исследования.



Рисунок 1. Динамика уровней NSE у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС с различной оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения.

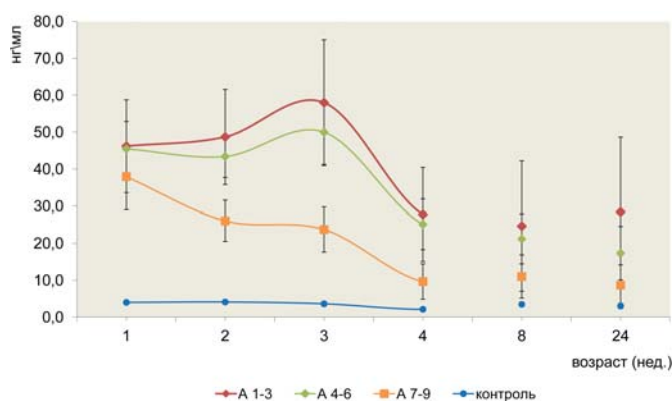


Рисунок 2. Динамика уровней GFAP у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС с различной оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения.

При динамическом наблюдении концентрация NSE в сыворотке крови у детей из групп А 1-3 и А 4-6 после некоторого снижения на 4-й нед. жизни вновь возвращалась к прежним значениям и составляла $35,5 \pm 5,9$ нг/мл и $32,2 \pm 4,8$ нг/мл соответственно (см. рис. 1). Тенденция к повышению содержания NSE наблюдалась и у детей группы А 7-9, хотя и гораздо менее выражено, чем в остальных опытных группах. В дальнейшем концентрация NSE в этой группе постепенно снижалась до нормальных значений, а в группах А 1-3 и А 4-6 она оставалась увеличенной, по крайней мере, до 24-й нед. жизни. Уровень GFAP в сыворотке крови у детей из групп А 1-3 и А 4-6 на 3-й нед. достоверно увеличился до $58,0 \pm 8,7$ нг/мл и $50,0 \pm 4,4$ нг/мл соответственно. В дальнейшем содержание данного антигена постепенно снижалось. Тенденция к увеличению содержания GFAP в сыворотке крови у детей из группы А 1-3 отмечалась также и на 24-й нед. При этом у детей из группы А 7-9 концентрация GFAP неуклонно снижалась и к 24-й нед. приблизилась к нормальному уровню (см. рис. 2).

Содержание НСБ у детей различного гестационного возраста. Средний уровень NSE у детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС с гестационным возрастом 32-33 нед. (группа ГВ 32-33) на 1-й нед. был $43,4 \pm 4,5$ нг/мл, у детей из группы ГВ 34-36 – $26,6 \pm 3,0$ нг/мл и у детей из группы ГВ 37-41 – $25,1 \pm 1,5$ нг/мл, в то время как в группе контроля он составил $2,5 \pm 0,5$ нг/мл. В течение всего периода наблюдения концентрация NSE в группе ГВ 32-33 была достоверно выше, чем у детей контрольной группы, а также у детей из групп ГВ 34-36 и ГВ 37-41. В группах ГВ 34-36 и ГВ 37-41 к концу исследования (возраст – 24 нед.) различия с контрольной группой были уже статистически недостоверными. При динамическом наблюдении содержание NSE в исследуемых группах постепенно снижалось. Однако начиная с 3-й нед. в группе ГВ 32-33 и со 2-й нед. в группах ГВ 34-36 и ГВ 37-41 концентрация NSE в сыворотке крови вновь повышалась,

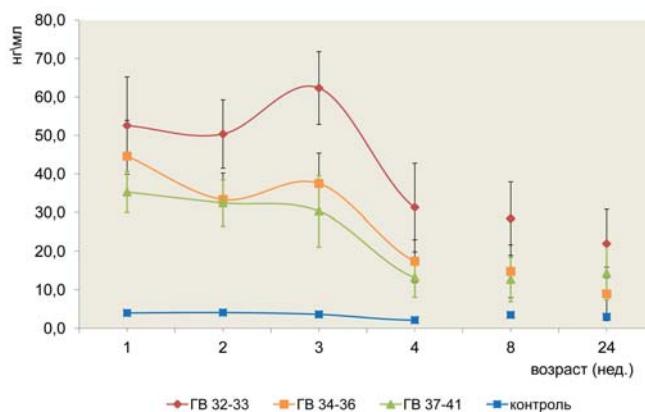


Рисунок 4. Динамика уровня GFAP в сыворотке крови у детей различного гестационного возраста с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

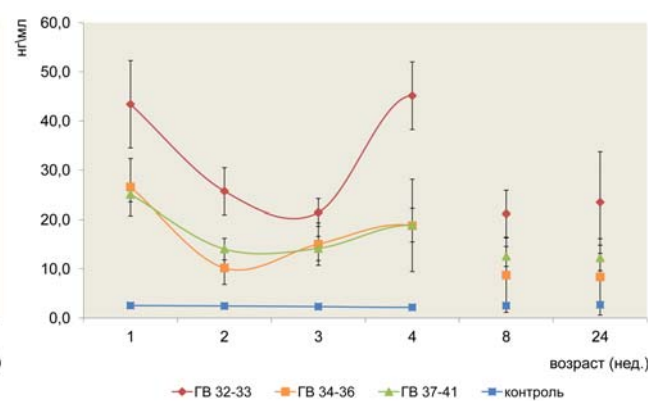


Рисунок 3. Динамика уровня NSE в сыворотке крови у детей различного гестационного возраста с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

достигая пика на 4-й нед., причем более выраженное повышение наблюдалось в группе ГВ 32-33, где среднее значение концентрации NSE даже превысило первоначальный уровень и составило $45,1 \pm 3,5$ нг/мл. В дальнейшем во всех группах сравнения концентрация NSE в сыворотке крови вновь уменьшалась, однако в группе ГВ 32-33 на 24-й нед. она продолжала оставаться на достоверно повышенном уровне (см. рис. 3).

В группе ГВ 32-33 концентрация GFAP в сыворотке крови на первой неделе составила $52,6 \pm 6,5$ нг/мл, в группе ГВ 34-36 $44,6 \pm 4,8$ нг/мл и в группе ГВ 37-41 $35,3 \pm 2,7$ нг/мл соответственно, в то время как в контрольной группе – $4,0 \pm 0,8$ нг/мл.

За исключением 1-й и 24-й нед., в группе ГВ 32-33 концентрация GFAP статистически достоверно различалась с концентрацией данного антигена в группах ГВ 34-36 и ГВ 37-41, а также в контрольной группе. В группах ГВ 34-36 и ГВ 37-41 различия в содержании GFAP с контрольной группой к 24-й нед. наблюдения становились статистически недостоверными, в то время как в группе ГВ 32-33 достоверность сохранялась в течение всего исследования.

При динамическом наблюдении на 3-й нед. в группах ГВ 32-33 и ГВ 34-36 наблюдалось повышение концентрации GFAP в сыворотке крови, причем в группе ГВ 32-33 она превысила значение на 1-й нед. и составила $62,3 \pm 4,8$ нг/мл. В последующем концентрация GFAP в данных группах неуклонно снижалась (см. рис. 4).

Содержание НСБ у детей с ишемическими и геморрагическими поражениями ЦНС. Различия концентрации NSE в группе ВЖК по сравнению с группой ПВЛ, а также с контрольной группой оставались статистически значимыми в течение всего исследования ($p < 0,05$). Различия в содержании NSE в группе ПВЛ по сравнению с контролем были статистически недостоверны на 2-й нед., а также в конце исследования, на 8 и 24-й нед. (см. рис. 5).

При динамическом наблюдении как в группе ВЖК, так и в группе ПВЛ после уменьшения содержания NSE ко 2-й нед. жизни, начиная с 3-й нед. уровень данного антигена в сыворотке крови вновь возрастал, достигая пика на 4-й нед. Уровень NSE в группе ВЖК при этом достиг первоначальных величин и составил $35,0 \pm 4,9$ нг/мл. Пик содержания NSE в группе ПВЛ был менее выраженным, среднее значение концентрации составило $11,8 \pm 2,2$ нг/мл. При дальнейшем наблюдении концентрация NSE в сыворотке крови в группе ПВЛ постепенно снижалась и к концу исследования достигла нормального уровня. В группе ВЖК при этом, напротив, сохранялись статистически значимые различия ($p < 0,05$) в концентрации NSE по сравнению с контрольной группой (см. рис. 5).

Уровень GFAP у детей с ишемическими и геморрагическими поражениями ЦНС на 1-й нед. жизни также был повышен (см. рис. 6). У детей с ВЖК он составлял $49,1 \pm 5,0$ нг/мл, у детей с ПВЛ – $38,8 \pm 9,7$ нг/мл.

По сравнению с группой контроля, различия в концентрации GFAP у детей из группы ВЖК были статистически значимы ($p < 0,05$) в течение всего исследования, у детей из группы ПВЛ – до 4-й нед.

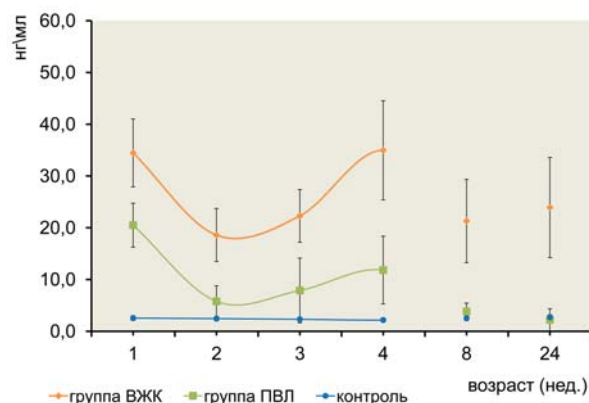


Рисунок 5. Динамика уровня NSE у детей с геморрагическими и ишемическими поражениями ЦНС.

жизни. Различия в уровне GFAP между группами ВЖК и ПВЛ были статистически достоверны, начиная со 2-й нед. и до конца исследования ($p < 0,05$).

При динамическом наблюдении концентрация GFAP в группе ВЖК после некоторого снижения на 2-й нед. вновь возвращается на прежний уровень на 3-й нед. жизни, когда этот показатель составил $49,7 \pm 6,2$ нг/мл. Далее происходит снижение содержания GFAP в сыворотке крови до $21,6 \pm 4,5$ нг/мл и до конца исследования его уровень сохраняется на этих значениях. В группе ПВЛ содержание GFAP в сыворотке крови неуклонно снижается и к 8-й нед. уже не отличается от такового в контроле (см. рис. 6).

Таким образом, в группах А 1-3, А 4-6, А 7-9 нами было зарегистрировано достоверное увеличение содержания NSE и GFAP в сыворотке крови на 1-й нед. после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС по сравнению с контрольной. Более того, на графиках видно, что в течение всего срока наблюдения концентрации NSE и GFAP тем выше, чем выше тяжесть перинатального гипоксически-ишемического поражения, что отражает оценка по шкале Апгар на 1-й мин. То, что на этом сроке уровень GFAP в данных группах примерно одинаков, свидетельствует в пользу процессов массивной очаговой некротической нейродегенерации, преобладающих в течение первых 5-7 сут.

Закономерно, что частота перинатальных поражений ЦНС обратно пропорциональна гестационному возрасту. Это обусловлено, с одной стороны, морфофункциональной незрелостью органов и систем, обеспечивающих успешность адаптации недоношенного новорожденного в постнатальном периоде, а с другой стороны – высокой частотой осложнений в течение внутриутробного периода развития. Оправданно предположить, что резистентность ГЭБ при воздействии повреждающих факторов у недоношенных детей ниже, чем у детей с нормальным сроком гестации. Как на 1-й нед. жизни, так и в дальнейшем содержание NSE в группе детей со сроком гестации 32-33 нед. существенно превышало таковое в группах со сроком гестации 34-36 и 37-41 нед., а также содержание в группе контроля. В течение всего исследования сывороточное содержание GFAP у детей со сроком гестации 32-33 нед. значительно превышало концентрацию данного антигена в группах со сроком гестации 34-36 и 37-41 нед. и в группе контроля. Это может быть обусловлено тем, что у недоношенных при тех же факторах поражения и одинаковой тяжести состояния вследствие морфофункциональной незрелости структур ГЭБ снижена его способность противостоять повреждающим факторам. Вместе с тем, с гестационным возрастом, по-видимому, связана не столько тяжесть перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, сколько частота возникновения этого осложнения. По-видимому, резистентность ГЭБ снижена вследствие морфофункциональной незрелости его структур, а также гибель части нейронов в зонах повреждения (апоптоз) выражена в большей мере, нежели у доношенных детей.

Elimian с соавт. [12], исследовавшие уровень NSE в амниотиче-

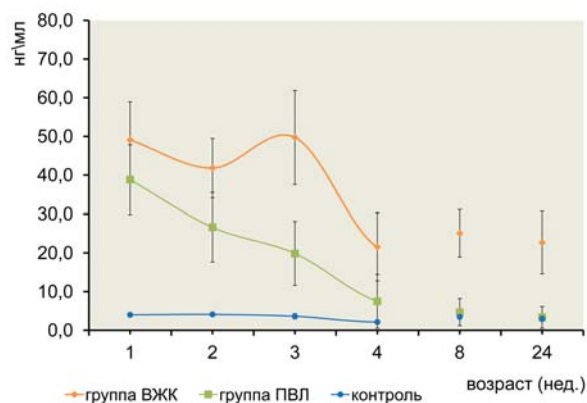


Рисунок 6. Динамика уровня GFAP у детей с геморрагическими и ишемическими поражениями ЦНС.

ской жидкости, взятой у беременных женщин на 24-32 нед. гестации, показали, что определение данного антигена может использоваться в качестве маркера повреждения нейронов и коррелирует с развитием таких расстройств, как внутрижелудочковое кровоизлияние и перивентрикулярная лейкомаляция.

Уровень NSE в группе ПВЛ начиная с 1-й нед. достоверно меньше, чем в группе ВЖК. Во многих случаях выраженной нейрональной патологии, проявляющейся в повышенных уровнях NSE в СМЖ, функциональная целостность ГЭБ (хотя бы неполная) все-таки сохраняется [9]. Кроме этого, вследствие апоптоза процесс высвобождения NSE может быть пролонгирован по времени. Различия же в уровне GFAP на первой неделе напротив, статистически недостоверны, хотя средние значения содержания данного антигена при ПВЛ и несколько меньше, чем при ВЖК. Астроциты, как известно, формируя структуру ГЭБ, непосредственно взаимодействуют с эндотелиоцитами сосудов, вследствие чего GFAP, в отличие от NSE, из поврежденной клетки может сразу элиминировать в кровеносное русло. Содержание GFAP при ПВЛ неуклонно снижается и начиная с 4-й недели также достоверно не отличается от контрольных значений, в то время как при ВЖК статистически значимые различия сохраняются в течение всего периода наблюдения.

Значимая элиминация в периферический кровоток GFAP на 1-й нед., по-видимому, является следствием первичного повреждения ГЭБ. Повторное повышение проницаемости ГЭБ для GFAP имело место в более позднем периоде наблюдения. Примечательно, что повышение содержания GFAP опережало увеличение концентрации NSE. В клинических группах увеличения концентрации GFAP и NSE регистрировались на 3 и 4-й нед. соответственно. Это подтверждает теорию о том, что каскад последовательно развивающихся патологических процессов, запущенный во время перинатального гипоксически-ишемического повреждения, продолжает в дальнейшем воздействовать на клетки нервной ткани. Данный феномен можно объяснить проникновением аутоантител к NSE через поврежденный ГЭБ к нейронам и поддержанием хронически протекающего нейродегенеративного процесса.

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии продолжающегося в течение достаточно длительного периода после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для НСБ. Данный метод может быть использован для дополнительной верификации тяжести и типа поражения, а также в качестве критерия оценки действия различных методов терапии в постгипоксический период, в частности нейропротективных лекарственных средств. Необходима оценка с позиции фармакоэкономики и оценки медицинских технологий, поскольку очевидно, что применение иммуноферментного определения содержания НСБ в сыворотке крови оказывает прямое влияние на затраты на ведение таких пациентов.

Возрастающий научный и практический интерес к роли НСБ отражает рост количества научных публикаций. Так, в текстовой

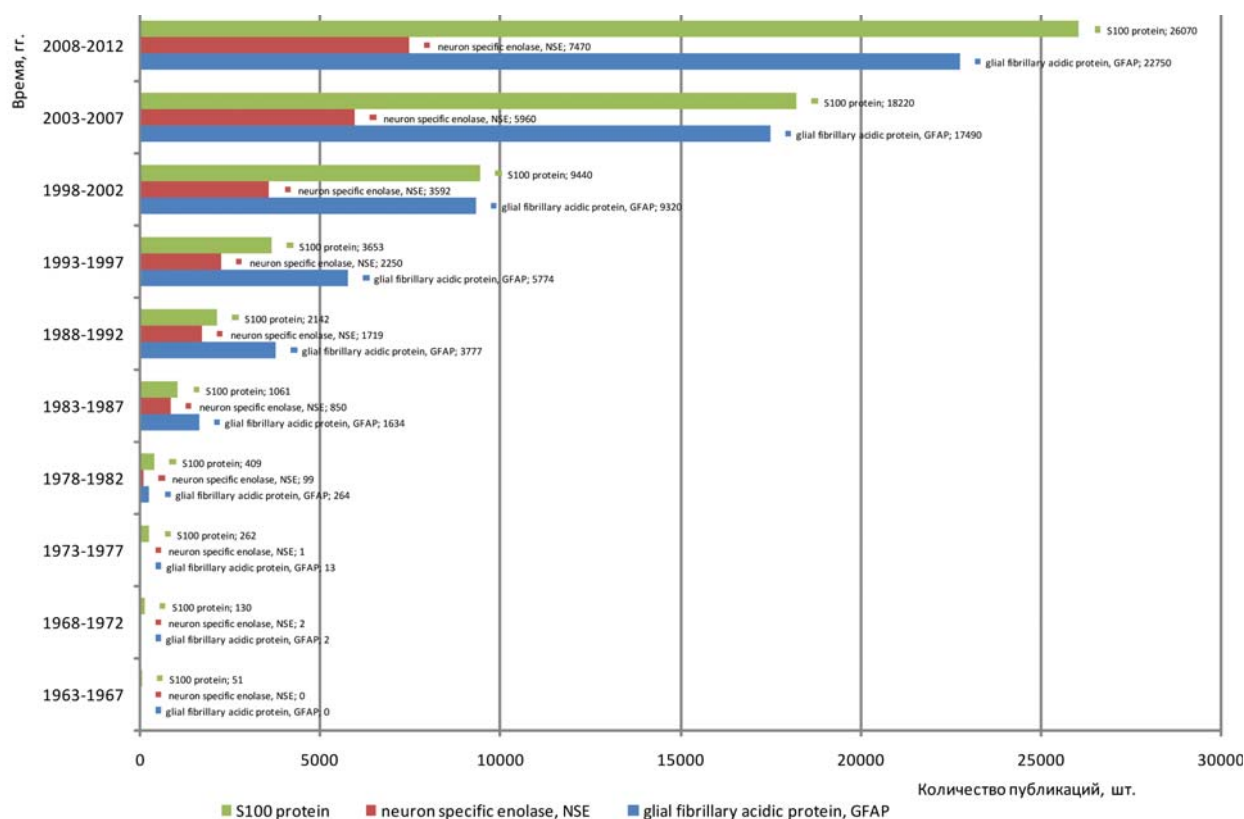


Рисунок 7. Анализ количества упоминаний в онлайн-базе данных научной литературы Google Scholar при поиске по ключевым поисковым запросам “Glial fibrillary acidic protein, GFAP”, “Neuron specific enolase, NSE”, “S100 protein”.

базе данных медицинских и биологических публикаций на английском языке Национальной медицинской библиотеки США Pubmed/MEDLINE, консолидирующей научные публикации авторитетных рецензируемых специализированных изданий, количество упоминаний при поиске по ключевым поисковым запросам “Glial fibrillary acidic protein”, или “GFAP” прогрессивно возрастает (см. табл. 1).

Годы	Glial fibrillary acidic protein	GFAP
2010-2013	3451	2733
2005-2009	4098	2660
2000-2004	3255	1870
1995-1999	2690	1610
1990-1994	2392	1362
1985-1989	1526	791
1980-1984	823	214
1975-1979	78	15

Таблица 1. Количество упоминаний в базе данных Medline при поиске по ключевым поисковым запросам “Glial fibrillary acidic protein”, или “GFAP”.

Анализ количества упоминаний в онлайн-базе данных научной литературы Google Scholar при поиске по ключевым поисковым запросам “Glial fibrillary acidic protein, GFAP”, “Neuron specific enolase, NSE”, “S100 protein” также показывает прогрессивный рост публикаций для всех трех НСБ (см. рис. 7).

Как за рубежом, так и в России для определения содержания НСБ в биологических жидкостях уже используются коммерчески доступные тест-системы [6,8]. С большой долей уверенности можно говорить о том, что данный метод мониторинга состояния гематоэнцефалического барьера при эпилепсии, инсульте, гипоксически-ишемическом поражении ЦНС скоро будет широко использоваться в рутинной практике.

Однако в доступных для анализа источниках, включая Pubmed и Google Scholar, не идентифицировано ни одной российской или зарубежной публикации, в которой бы давалась оценка иммуноферментного анализа нейроспецифических антигенов в оценке

проницаемости гематоэнцефалического барьера при различных неврологических расстройствах, с точки зрения фармакоэкономики и оценки медицинских технологий.

Между тем, полученные результаты ясно свидетельствуют о том, что данный анализ способен достаточно точно устанавливать степень поражения ЦНС и прогнозировать исход, а также быть полезным в определении тактики ведения пациентов. Поэтому выполнение оценки экономической обоснованности использования определения НСБ в клинической практике представляется оправданным и необходимым. Результаты такого анализа стоимости диагностики и затрат на лечение могли бы оказаться полезными для принятия решения о внедрении данного метода в клиническую практику неврологических стационаров.

Литература:

1. Блинов Д.В. Оценка проницаемости ГЭБ для нейроспецифической енолазы при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 4: 15-19.
2. Блинов Д.В. Показатели содержания глиофибрилярного кислого протеина в сыворотке крови после церебральной ишемии в перинатальном периоде. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 1: 6-11.
3. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 2: 29-33.
4. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. М. 2000; 40 с.
5. Липатова Л.В. Нейроиммунные механизмы как ключ к патогенетическому лечению заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 20-27.
6. Маджидова Ё.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б. Нейроиммунопатогенетические механизмы эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 1: 15-18.
7. Рогаткин С.О., Блинов Д.В., Володин Н.Н., Гурина О.И., Семенова А.В., Лебедев С.В., Петров С.В., Чехонин В.П. Перспективы применения иммуноферментного анализа нейроспецифических

антигенов в перинатальной неврологии (клинико-экспериментальное исследование). Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003; 2 (4); 8-15.

8. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Никитина Н.А., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 4: 29-32.

9. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М. 2000.

10. Berger R., Garnier Y., Pathophysiology of perinatal brain damage. Brain Res Rev. 1999; 30: 107-134.

11. Blennow M., Savman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. Acta Paediatr. 2001; 90: 1171-1175.

12. Elimian A., Figueroa R., Verma U., Visintainer P., Sehgal P., Tejani N. Amniotic fluid neuron-specific enolase: a role in predicting neonatal neurologic injury? Obst Gynecol. 1998; 92 (1): 546-550.

13. Herrmann M., Curio N., Jost S., Wunderlich M.T., Synowitz H., Wallesch C.W. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobio-chemical markers of the severity of traumatic brain injury. Restor Neurol Neurosci. 1999; 14: 109-114.

14. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. Stroke. 1997; 28: 1956-1960.

15. Nagdyman N., Kömen W., Ko H., Muller C., Obladen M. Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy after Birth Asphyxia. Pediatric Research. 2001; 49 (4): 502-6.

References:

1. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2013; 4: 15-19.
2. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014; 1: 6-11.
3. Volkova E.V., Kopylova Yu.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2013; 2: 29-33.

4. Classification of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Methodical recommendations [*Klassifikatsiya perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy u novorozhdennykh. Metodicheskie rekomendatsii*]. M. 2000; 40 s.

5. Lipatova L.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2010; 3: 20-27.

6. Madzhidova E.N., Rakhimbaeva G.S., Azizova R.B. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2014; 1: 15-18.

7. Rogatkin S.O., Blinov D.V., Volodin N.N., Gurina O.I., Semenova A.V., Lebedev S.V., Petrov S.V., Chekhonin V.P. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2003; 2 (4); 8-15.

8. Sidorova I.S., Unanyan A.L., Nikitina N.A., Rzaeva A.A., Kinyakin V.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2012; 4: 29-32.

9. Chekhonin V.P., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A. Immunochemical analysis neurospecific antigens [*Immunokhimicheskii analiz neirospetsificheskikh antigenov*]. Moscow. 2000.

10. Berger R., Garnier Y. *Brain Res Rev*. 1999; 30: 107-134.

11. Blennow M., Savman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. Acta Paediatr. 2001; 90: 1171-1175.

12. Elimian A., Figueroa R., Verma U., Visintainer P., Sehgal P., Tejani N. Amniotic fluid neuron-specific enolase: a role in predicting neonatal neurologic injury? *Obst Gynecol*. 1998; 92 (1): 546-550.

13. Herrmann M., Curio N., Jost S., Wunderlich M.T., Synowitz H., Wallesch C.W. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobio-chemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 1999; 14: 109-114.

14. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28: 1956-1960.

15. Nagdyman N., Kömen W., Ko H., Muller C., Obladen M. Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy after Birth Asphyxia. *Pediatric Research*. 2001; 49 (4): 502-6.

PATIENTS WITH NEUROLOGICAL DISEASES: RATIONALE FOR PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF COST OPTIMIZATION FOR MANAGEMENT WITH NEURON-SPECIFIC PROTEINS ASSESSMENT AS MARKERS OF INCREASED BLOOD-BRAIN-BARRIER PERMEABILITY

Blinov D.V.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: becoming increasingly widespread evaluation of the blood-brain barrier (BBB) resistance to predict severity and outcome of epilepsy, stroke, traumatic brain injury (TBI) and other neurological disorders by assessment of neuron-specific proteins (NSP) concentration in biological fluids. In this work possibility to predict the severity and outcome of perinatal hypoxic-ischemic lesion of the central nervous system by this method were determined. It could be an example of a direct impact on the cost of treatment and rehabilitation for patients with neurological disorders. Objective: to evaluate the dynamics of serum neuron-specific enolase (NSE) and glial fibrillary acid protein (GFAP) concentration over a 6-month period of life in infants with cerebral ischemia. Materials and Methods. 49 infants with the perinatal hypoxic ischemic lesion of the CNS and gestational age between 32 and 41 weeks have been examined. 28 healthy term babies comprised the control group. For comparison patients were divided into the following groups: based on the 1-minute Apgar score: 1-3 scores (group A, 1-3), 4-6 scores (group A, 4-6) and 7-9 scores (group A, 7-9); based on their gestational age (GA): GA of 32-33 weeks, GA of 34-36 weeks and GA of 37-40 weeks; babies with the intra-ventricular hemorrhages (IVH group) and periventricular leukomalacia (PVL). Serum NSP levels were measured quantitatively using the enzyme immunoassay (EIA). Results. A significant increase of serum NSE and GFAP levels was found in groups A 1-3, A 4-6 and A 7-9 one week postpartum as compared to the control group. Over the whole observation period serum of both NSP concentration showed strong correlation with the severity of perinatal hypoxic-ischemic lesion of the CNS which was reflected in the Apgar score. Both during postpartum week one and further on the serum NSE levels were significantly higher in group GA 32-33 as compared to groups GA 34-36 and GA 37-41, as well as the control group. Starting from postpartum week one, serum NSE levels in the PVL group were significantly lower than in the IVH group. There was a delayed increase of serum GFAP levels at postpartum week 3 and NSE levels at postpartum week 4. Conclusion. The obtained results confirm the ongoing long-term abnormal BBB permeability for NSP after the perinatal hypoxic-ischemic lesion of the CNS which reflects the chronic course of a given pathology, that directly affects the cost of management for such patients. These changes are more pronounced in babies of lower gestational age. At the same time, publications of NSP IFA pharmacoeconomic evaluation and health technology assessment in management of patients with neurological diseases are not identified. evaluation is not identified with the evaluation of publications IFA NBF in neurological disorders in terms of pharmacoeconomics and health technology assessment. The results of this analysis the cost of diagnosis and treatment costs could be useful for the implementation of this method in the practice of the management of patients with neurological disorders. The results of such analysis could be useful for the implementation in the practice.

Key words: CNS, BBB, neuron-specific proteins, NSP, neuron-specific enolase, NSE, glial fibrillary acid protein, GFAP.

Авторам: требования к материалам для публикации

Общие положения

В журнал «фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология» направляются работы (статьи, монографии, рецензии, лекции), не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении к публикации в других печатных изданиях. Рукопись может представляться на русском и английском (для иностранных авторов) языках. Рукописи не должны содержать фактических ошибок. Редакция оставляет за собой право править рукописи и указывать на фактические ошибки в них, а также подвергать стилистической правке и сокращать объемные статьи. Ответственность за достоверность информации и оригинальность представленных материалов возлагается на авторов. Направленные в редакцию работы не возвращаются. После публикации все авторские права принадлежат редакции. Отказ от публикации может не сопровождаться разъяснением его причины и не может считаться отрицательным выводом о научной и практической ценности работы.

Конфликт интересов

При предоставлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в рукописи (в сноске на первой странице).

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить.

Информированное согласие

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного, за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители, опекуны) дал на это информированное согласие. При получении такого согласия об этом следует указать в публикуемой статье.

Права человека и животных

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором проводилась работа, или регионального) или Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных

животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Требования к представлению статьи

Работа должна быть представлена в двух экземплярах в распечатанном виде и подписана всеми авторами. На отдельном листе должны быть указаны Ф.И.О., академические звания, адрес, место работы и должность каждого из авторов, а также контактный телефон и адрес электронной почты одного из авторов. Передавая работу в редакцию в печатном виде или на цифровом носителе, авторы соглашаются, что их контактные телефоны, адреса электронной почты, место работы, адрес места работы и должность в соответствии с требованиями ВАК, предъявляемыми к рецензируемым научным журналам, будут указаны в журнале и его интернет-версии. Кроме печатного варианта в обязательном порядке материал нужно представить на электронном носителе или направить по электронной почте.

Авторы могут указать для своего материала один из приведенных ниже типов публикаций:

Оригинальное исследование – завершённые научные работы, содержащие краткое изложение состояния рассматриваемого вопроса и постановку задачи, решаемой в статье; материалы и методы решения задачи и принятые допущения; результаты исследования; обсуждение полученных результатов и сопоставление их с ранее известными данными; выводы и рекомендации. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принял участие каждый из авторов: концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; статистическая обработка данных; написание текста; редактирование.

Обзор – развернутый анализ современного состояния актуальных проблем по материалам научной печати.

Новые методы – развернутое описание оригинальных методических подходов к диагностике и терапии; технических и программных средств.

Краткое сообщение – конспективное или реферативное изложение конкретных узкоспециальных вопросов, представляющих интерес для клиницистов-практиков и исследователей.

Случай из клинической практики – краткие сообщения о конкретных случаях из практики, представляющих интерес для широкого круга специалистов.

Научная дискуссия – материалы, освещающие различные точки зрения на ту или иную проблему.

Требования к оформлению текста

1. Первая страница должна содержать следующую информацию: заголовок, Ф.И.О. авторов, место работы авторов, резюме (краткое изложение) статьи, список из 3-8 ключевых слов, кон-

тактную информацию одного из авторов (телефон; e-mail). Резюме должно быть структурированным и содержать следующие под-разделы: цель, материалы и методы, результаты, выводы (заключение). Желательно присылать также английскую версию заголовка статьи, резюме, ключевых слов.

2. Для выделения отдельных пунктов в тексте или графическом материале необходимо использовать только арабскую нумерацию. Все аббревиатуры при первом упоминании должны быть раскрыты, кроме общепринятых сокращений.

3. В конце приводится список литературы, использованной при ее написании. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008. Список составляется в алфавитном порядке (сначала русскоязычные, затем – англоязычные издания). Ссылки на литературу в тексте указываются соответствующей цифрой в квадратных скобках. Не принятые к печати материалы и личные сообщения в списке литературы не приводятся.

4. Текст необходимо печатать на бумаге формата А4 с одной стороны, с полуторным межстрочным интервалом. Поля текста следующие: верхнее – 4,3 см, нижнее – 6,4 см, левое – 2,7 см, правое – 4,3 см. Страницы должны быть целиком заполнены текстом и пронумерованы.

5. При наборе текста необходимо использовать программу Microsoft Word (не выше Word 2003), шрифт «Times New Roman».

Размер шрифта для заголовков статей – 14, Ф.И.О. авторов – 12, резюме и ключевых слов – 10, текста – 12, подписей к рисункам и таблицам – 12 пунктов.

6. Таблицы, диаграммы, рисунки и другие иллюстрации должны быть размещены каждая на отдельных страницах и пронумерованы арабскими цифрами в соответствии с их упоминанием в тексте. Номера иллюстраций должны соответствовать порядку размещения в тексте. Непосредственно под каждой иллюстрацией должна быть подпись, а также пояснения, раскрывающие смысл иллюстрации.

7. Таблицы, диаграммы должны быть представлены в формате Microsoft Excel без использования сканирования, без цветного фона. В названиях таблиц и рисунков не допускается использование аббревиатур, за исключением общепринятых сокращений.

8. Рисунки, фотографии представляются в файлах графических электронных форматов .jpeg; .jpg; .gif; .tiff; .png; .psd с разрешением, позволяющим масштабирование.

9. Все физические величины и единицы приводятся в SI, термины – согласно анатомической и гистологической номенклатурам, диагностика – по действующей Международной классификации болезней (МКБ-10), лекарственные препараты – по коммерческим названиям с указанием действующего вещества; тест-системы, реактивы, оборудование, приборы – с указанием названия, модели, производителя и страны изготовления.

Статьи следует направлять по электронному адресу: info@irbis-1.ru

[illegible]