

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2025 том 5 №1





ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Колбин Алексей Сергеевич
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов Сергей Кенсаринович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Дмитрий Юрьевич
г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артёмов Антон Вячеславович
г. Москва, Россия
Балыкина Юлия Ефимовна
к. ф.-м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Борзова Мария Анатольевна
г. Москва, Россия
Вербицкая Елена Владимировна
д. б. н., доцент, г. Санкт-Петербург, Россия
Вольская Елена Алексеевна
к. и. н., г. Москва, Россия
Галимов Тимур Ильич
г. Санкт-Петербург, Россия
Глаголев Сергей Владимирович
г. Москва, Россия
Гомон Юлия Михайловна
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Жулёв Юрий Александрович
г. Москва, Россия
Журавлёва Марина Владимировна
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан
Иванов Александр Викторович
г. Москва, Россия
Карпов Олег Ильич
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Козлов Роман Сергеевич
д. м. н., проф., член-корр. РАН, г. Смоленск, Россия
Костюк Александр Владимирович
д. м. н., г. Алматы, Республика Казахстан
Курылёв Алексей Александрович
к. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Логиновская Ольга Александровна
г. Санкт-Петербург, Россия
Омельяновский Виталий Владимирович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д. м. н., проф., акад. НАН РК, Алматы, Казахстан
Резник Виталий Анатольевич
д. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. м. н., г. Москва, Россия

Романов Борис Константинович
д. м. н., доцент, г. Москва, Россия
Рудакова Алла Всеволодовна
д. фарм. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Ряженев Василий Вячеславович
д. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. н., г. Москва, Россия
Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., доцент, г. Волгоград, Россия
Чжао Вэньлун
к. м. н., г. Пекин, Китай

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беляков Николай Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Санкт-Петербург, Россия
Звартау Эдвин Эдуардович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Петров Владимир Иванович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Волгоград, Россия
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-OKi.ru
Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ,
ООО «Издательство ОКИ»
NEICON (лаборатория Elpub) – создание и поддержка сайта
🏠 www.myRWD.ru на платформе PKP OJS
Выпуск подписан в печать: 31.03.2025.
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 23.11.2021 г.,
номер свидетельства ЭЛ № ФС 77 - 82354.
ISSN 2782-3784 (Online)
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

САЙТЫ

ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoKinetica.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru
myRWD.ru
Patient-Oriented.ru

ЖУРНАЛЫ

Качественная клиническая практика
Антибиотики и химиотерапия
Фармакокинетика и фармакодинамика
Фармакогенетика и фармакогеномика
Реальная клиническая практика:
данные и доказательства
Пациентоориентированная медицина
и фармация

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-OKi.ru



EDITORIAL BOARD

Anton Artyomov — Moscow, Russia
Yulia Balykina — PhD, St. Petersburg, Russia
Maria Borzova — Moscow, Russia
Elena Verbitskaya — MD, PhD, Associate Prof., St. Petersburg, Russia
Elena Volskaya — PhD, Moscow, Russia
Timur Galimov — St. Petersburg, Russia
Sergey Glagolev — Moscow, Russia
Alexander Gusev — PhD, Moscow, Russia
Yulia Gomon — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Yuri Zhulev — Moscow, Russia
Marina Zhuravleva — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Aida Zurdinova — MD, PhD, Associate Prof., Bishkek, Kyrgyzstan
Alexander Ivanov — Moscow, Russia
Oleg Karpov — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alexander Kostyuk — MD, PhD, Almaty, Kazakhstan
Aleksey Kurylev — PhD, St. Petersburg, Russia
Olga Loginovskaya — St. Petersburg, Russia
Vitaliy Omelyanovskiy — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Vitaly Reznik — MD, PhD, St. Petersburg, Russia
Dmitry Rozhdestvensky — PhD, Moscow, Russia
Boris Romanov — MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Alla Rudakova — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Vasily Ryazhenov — PhD, Moscow, Russia
Mikhail Samsonov — PhD, Moscow, Russia
Maxim Frolov — PhD, Volgograd, Russia
Wenlong Zhao — PhD, Beijing, China

EDITOR-IN-CHIEF

Alexey Kolbin
MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey Zyryanov, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

SCIENTIFIC EDITOR

Dmitry Belousov, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Nikolay Belyakov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, St. Petersburg, Russia
Edvin Zvartau — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Leila Namazova-Baranova — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Roman Kozlov — MD, PhD, Prof., Corr. Member of the RAS, Smolensk, Russia
Vladimir Petrov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Volgograd, Russia
Kayrolla Rakhimov — MD, PhD, Prof., Acad. of the NAS RK, Almaty, Kazakhstan
Dmitriy Sychev — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Alexander Khokhlov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Yaroslavl, Russia

PUBLISHING GROUP

Elena Afanasyeva — CEO of Publishing House OKI, LLC
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-Ok.ru

Design and layout: Milana Magomedova
Proofreader: Lyudmila Smirnova

Founders:

- Association of HTA Specialists
- Publishing House OKI, LLC

NEICON (laboratory Elpub) — website design and support

🏠 www.myRWD.ru on the platform PKP OJS

The issue was signed for printing: 31.03.2025.

ISSN 2782-3784 (Online)

Author's materials don't necessarily reflect the views of the editors. The editors are not responsible for the accuracy of the information contained in advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзор исследований реальной клинической практики применения капматиниба при раке лёгкого с мутацией MET <i>Курылев А. А., Колбин А. С., Свечкарева И. Р.</i>	3
---	---

Возможности фармакологической тромбопрофилактики в микрохирургии в условиях реальной клинической практики <i>Золотухина И. Ю., Касимова А. Р., Потанов А. Н.</i>	13
---	----

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Аспекты фармацевтической помощи пациентам специализированных неврологических клиник с цефалгиями <i>Решетько О. В., Гришин А. И., Парсаян Р. Р., Рахманова Е. А.</i>	25
---	----

Недостаточное применение статинов в первичной и вторичной профилактике инфаркта миокарда: актуальная проблема современной кардиологии <i>Ложкина Н. Г., Артеменко С. Н., Барбарич В. Б., Кузин С. В., Шефер Е. И., Рузанкин П. С., Воевода М. И.</i>	41
---	----

Фармакоэпидемиология антидепрессантов в Российской Федерации <i>Гомон Ю. М., Колбин А. С., Лаврова В. А., Незнанов Н. Г.</i>	49
---	----

НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метаданные в медицине <i>Валеева А. Х-М., Гомон Ю. М., Белявская Н. М.</i>	59
---	----

CONTENTS

ACTUAL REVIEW

Review of real-world studies on capmatinib use in MET-mutated lung cancer <i>Kurylev AA, Kolbin AS, Svechkareva IR</i>	3
---	---

Possibilities of pharmacological thromboprophylaxis in microsurgery in real clinical practice <i>Zolotukhina IYu, Kasimova AR, Potapov AN</i>	13
--	----

DRUG UTILIZATION RESEARCH

Aspects of pharmaceutical care for patients with cephalgia in specialized neurology clinics <i>Reshetko OV, Grishin AI, Parsamyan RR, Rakhmanova EA</i>	25
--	----

Insufficient use of statins in the primary and secondary prevention of myocardial infarction: an urgent problem in modern cardiology <i>Lozhkina NG, Artemenko SN, Barbarich VB, Kuzin SV, Shefer EI, Ruzankin PS, Voevoda MI</i>	41
---	----

Pharmacoepidemiology of antidepressants in the Russian Federation <i>Gomon YuM, Kolbin AS, Lavrova VA, Neznanov NG</i>	49
---	----

OBSERVATIONAL STUDY

Metadata in medicine <i>Valeeva AH-M, Gomon YuM, Belyavskaya NM</i>	59
--	----



Обзор исследований реальной клинической практики применения капматиниба при раке лёгкого с мутацией MET

Курылев А. А.¹, Колбин А. С.^{1,2}, Свечкарева И. Р.¹

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

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Рак лёгкого занимает лидирующие позиции в структуре смертности от злокачественных новообразований, так в 2022 году смертность от рака лёгкого составила 31,66 на 100 тыс. населения, в 2022 г. 44 981 больных взято на учёт с впервые в жизни установленным диагнозом рак лёгкого, одногодичная летальность составляет 44,8%. Одним из генов, участвующим в развитии опухолевых клеток рака лёгкого является ген MET, в котором обнаружено несколько различных мутаций, однако именно делеция 14 экзона является наиболее часто встречающейся, эта мутация встречается в 3–4% случаев немелкоклеточного рака лёгкого (НМЛР) и является независимым фактором плохого прогноза и ассоциирована с короткой общей выживаемостью. Лекарственный препарат капматиниб был впервые зарегистрирован в 2020 году именно для лечения НМРЛ при наличии делеции 14 экзона в гене MET. Целью исследования является систематический обзор исследований реальной клинической практики капматиниба при НМРЛ.

Ключевые слова: мутация гена MET; капматиниб; немелкоклеточный рак лёгкого; НМРЛ

Для цитирования: Курылев А. А., Колбин А. С., Свечкарева И. Р. Обзор исследований реальной клинической практики применения капматиниба при раке лёгкого с мутацией MET. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(1):3-12. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-064>. EDN: LWCLXM.

Поступила: 12.01.2025. **В доработанном виде:** 29.02.2025. **Принята к печати:** 15.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Review of real-world studies on capmatinib use in MET-mutated lung cancer

Alexey A. Kurylev^{1,2}, Alexey S. Kolbin^{1,2}, Izabella R. Svechkareva¹

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

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Lung cancer occupies a leading position in the structure of mortality from malignant neoplasms, so in 2022, mortality from lung cancer was 31.66 per 100,000 population, in 2022, 44,981 patients were registered with a diagnosis of lung cancer for the first time in their life, the one-year mortality rate is 44.8%. One of the genes involved in the development of lung cancer tumor cells is the MET gene, in which several different mutations have been found, but the deletion of exon 14 is the most common. This mutation occurs in 3–4% of cases of non-small-cell lung cancer (NSCLC), is an independent factor in poor prognosis, and is associated with short overall survival. The drug capmatinib was first registered in 2020 specifically for treating NSCLC in the presence of a deletion of exon 14 in the MET gene. This study systematically reviewed the real-world clinical practice studies of capmatinib in NSCLC.

Keywords: MET gene mutation; capmatinib; non-small-cell lung cancer; NSCLC

For citation: Kurylev AA, Kolbin AS, Svechkareva IR. Review of real-world studies on capmatinib use in MET-mutated lung cancer. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(1):3-12. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-064>. EDN: LWCLXM.

Received: 12.01.2025. **Revision received:** 29.02.2025. **Accepted:** 15.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Актуальность / Relevance

Рак лёгкого — собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли [1]. По данным *Каприна А. Д. и соавт.* (2022 г.) заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) трахеи, бронхов и лёгкого в 2022 году составила 39,14 на 100 тыс. населения. При этом рак лёгкого по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре смертности от ЗНО. Так, в 2022 году смертность от рака лёгкого составила 31,66 на 100 тыс. населения, а одногодичная летальность — 44,8% [2, 3]. При этом, в структуре рака лёгкого немелкоклеточный рак лёгкого (НМЛР) занимает около 85%. В тоже время, НМЛР представляет собой гистологически неоднородную группу, в которой описаны ряд драйверных мутаций [4]. Одной из них является мутация в протоонкогене MET (*англ.* mesenchymal — epithelial transition protooncogene) [5].

Ген MET кодирует рецептор тирозинкиназы, экспрессируемый преимущественно эпителиальными клетками и стимулирует пролиферацию и регенерацию тканей [6]. Нарушение этого сигнального пути приводит к пролиферации клеток, инвазивному росту и метастазированию [7]. В опухолевых клетках, в генах которых отсутствует 14 экзон в гене MET, наблюдается синтезирование укороченного варианта MET рецептора, что сопровождается

его повышенной стабильностью и, следовательно, чрезмерной активацией MET сигнального пути, что приводит к ускорению роста опухолевых клеток [8, 9]. В гене MET обнаружено несколько различных мутаций, однако именно делеция 14 экзона наблюдается в 3–4% случаев НМЛР [10, 11]. Вероятно, MET мутация чаще встречается у пожилых пациентов, женщин и некурящих [12]. Ретроспективные исследования показывают, что наличие MET мутации является независимым фактором плохого прогноза и ассоциирована с короткой общей выживаемостью (ОВ) [8, 9].

Лекарственный препарат капматиниб был впервые зарегистрирован в 2020 году именно для лечения НМРЛ при наличии делеции 14 экзона в гене MET.

Цель / Objective

Цель исследования — проведение систематического обзора исследований реальной клинической практики капматиниба при НМРЛ.

Материалы и методы / Materials and methods

В поисковом ресурсе PubMed был выполнен систематический поиск исследований с использованием поискового запроса «capmatinib», а затем «capmatinib real-world». Схематическое представление процесса отбора исследований представлено на рис. 1.



Рис. 1. Схематическое представление процесса отбора исследований

Fig. 1. Schematic representation of the study selection process

Характеристики отобранных на этапе систематического литературного поиска исследований приведены в табл. 1.

Результаты / Results

Как видно из данных, представленных в табл. 1, в отобранных для анализа 9 исследованиях, авторы использовали одни и те же критерии оценки эффективности проводимой терапии пациентам с НМРЛ и наличием мутации в гене MET.

Вместе с тем, учитывая, что представленные исследования являются исследованиями реальной клинической практики они различаются по ряду характеристик целевой популяции пациентов, что, безусловно, оказывает влияние на итоговый результат.

Остальные из представленных в табл. 1. публикаций имеют единые критерии эффективности и их результаты соответствуют тому, чтобы быть включёнными в метаанализ.

Таблица 1. Характеристики, отобранных в результате систематического поиска исследований реальной клинической практики
Table 1. Characteristics of studies identified from the systematic search of real-world studies

Автор, год	Дизайн, цель	Кол-во пациентов	Группы сравнения	Критерии эффективности
Illini O et al., 2022 [13]	Ретроспективное, неинтервенционное, многоцентровое исследование реальной клинической практики. Цель: оценка эффективности капматиниба у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене MET, включенных в программу раннего расширенного доступа в странах ЕС.	Всего 81 пациент из них: - 37 пациентов, ранее не получавшие лекарственное лечение - 44 пациента, ранее получавшие лекарственное лечение	Исследование носило не сравнительный характер, группа контроля не предполагалась. Эффективность и безопасность оценивались в следующих группах: - все пациенты - пациенты, ранее не получавшие лекарственного лечения - пациенты, получавшие лекарственное лечение	- ЧОО - уровень контроля над заболеванием (сумма пациентов с полным и частичным ответом и стабилизацией заболевания) - ВБП - ОВ
Kolaei et al., 2022 [14]	Описательное ретроспективное исследование, основанное на данных электронных медицинских карт и генетических исследований, выполненное в США. Цель: оценка эффективности химиотерапевтического лечения и применения иммуноонкологических ЛП у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене MET.	Всего 91 пациент, из них: - химиотерапевтическое лечение в 1-ой линии — 59 пациентов - иммунотерапия в 1-ой линии — 18 пациентов - химиотерапевтическое лечение в 2-ой линии — 16 пациентов - иммунотерапия во 2-ой линии — 23 пациента	Исследование носило не сравнительный характер, группа контроля не предполагалась. Эффективность и безопасность оценивались в следующих группах: - химиотерапевтическое лечение, 1 линия; - иммунотерапия, 1 линия; - химиотерапевтическое лечение, 2 линия; - иммунотерапия 2 линия	- ВБП в 1 и 2 линиях - ОВ в 1 и 2 линиях
Furkan M et al., 2024 [15]	Ретроспективное неинтервенционное когортное исследование пациентов с НМРЛ с мутацией в гене MET. Цель: оценка эффективности химиотерапевтического лечения и применения иммуноонкологических ЛП у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене MET, а также эффективности капматиниба	Всего в исследовании приняли участие 287 пациентов, из них: - получали капматиниб — 146 пациентов - получали иммунотерапию — 48 пациентов - получали химиотерапевтическое лечение — 30 пациентов - иммунотерапию и химиотерапевтическое лечение — 63 пациента	Исследование носило неинтервенционный характер, группа контроля не предполагалась. Эффективность и безопасность оценивались в следующих группах: - капматиниб - иммунотерапия - химиотерапевтическое лечение - иммунотерапия + химиотерапевтическое лечение	- ЧОО - уровень контроля над заболеванием (сумма пациентов с полным и частичным ответом и стабилизацией заболевания) - время на терапии (от момента начала лечения до его прекращения или смерти) - ВБП - ОВ
Wolf J et al., 2023	Многоцентровое ретроспективное неинтервенционное исследование данных электронных медицинских карт. Цель: изучение характеристик популяции пациентов с НМРЛ и мутацией в гене MET, а также показателей выживаемости.	В исследование вошли 211 пациентов, из которых у 157 была выявлена делеция 14 экзона в гене MET из них: - делеция 14 экзона в гене MET, получали ЛП из группы MET ингибиторов — 49 пациентов - другие мутации в гене MET, получали ЛП из группы MET ингибиторов — 7 пациентов; - делеция 14 экзона в гене MET, не получали ЛП из группы MET ингибиторов — 108 пациентов - другие мутации в гене MET, не получали ЛП из группы MET ингибиторов — 47 пациентов	Исследование носило неинтервенционный характер, группа контроля не предполагалась. Эффективность и безопасность оценивались в следующих группах: - делеция 14 экзона в гене MET, получали ЛП из группы MET ингибиторов - другие мутации в гене MET, получали ЛП из группы MET ингибиторов - делеция 14 экзона в гене MET, не получали ЛП из группы MET ингибиторов - другие мутации в гене MET, не получали ЛП из группы MET ингибиторов	- демографические, гистологические и молекулярно-генетические характеристики групп пациентов в режиме описательной статистики - общая выживаемость

Таблица 1. Характеристики, отобранных в результате систематического поиска исследований реальной клинической практики
Table 1. Characteristics of studies identified from the systematic search of real-world studies

Автор, год	Дизайн, цель	Кол-во пациентов	Группы сравнения	Критерии эффективности
Paik PK et al., 2023 [17]	Ретроспективное неинтервенционное когортное исследование пациентов с метастатическим поражением головного мозга при НМРЛ и делецией 14 экзона в гене MET Цель: оценка эффективности в исследуемой когорте пациентов в условиях реальной клинической практики	В исследование вошли 211 пациентов, из них: - капматиниб 1 линия — 55 пациентов - капматиниб 2 линия — 13 пациентов - иммунотерапия 1 линия — 11 пациентов - иммунотерапия 2 линия — 4 пациента	Исследование носило неинтервенционный характер, группа контроля не предполагалась. Эффективность и безопасность оценивались в следующих группах: - капматиниб 1 линия - капматиниб 2 линия - иммунотерапия 1 линия - иммунотерапия 2 линия	- ЧОО - уровень контроля над заболеванием (сумма пациентов с полным и частичным ответом и стабилизацией заболевания) - время на терапии (от момента начала лечения до его прекращения или смерти) - ВБП - ОВ
Skribek M et al., 2023 [18]	Ретроспективное когортное исследование пациентов с метастатическим НМРЛ и делецией 14 экзона в гене MET. Цель: изучение характеристик популяции пациентов с НМРЛ и мутацией в гене MET, а также показателей выживаемости.	В исследование вошли 50 пациентов, которые были разделены на группы в зависимости от проведенной лекарственной терапии: - получали/не получали химиотерапевтическое лечение - получали/не получали иммунотерапию - получали/не получали ингибиторы MET	Исследование носило неинтервенционный характер, группа контроля не предполагалась. Эффективность и безопасность оценивались в следующих группах: - химиотерапевтическое лечение — 27 пациентов - иммунотерапия — 27 пациентов - ингибиторы MET — 27 пациентов	- ОВ
Wolf J et al., 2020	Исследование GEOMETRY mono-1 — нерандомизированное исследование 2 фаза лекарственного препарата капматиниб в популяции пациентов с НМРЛ и мутациями в гене MET. Цель: не прямое сравнение ВБП и ОВ пациентов, получающих иммунотерапию или химиотерапевтическое лечение, по данным реальной клинической практики с группой пациентов, получающих в первой линии капматиниб (из исследования GEOMETRY mono-1).	В исследование вошли 50 пациентов, которые были разделены на группы в зависимости от проведенной лекарственной терапии: - капматиниб - группа реальной клинической практики	Исследование носило неинтервенционный характер непрямого сравнения, группа контроля не предполагалась. Эффективность и безопасность оценивались в следующих группах: - капматиниб — 28 пациентов - группа реальной клинической практики — 14 пациентов	- ВБП - ОВ
Wolf J et al., 2022 [19]	Исследование GEOMETRY mono-1 — нерандомизированное исследование 2 фаза лекарственного препарата капматиниб в популяции пациентов с НМРЛ и мутациями в гене MET. Цель: исследование исходов, сообщаемых пациентами — качества жизни.	В исследование вошли 97 пациентов, из них: - капматиниб 1 линия — 28 пациентов - капматиниб 2 линия — 69 пациентов	Исследование не предполагало группу контроля, т.к. имело дизайн однорукавного. Качество жизни оценивали в группах пациентов: - капматиниб 1 линия - капматиниб 2 линия	Исследование качества жизни по критериям: - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL questionnaire — core 30 questionnaire (QLQ-C30) - EORTC QoL questionnaire — lung cancer module (QLQ-LC13) - EuroQol 5 dimension, 5 level questionnaire (EQ-5D-5L)

Таблица 1. Характеристики, отобранных в результате систематического поиска исследований реальной клинической практики
Table 1. Characteristics of studies identified from the systematic search of real-world studies

Автор, год	Дизайн, цель	Кол-во пациентов	Группы сравнения	Критерии эффективности
Babey H et al., 2023	Ретроспективное неинтервенционное исследование пациентов с НМРЛ и делецией 14 экзона в гене MET. Цель: оценить эффективность лечения исследуемой когорты пациентов по данным реальной клинической практики.	Всего в исследование вошли 118 пациентов, из которых: - получали/не получали лечение кризотинибом — 55 и 51 пациент, соответственно - получали/не получали терапию ингибиторами тирозинкиназ — 78 и 28 пациентов, соответственно	В исследовании осуществлялось сравнение следующих групп пациентов: - химиотерапевтическое лечение (n=69) - иммунотерапия (n=12) - кризотиниб (n=15) - другие ингибиторы тирозинкиназ (n=12) Отдельно анализировалась эффективность в 1–4 линиях терапии.	- ЧОО - время на терапии (от момента начала лечения до его прекращения или смерти) - ОВ

Сокращение: ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; НМРЛ — немелкоклеточный рак лёгкого; MET — mesenchymal — epithelial transition protooncogene; ЛП — лекарственные препараты.

Abbreviations: ORR — objective response rate; PFS — progression-free survival; OS — overall survival; NSCLC — non-small cell lung cancer; MET — mesenchymal — epithelial transition protooncogene; MP — medicinal products.

Общими критериями эффективности, подходящими для метаанализа исследований, являются:

- частота объективного ответа (ЧОО);
- уровень контроля над заболеванием (сумма пациентов с полным и частичным ответом и стабилизацией заболевания);
- время на терапии (от момента начала лечения до его прекращения или смерти);
- выживаемость без прогрессирования (ВБП);
- общая выживаемость (ОВ).

В исследовании *Kolaei et al.*, 2022 [14] ОВ и ВБП оценивались отдельно в первой и второй линиях

терапии, но в других работах, вошедших в анализ, такое разделение авторами не было предусмотрено, учитывая этот факт при проведении метаанализа было выполнено два сценария:

- с учётом объединённых данных первой и второй линий по исследованию *Kolaei et al.*, 2022 г. [14];
- без учёта результатов исследования *Kolaei et al.*, 2022 г. [14].

Данные по критериям эффективности, представленным во включённых в метаанализ исследованиях, приведены в табл. 2.

Таблица 2. Эффективность терапии НМРЛ с мутацией в гене MET
Table 2. Efficacy of therapy for NSCLC with mutation in the MET gene

Автор, год	Группа сравнения	ЛП	ЧОО (%)	Уровень контроля над заболеванием	Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)
Illini O et al., 2022 [13]	Первичные и ранее получавшие лечение пациенты	капматиниб	58% (95% ДИ: 47–69)	81 (95% ДИ: 70–88)	9,5 (95% ДИ: 4,7–14,3)	18,2 (95% ДИ: 13,2–23,1)
Kolaei et al., 2022 [14]	Первая линия	ХТ	Не оценивалась	Не оценивался	5,7 (95% ДИ: 4,6–7,1)	20,0 (95% ДИ: 10,9–24,6)
		иммунотерапия			2,4 (95% ДИ: 1,4–3,2)	Не достигнута
	Вторая линия	ХТ			3,5 (95% ДИ: 1,9–11,1)	15,3 (95% ДИ: 4,0–41,1)
		иммунотерапия			4,7 (95% ДИ: 2,8–12,9)	19,3 (95% ДИ: 11,0 – НД)
Furkan M et al., 2024 [15]	Все пациенты	капматиниб	73,4 (95% ДИ: 65,2–80,5)	95,0 (95% ДИ: 89,9–98,0)	НД	НД
		ХТ	52,0 (95% ДИ: 31,3–72,2)	84,0 (95% ДИ: 63,9–95,5)	10,1 (95% ДИ: 5,9 – НД)	17,6 (95% ДИ: 10,9 – НД)
		иммунотерапия	68,8 (95% ДИ: 53,8–81,3)	87,5 (95% ДИ: 74,8–95,3)	12,6 (95% ДИ: 11,1 – НД)	НД (95% ДИ: 14,3 – НД)

Автор, год	Группа сравнения	ЛП	ЧОО (%)	Уровень контроля над заболеванием	Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	Медиана ОБ, мес. (95% ДИ)
Wolf J et al., 2023 [16]	Любые линии терапии	получали ингибиторы MET	Не оценивалась	Не оценивался	Не оценивалась	25,3 (17,8–38,7)
		не получали ингибиторы MET				8,9 (7,4 – 11,5)
Paik PK et al., 2023 [17]	Любые линии терапии	капматиниб	85,3 (95% ДИ: 74,6–92,7)	94,1 (95% ДИ: 85,6–98,4)	14,1 (95% ДИ: 10,1 – НД)	НД (95% ДИ: НД – НД)
		иммунотерапия	53,3 (95% ДИ: 26,6–78,3)	73,3 (95% ДИ: 44,9–92,2)	5,1 (95% ДИ: 3,0–11,1)	14,1 (95% ДИ: 13,9 – НД)
Skribek M et al., 2023 [18]	Любые линии терапии	ХТ	Не оценивалась	Не оценивалась	Не оценивалась	17 (95% ДИ: 9,7 – НД)
		иммунотерапия				18 (95% ДИ: 16,5 – НД)
		ингибитор MET (капматиниб, кризотиниб)				17 (95% ДИ: 9,5 – НД)
Wolf J et al., 2020	Любые линии терапии	ХТ и иммунотерапия	Не оценивалась	Не оценивалась	6,1 (95% ДИ: 3,4–8,1)	20,0 (95% ДИ: 7,2 – НД)
		капматиниб			12,0 (95% ДИ: 5,5–20,7)	20,8 (95% ДИ: 12,4 – НД)
Babey H et al., 2023	Любые линии терапии	получали ингибитор MET (кризотиниб и другие)	50,8%	69,1%	Не оценивалась	27,1 (95% CI 18–29,7)
		не получали ингибитор MET	-	-	-	35,6 (95% CI 8,6 – НД)

Сокращения: ХТ — химиотерапия; ДИ — доверительный интервал; ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОБ — общая выживаемость; MET — mesenchymal – epithelial transition protooncogene; ЛП — лекарственные препараты; НД — не достигнут.

Abbreviations: CT — chemotherapy; CI — confidence interval; ORR — objective response rate; PFS — progression-free survival; OS — overall survival; MET — mesenchymal – epithelial transition protooncogene; MP — medicinal products; ND — not reached.

Как видно, исходя из данных, представленных в табл. 2, не все включенные в обзор исследования могут быть использованы для выполнения метаанализа прежде всего по причине отсутствия группы сравнения и их наблюдательного характера.

Сравнение по критерию «частота объективного ответа». В то же время по критерию ЧОО и уровню контроля над заболеванием по результатам исследований Furkan M et al., 2024 [15] и Paik PK et al., 2023 [17] возможно выполнить метаанализ для сравнения в паре капматиниб — иммунотерапия.

Результаты метаанализа в паре капматиниб — иммунотерапия по критерию ЧОО приведены на рис. 2.

Как видно исходя из данных, представленных на рис. 1. капматиниб характеризуется большей ЧОО в сравнении с иммунотерапией ($Q=4,59$; $p=0,0322$; $I^2=78,2\%$).

Сравнение по критерию «уровень контроля над заболеванием». Результаты метаанализа в паре капматиниб — иммунотерапия по критерию «уровень контроля над заболеванием» приведены на рис. 2.

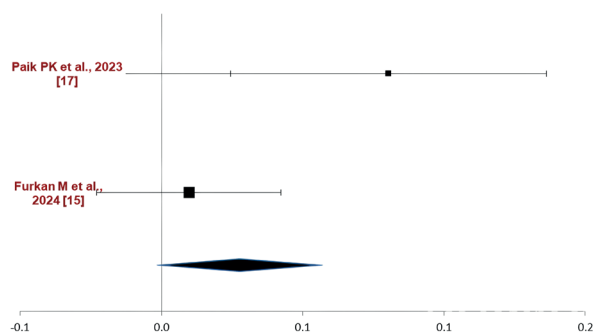


Рис. 2. Результаты метаанализа в группе сравнения капматиниб — иммунотерапия по критерию «частота объективного ответа»

Fig. 2. Results of the meta-analysis in the comparison group of capmatinib — immunotherapy according to the criterion of “objective response rate”

Как видно, исходя из данных, представленных на рис. 2, капматиниб характеризуется большим уровнем контроля над заболеванием в сравнении с иммунотерапией, при этом отмечалась низкая гетерогенность включенных исследований ($Q=1,58$; $p=0,20$; $I^2=36,8\%$).

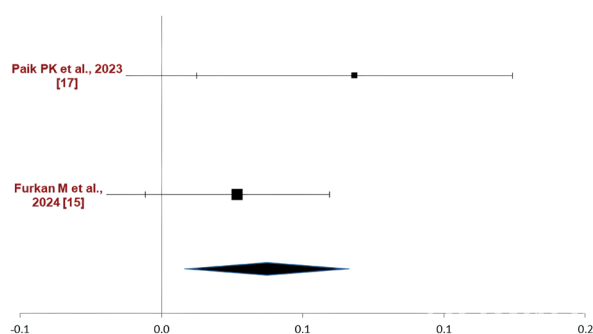


Рис. 3. Результаты метаанализа в группе сравнения капматиниб — иммунотерапия по критерию «уровень контроля над заболеванием»

Fig. 3. Results of the meta-analysis in the comparison group of capmatinib — immunotherapy according to the criterion “level of disease control”

Сравнение по критерию «выживаемость без прогрессирования». В большинстве исследований по критерию ВВП верхняя граница 95% ДИ не достигнута, что не позволяет выполнить метаанализ таких исследований. На рис. 3 приведено наивное сравнение медиан ВВП, полученных в различных исследованиях.

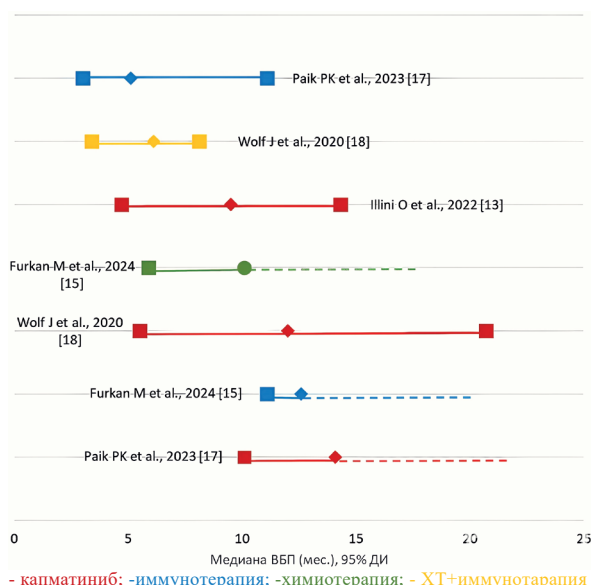


Рис. 4. Результаты наивного сравнения различных режимов лечения НМРЛ с мутацией в гене MET по критерию «медиана выживаемости без прогрессирования» (мес.)

Fig. 4. Results of a naive comparison of different treatment regimens for NSCLC with a mutation in the MET gene according to the criterion of “median progression-free survival” (months)

Как видно, исходя из данных, представленных на рис. 4, применение капматиниба характеризуется тенденцией к более длительной медиане ВВП,

в тоже время оценить статистическую достоверность различий невозможно по причине дизайна исследований реальной клинической практики.

Сравнение по критерию «общая выживаемость». В большинстве исследований по критерию ОВ медиана и верхняя граница 95% ДИ не достигнута, что не позволяет выполнить метаанализ таких исследований. На рис. 5 приведено наивное сравнение медиан ОВ, полученных в различных исследованиях.

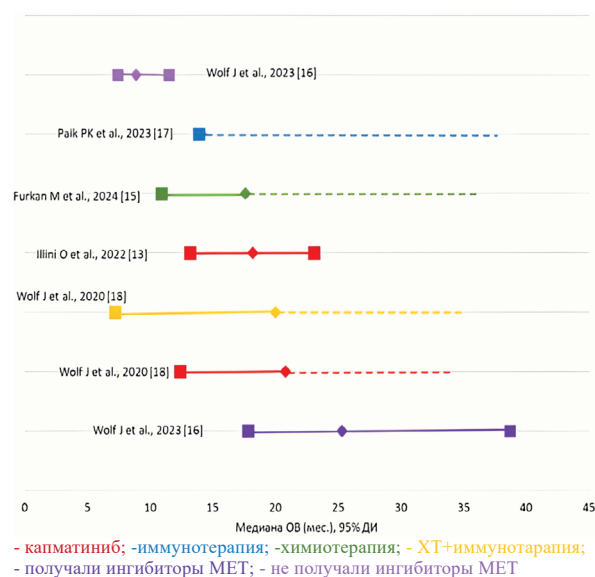


Рис. 5. Результаты наивного сравнения различных режимов лечения НМРЛ с мутацией в гене MET по критерию «медиана общей выживаемости» (мес.)

Как видно из данных, представленных на рис. 5, применение капматиниба характеризуется тенденцией к более длительной медиане ОВ, в тоже время оценить статистическую достоверность различий невозможно по причине дизайна исследований реальной клинической практики.

Обсуждение / Discussion

В настоящем исследовании был проведен обзор исследований реальной клинической практики (РКИ; Real-World Data; RWD) применения капматиниба при раке лёгкого с мутацией MET. Была предпринята попытка осуществить сравнение эффективности капматиниба с иными режимами лекарственной терапии рака лёгкого с мутацией MET. Основным ограничением стало малое количество клинических исследований, а также исследований реальной клинической практики и разнородность групп срав-

нения, которые включались в опубликованные сравнительные исследования. Эти ограничения не позволили выполнить полноценный метаанализ, поэтому по ряду критериев эффективности были проведены наивные сравнения без указания статистической достоверности наблюдаемых различий.

По так называемым «суррогатным» критериям эффективности (ЧОО и уровень контроля над заболеванием) удалось выполнить метаанализ имеющихся исследований, который показал, что капматиниб характеризуется большей эффективностью в сравнении с другими режимами лекарственной терапии, в том числе иммунотерапии.

По так называемым «твердым» исходам, к которым относятся ВБП и ОВ, выполнить метаанализ не удалось по причине вышеописанных ограничений. Наивное сравнение показало большую эффективность капматиниба.

Полученные результаты в целом близки к результатам контролируемого исследования капматиниба GEOMETRY mono-1 [21].

Полученные в настоящем исследовании результаты в целом совпадают с данными *Fraser M. et al.*

(2022 г.), которые также отметили, что результаты исследований РКП в целом согласуются с рандомизированными испытаниями [22].

Выводы / Conclusions

1. Количество проведённых исследований реальной клинической практики различных режимов лечения немелкоклеточный рак лёгкого с мутацией MET ограничено.
2. Отобранные для анализа исследования характеризуются разнородным дизайном, хотя и имеет ряд общих критериев эффективности.
3. По результатам выполненных метаанализов при сравнении капматиниба с иммунотерапией по критериям частота объективного ответа и «уровень контроля над заболеванием» ингибитор тирозинкиназы MET демонстрирует большую эффективность.
4. По критериям общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования по результатам наивного сравнения применение капматиниба характеризуется большей эффективностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Курылев А. А., Колбин А. С. — написание текста, редактирование; Свечкарева И. Р. — оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Курылев Алексей Александрович — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России; ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-код: 7966-0845

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

Kurylev AA, Kolbin AS — text writing, editing; Svechkaeva IR — article design.

ABOUT THE AUTHORS

Alexey A. Kurylev — Cand. Sci. (Med.), associate professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, SPbSMU named after I. P. Pavlov; National Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

RSCI SPIN-code: 7966-0845

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

Свечкарева Изабелла Размиковна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: Bellaliza@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0002-6681-232X

РИНЦ SPIN-код: 3301-6428

Alexey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head. Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, SPbSMU named after I. P. Pavlov; Professor of the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

RSCI SPIN-code: 7966-0845

Izabella R. Svechkareva — resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, SPbSMU named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: Bellaliza@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0002-6681-232X

RSCI SPIN-code: 3301-6428

Литература/References

1. Клинические рекомендации Минздрава России. Злокачественные новообразования бронхов и лёгкого. Электронный ресурс. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4 [Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Malignant neoplasms of the bronchi and lungs.].
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. — ил. — 275 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality) / edited by A.D. Kaprin [et al.] — M.: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. — ill. — 275 p.].
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — ил. — 239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. — ill. — 239 p.].
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2024 — April 23, 2024. Электронный ресурс. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
5. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer — A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2018 Sep;123:76-82. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.006. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30089599.
6. Huang C, Zou Q, Liu H, Qiu B, Li Q, Lin Y, Liang Y. Management of Non-small Cell Lung Cancer Patients with MET Exon 14 Skipping Mutations. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Apr 18;21(4):33. doi: 10.1007/s11864-020-0723-5.
7. Guo R, Luo J, Chang J, Rekhman N, Arcila M, Drilon A. MET-dependent solid tumours — molecular diagnosis and targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Sep;17(9):569-587. doi: 10.1038/s41571-020-0377-z.
8. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW, Tong CY, Chow C, Tin EK, Yu YH, Li H, Pan Y, Chak WP, Ng CS, Mok TS, To KF. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016 Jun 15;22(12):3048-56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2061.
9. Yeung SF, Tong JHM, Law PPW, Chung LY, Lung RWM, Tong CYK, Chow C, Chan AWH, Wan IYP, Mok TSK, To KF. Profiling of Oncogenic Driver Events in Lung Adenocarcinoma Revealed MET Mutation as Independent Prognostic Factor. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1292-1300. doi: 10.1097/JTO.0000000000000620.

10. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, Heng JC, Dahlberg SE, Jänne PA, Verma S, Christensen J, Hammerman PS, Sholl LM. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):721-30. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600.
11. Hong L, Zhang J, Heymach JV, Le X. Current and future treatment options for MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Feb 15;13:1758835921992976. doi: 10.1177/1758835921992976.
12. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2018 Sep;123:76-82. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.006.
13. Illini O, Fabikan H, Swalduz A, Vikström A, Krenbek D, Schumacher M, Dudnik E, Studnicka M, Öhman R, Wurm R, Wannesson L, Peled N, Kian W, Bar J, Daher S, Addeo A, Rotem O, Pall G, Zer A, Saad A, Cufer T, Sorotsky HG, Hashemi SMS, Mohorcic K, Stoff R, Rovitsky Y, Keren-Rosenberg S, Winder T, Weinlinger C, Valipour A, Hochmair MJ. Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP): a retrospective analysis from an early access program. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Jun 13;14:17588359221103206. doi: 10.1177/17588359221103206.
14. Asad Zadeh Vosta Kolaei F, Cai B, Kanakamedala H, Kim J, Doban V, Zhang S, Shi M. Biomarker Testing Patterns and Treatment Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and MET Exon 14 Skipping Mutations: A Descriptive Analysis From the US. *Front Oncol*. 2022 Feb 25;12:786124. doi: 10.3389/fonc.2022.786124.
15. Furqan M, Karanth S, Goyal RK, Cai B, Rombi J, Davis KL, Caro N, Saliba T. Effectiveness of standard treatments in non-small-cell lung cancer with METexon14 skipping mutation: a real-world study. *Future Oncol*. 2024;20(22):1553-1563. doi: 10.2217/fon-2023-1064.
16. Wolf J, Souquet PJ, Goto K, et al. Improved Survival Outcomes in Patients With MET-Dysregulated Advanced NSCLC Treated With MET Inhibitors: Results of a Multinational Retrospective Chart Review. *Clinical Lung Cancer*. 2023 Nov; 24(7):641-650.e2. DOI: 10.1016/j.clcc.2023.08.011.
17. Paik PK, Goyal RK, Cai B, Price MA, Davis KL, Ansquer VD, Caro N, Saliba TR. Real-world outcomes in non-small-cell lung cancer patients with MET Exon 14 skipping mutation and brain metastases treated with capmatinib. *Future Oncol*. 2023 Jan;19(3):217-228. doi: 10.2217/fon-2022-1133.
18. Wolf J, et al. 1346P Comparison of clinical outcomes of patients with METΔex14 NSCLC treated with first-line capmatinib in the GEOMETRY mono-1 study with those of a cohort of real-world patients. *Annals of oncology*. Volume 31, S863, DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1660.
19. Wolf J, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Gilloiseau I, Le Mouhaer S, Hampe M, Cai C, Chassot-Agostinho A, Reynolds M, Sherif B, Heist RS. Patient-reported outcomes in capmatinib-treated patients with METex14-mutated advanced NSCLC: Results from the GEOMETRY mono-1 study. *Eur J Cancer*. 2023 Apr;183:98-108. doi: 10.1016/j.ejca.2022.10.030.
20. Babey H, Jamme P, Curcio H, Assié JB, Veillon R, Doubre H, Pérol M, Guisier F, Huchot E, Decroissette C, Falchero L, Corre R, Cortot A, Chouaïd C, Descourt R. Real-World Treatment Outcomes of MET Exon14 Skipping in Non-small Cell Lung Cancer: GFPC 03-18 Study. *Target Oncol*. 2023 Jul;18(4):585-591. doi: 10.1007/s11523-023-00976-4.
21. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787.
22. Fraser M, Seetharamu N, Diamond M, Lee CS. Profile of Capmatinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Patient Selection and Perspectives. *Cancer Manag Res*. 2023 Nov 3;15:1233-1243. doi: 10.2147/CMAR.S386799.



Возможности фармакологической тромбопрофилактики в микрохирургии в условиях реальной клинической практики

Золотухина И. Ю.¹, Касимова А. Р.^{1,2}, Потапов А. Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Тромбоэмболические осложнения представляют собой широкий спектр патологических процессов и остаются распространённым осложнением большинства хирургических вмешательств и одной из ведущих причин неудач при пересадке свободных лоскутов. Тромбоз в месте анастомоза — это не только наиболее частая причина неудач при микрохирургических операциях, но он также является одним из факторов, приводящих к нарушению циркуляции в свободных лоскутах и как следствие неэффективности проведённого лечения.

Цель данного обзора — обсудить многочисленные пути тромбопрофилактики, которые могут сыграть роль в обеспечении выживаемости лоскута после хорошо выполненной операции.

Материалы и методы. При первичном поиске было найдено порядка 10 тысяч статей, опубликованных с 1980 по сентябрь 2024 года. После ознакомления с заголовками и абстрактами, были исключены статьи, в которых анализируются нефармакологические методы тромбопрофилактики, в которых нет указаний на конкретные лекарственные средства, нет указаний на исходы эксперимента или клинического исследования, а также статьи, опубликованные на других языках или полнотекстовые версии, которых не опубликованы в свободном доступе. Итого в обзоре проанализированы 34 полнотекстовые статьи.

Результаты. В рамках данной статьи рассмотрены лекарственные средства, фармакологическое действие которых направлено на предотвращение образования тромбов или их разрушение (антиагреганты, антикоагулянты, фибринолитики) и лекарственные средства, которые опосредовано через другие механизмы действия могут снижать вероятность образования тромбов в пересаженных лоскутах — декстран, простациклин, оксид азота. Ни в одном из проанализированных исследований нет указаний на то, что использование какой-либо группы лекарственных средств может привести к улучшению прогнозов и достоверно сократить количество периоперационных тромботических осложнений.

Заключение. Необходимы исследования более высокого уровня для изучения клинического применения антитромботических препаратов в микрохирургии; однако, учитывая небольшой процент неудач в современной практике, для достижения достаточной мощности необходимо хорошо спланированное исследование, когда все операции выполняются хирургическими бригадами с релевантным опытом, а пациенты рандомизированно распределяются в группы.

Ключевые слова: микрохирургия; свободный лоскут; антикоагулянты; тромбопрофилактика

Для цитирования: Золотухина И. Ю., Касимова А. Р., Потапов А. Н. Возможности фармакологической тромбопрофилактики в микрохирургии в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(1):13-24. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-065>. EDN: JJYBMV.

Поступила: 14.01.2025. **В доработанном виде:** 01.03.2025. **Принята к печати:** 17.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Possibilities of pharmacological thromboprophylaxis in microsurgery in real-world clinical practice

Inna Yu. Zolotukhina¹, Alina R. Kasimova^{1,2}, Alexander N. Potapov¹

¹ Vreden National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation

² First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Introduction. Thromboembolic complications represent several pathological processes and remain a common complication of most surgical interventions and one of the leading causes of failure in free flap transplantation. Thrombosis at the

anastomotic site is not only the most common cause of failure in microsurgical operations, but it is also one of the factors leading to impaired circulation in free flaps and, as a consequence, the ineffectiveness of the performed treatment.

Objective. The current review discusses the numerous ways of thromboprophylaxis that can play a role in ensuring flap survival after a well-performed surgery.

Materials and methods. The initial search identified approximately 10,000 articles published from 1980 to September 2024. After reviewing the titles and abstracts, articles analyzing non-pharmacological methods of thromboprophylaxis, in which there are no indications of specific drugs, no indications of the outcomes of the experiment or clinical trial, as well as articles published in other languages or full-text versions of which are not published in the public domain were excluded. In total, 34 full-text articles were analyzed in the review.

Results. This article considers drugs whose pharmacological action is aimed at preventing the formation of blood clots or their destruction (antiplatelet agents, anticoagulants, fibrinolytics) and drugs that indirectly, through other mechanisms of action, can reduce the likelihood of blood clots in transplanted flaps — dextran, prostacyclin, and nitric oxide. None of the analyzed studies indicated that the use of any group of drugs can lead to improved prognosis and reliably reduce the number of perioperative thrombotic complications.

Conclusion. Higher-level studies are needed to examine the clinical use of antithrombotic drugs in microsurgery; however, given the low failure rate in current practice, a well-designed study, with all procedures performed by surgical teams with relevant experience and patients randomized to treatment groups, is needed to achieve adequate power.

Keywords: microsurgery; free flap; anticoagulants; thromboprophylaxis

For citation: Zolotukhina IYu, Kasimova AR, Potapov AN. Possibilities of pharmacological thromboprophylaxis in microsurgery in real-world clinical practice. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(1):13-24. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-065>. EDN: JJYBMV.

Received: 14.01.2025. **Revision received:** 01.03.2025. **Accepted:** 17.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Первая клинически успешная микрохирургическая пересадка свободного лоскута состоялась в 1972 году. Технические достижения и усовершенствования в микрохирургии за последние двадцать лет привели к высокому уровню успеха при свободной пересадке тканей в самых разных клинических ситуациях. Одновременный прогресс в области хирургического и анестезиологического обеспечения, а также улучшение периоперационного сестринского ухода сыграли важную роль в том, что эта техника стала стандартом лечения при многих патологиях. В настоящее время использование свободных лоскутов представляет собой вариант лечения во многих видах реконструктивной хирургии, и опытные бригады сообщают об очень высоких показателях успеха [1]. Несмотря на хорошо разработанные методы профилактики, основным осложнением свободных лоскутов является тромбоз сосудов, в основном венозной этиологии [2, 3] (рис. 1). Это часто требует хирургической ревизии и может привести к декомпенсации кровоснабжения и некрозу лоскута. Как правило, лоскуты, которые пересаживают свободно, имеют в составе сосудистой ножки две вены: либо две комитантные вены, либо одну комитантную вену и одну вену из другой сосудистой сети лоскута. Что после выполнения сосудистых анастомозов позволяет осуществлять венозный отток от всего лоскута.

Тем не менее, даже в самых квалифицированных хирургических бригадах по-прежнему регистрируется определённый процент плохих исходов. Тромбоз в месте анастомоза — это не только наиболее частая причина неудач при микрохирургических

операциях, но он также является одним из факторов, приводящих к нарушению циркуляции в свободных лоскутах [4]. Все состояния, приводящие к тромбозу, описанные Вирховым встречаются при операциях со свободными лоскутами. Взаимосвязь между продолжительностью операции и риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), вероятно, является многофакторной. В соответствии с патофизиологическими основами ВТЭ, неподвижность в результате длительных хирургических вмешательств может привести к застою крови, гиперкоагуляции и повреждению эндотелия, вызванному растяжением стенки сосуда, что увеличивает риск развития

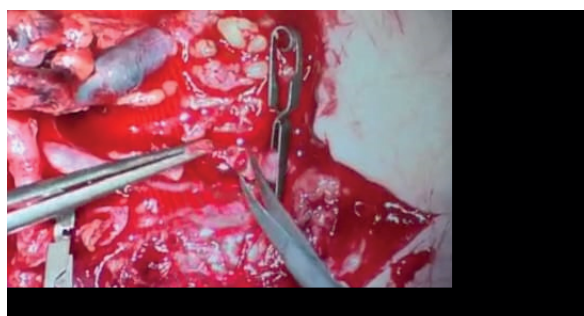


Рис. 1. Интраоперационный тромбоз венозного анастомоза (фотография с экрана операционного микроскопа) свободного кожно-мышечного переднего латерального лоскута бедра на голень (собственный архив)

Fig. 1. Intraoperative thrombosis of the venous anastomosis (photograph from the screen of an operating microscope) of the free skin-muscle anterior lateral flap of the thigh to the lower leg (own archive)



Рис. 2. Тромбоз венозного сосудистого анастомоза свободного пересаженного кожно-мышечного переднего латерального лоскута бедра на голень на 10 сутки после операции, венозный застой лоскута (собственный архив)

Fig. 2. Thrombosis of the venous vascular anastomosis of a free transplanted skin-muscle anterior thigh flap to the lower leg on the 10th day after surgery, venous congestion of the flap (own archive)

ВТЭ. Венозный застой и ишемия могут способствовать образованию ТГВ за счёт усиления регуляции Р-селектина и местных протромботических микро-частиц. Состояние гиперкоагуляции, а также воспаление и повреждение эндотелия, возникающие во время операции, могут аналогичным образом инициировать каскад свёртывания крови и увеличить риск образования тромбов.

Все тромбозэмболические осложнения в микрохирургии по времени возникновения можно разделить на три основные группы: ближайшие, ранние и поздние. Ближайшими являются тромбозы, которые возникают в ходе оперативного вмешательства и в первые 2 часа после завершения вмешательства (рис. 1). К ранним осложнениям относятся сосудистые тромбозы, возникающие на 1–3 сутки после операции (рис. 2). Поздние тромбозы регистрируются с 4-х по 10-е сутки после вмешательства (рис. 3).

В случае ближайших и ранних тромбозов в плане спасения лоскута на первый план выходят хирургические методы (ревизия, тромбэктомия



Рис. 3. Артериальный тромбоз свободного переднего латерального лоскута бедра, пересаженного на заднюю поверхность голени на 10-е сутки после операции (собственный архив)

Fig. 3. Arterial thrombosis of the free anterior lateral thigh flap transplanted to the posterior surface of the leg on the 10th day after surgery (personal archive)

с резекцией зоны анастомоза, выполнение новых анастомозов, а в некоторых случаях пластики сосудов аутовенозными вставками) и о применении лекарственных средств можно говорить как о вспомогательной опции — профилактика образования новых тромбов. И наоборот, в случае поздних тромбозов ведущими методами лечения являются консервативные.

К сожалению, фармакологические методы профилактики и лечения тромбозов часто разрабатываются на основе разрозненного опыта лечащих врачей, с заметными различиями в лекарственных средствах, дозировках и сроках применения. Многочисленные исследования на животных и ограниченные проспективные клинические исследования

приводят к отсутствию единого мнения о рекомендациях по профилактике и лечению тромботических осложнений. Очевидно, что тромбопрофилактика не может помочь избежать тромбоза при плохом качестве хирургической техники. Однако главная цель рутинной фармакологической тромбопрофилактики — обеспечить безопасность хорошо выполненных пересадок лоскутов. Поскольку вероятность успеха в квалифицированных бригадах достигает 90–98%, трудно установить определённое преимущество того или иного протокола тромбопрофилактики в показателях эффективности и безопасности.

Цель / Objective данного обзора — это обсудить многочисленные пути тромбопрофилактики, которые могут сыграть роль в обеспечении выживаемости лоскута после хорошо выполненной операции.

Материалы и методы / Materials and methods

Был проведён всесторонний поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Elibrary по следующим ключевым словам: «free flap» и «microsurgery», а также «thrombosis prevention», «throm-

boprophylaxis», «anticoagulant», «antiplatelet», «heparin», «low molecular weight heparin», «acetylsalicylic acid», «aspirin», «dextran», «direct oral anticoagulants», «apixaban», «rivaroxaban», «edoxaban», «dabigatran», «fibrinolytic», «Xa factor inhibitors», «thrombin inhibitors», «warfarin». В русскоязычных базах данных поисковый запрос составлялся по такому же алгоритму: «свободный лоскут» и «микрохирургия», а также «профилактика тромбозов», «тромбопрофилактика», «антикоагулянт», «антиагрегант», «гепарин», «низкомолекулярный гепарин», «ацетилсалициловая кислота», «аспирин», «декстран», «прямые оральные антикоагулянты», «апиксабан», «ривароксабан», «эдоксабан», «дабигатран», «фибринолитик», «ингибиторы Ха фактора», «ингибиторы тромбина», «варфарин».

Критериями включения были все статьи, в которых описывается опыт применения лекарственных средств для периоперационной профилактики тромбообразования в пересаженных лоскутов, вне зависимости от их локализации и метода исследования, опубликованные на русском и английском языках. Методология литературного поиска представлена на рис. 4.



Рис. 4. Методология литературного поиска и отбора исследований

Fig. 4. Methodology of literature search and selection of studies

При первичном поиске было найдено порядка 10 тысяч статей, опубликованных с 1980 по сентябрь 2024 года. Такая глубина поиска была обусловлена с одной стороны уже сформированными техническими возможностями микрохирургических операций, а с другой отсутствием более свежих опубликованных статей, в которых анализируются некоторые группы лекарственных средств. После ознакомления с заголовками и абстрактами,

были исключены статьи, в которых анализируются нефармакологические методы тромбопрофилактики, в которых нет указаний на конкретные лекарственные средства, нет указаний на исходы эксперимента или клинического исследования, а также статьи, опубликованные на других языках или полнотекстовые версии, которых не опубликованы в свободном доступе. Итого в обзоре проанализированы 34 полнотекстовые статьи [7–40].

Результаты / Results

В рамках данной статьи рассмотрены лекарственные средства, фармакологическое действие которых направлено на предотвращение образования тромбов или их разрушение (антиагреганты, антикоагулянты, фибринолитики) и лекарственные средства, которые опосредовано через другие механизмы действия могут снижать вероятность образования тромбов в пересаженных лоскутах.

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота

Механизм действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) как антиагреганта заключается в способности в низких дозах селективно ингибировать циклооксигеназу-1, что предотвращает синтез тромбоксана A₂, отсутствие которого предотвращает активацию и агрегацию тромбоцитов. При увеличении дозы, селективность действия прекращается и развиваются эффекты связанные с ингибированием циклооксигеназы-2 — снижение синтеза простагличина и угнетение воспалительной реакции [5].

Исследования на животных показали, что АСК предотвращает агрегацию тромбоцитов и образование тромбов в микрососудистых анастомозах [6, 7]. Другие исследования не выявили никакого влияния на конечные показатели проходимости [8, 9].

Существует большое количество исследований оценивающих влияние АСК на выживаемость лоскутов после свободной их пересадки. В одном из таких исследований в общей сложности было проведено 390 последовательных процедур свободного переноса тканей; 184 пациента не получали послеоперационной тромбопрофилактики, 142 получали АСК, 48 — низкомолекулярный гепарин или комбинацию препаратов, а 16 — инфузию гепарина. Общая частота осложнений составила 38%, причём в группе, принимавшей АСК, было значительно больше осложнений по сравнению с группой, не принимавшей профилактику ($p=0,002$). Между приёмом АСК и отсутствием антикоагулянтов не было выявлено существенной разницы в частоте кровотечений ($p=0,192$) или несостоятельности лоскута ($p=0,839$). В группе, принимавшей АСК, было проведено больше послеоперационных ревизий ($p=0,039$). Послеоперационная тромбопрофилактика АСК после свободной пересадки тканей не обеспечивает улучшения выживаемости свободного лоскута и может быть связана с более высокой частотой осложнений [10].

В недавнем метаанализе, обобщающем результаты 14 проведённых исследований, было проведено сравнение использования АСК и других антитромботических лекарственных средств. Не было установлено достоверных отличий между протоколами тромбопрофилактики с применением

АСК и использованием других лекарственных средств [11].

Антикоагулянты

Нефракционированный гепарин

Учитывая быстрое начало действия и короткий период полувыведения, подкожное или внутривенное введение гепарина обычно используется в периоперационных условиях. Гепарин усиливает активность антитромбина III, ускоряя его антипротеазную активность и связывание с субстратом в 1 000 раз. Происходит ингибирование каскада свёртывания крови за счёт инактивации факторов свёртывания крови II (тромбина), IX, X, XI и XII [12]. Как правило, интраоперационно используется подкожный болюс в дозе 5000 ЕД, с последующим продолжением применением каждые 8 часов до выписки [13].

Более высокие дозы гепарина, высвобождая оксид азота (NO) из эндотелия сосудов, также приводят к расширению сосудов. Вазодилатация увеличивает скорость кровотока и, согласно триаде Вирхова, также снижает склонность к тромбообразованию [14]. Таким образом, гепарин подавляет образование артериальных и венозных тромбозов и в настоящее время в основном используется для антикоагуляции в микрохирургии. Контроль дозы осуществляется путём измерения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое при увеличении в 2 раза по сравнению с нормой указывает на терапевтический эффект гепарина. В исследованиях удалось добиться снижения венозных тромбозов на 60% путём введения гепарина в терапевтической дозировке.

Частым нежелательным эффектом введения НФГ является значительно повышенная склонность к кровотечениям, в первую очередь в области места наложения анастомоза и из других сосудов лоскута. Риск кровотечения при применении гепарина значительно выше, чем при приёме АСК или декстрана [15]. Другой опасностью гепаринотерапии является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ I и II). При этом очень редкая форма ГИТ I не модулируется с частотой 1–3% и возникает только через 5–10 дней после начала введения гепарина, тогда как наиболее распространённая неиммунная форма ГИТ II приводит к падению уровня тромбоцитов $<100 \times 10^3$ / мкл в течение первых 2 дней после введения гепарина. Согласно данным Segna E. и соавт. ГИТ может быть редкой причиной некроза лоскута и неудачи лечения [16].

Исследования на животных показали, что гепарин может уменьшить образование тромбов и улучшить жизнеспособность лоскута при местном или системном применении [17, 18]. Клинические исследования не выявили существенного увеличе-

ния частоты возникновения гематом при введении низких доз гепарина в соответствующей дозе для профилактики тромбоэмболии [19, 20]. Ни одно клиническое исследование не продемонстрировало какой-либо пользы от системного применения гепарина для профилактики тромбоза лоскута.

По этим причинам в настоящее время низкомолекулярные гепарины, обладающие большим профилем безопасности рекомендованы к применению.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

НМГ представляют собой гидролизированный аналог нефракционированного гепарина (НФГ). Они в большей степени ингибируют фактор Ха, но в меньшей степени проявляют антитромбиновую активность (фактор II). Риск возникновения ГИТ II в 10 раз ниже при их использовании. Существует более высокая биодоступность при меньшем неспецифическом связывании и более длительном действии (8–16 ч при абсорбции и 2–3 ч HWZ) [21]. В отличие от НФГ элиминация НМГ происходит почечным путём, поэтому следует упомянуть риск кумуляции при нарушении выделительной функции почек в качестве недостатка по сравнению с НФГ. Поскольку НМГ вызывают лишь небольшое изменение уровня тромбоцитов, корректировка дозы может проводиться на основании измерения анти-Ха активности, в противном случае используются стандартные дозировки согласно инструкции к конкретному лекарственному средству.

НМГ являются стандартной профилактической мерой при венозной тромбоэмболии у пациентов, перенёвших серьёзную операцию, или для тех, кто перенёс более мелкие операции с факторами риска ВТЭ. В исследованиях на животных НМГ показали различные результаты в отношении своей способности предотвращать образование тромбозов в микрососудистых анастомозах, но в клинических исследованиях не было продемонстрировано явной пользы [22, 23].

Фондапаринукс

Фондапаринукс — синтетический ингибитор фактора Ха, для парентерального применения обладающий механизмом действия, аналогичным механизму действия гепарина и НМГ [24]. Фондапаринукс не ингибирует активность тромбина, не является ингибитором тканевого фактора высвобождения и не обладает другими свойствами гепарина, такими как противовоспалительный, противовирусный, антиангиогенетический, противоопухолевый и антиметастатический эффекты, хотя высокоаффинно взаимодействует с различными протеазами, ингибиторами протеаз, хемокинами, цитокинами, факторами роста и соответствующие им рецепторы. Низкий уровень антитромбина III в крови также влияет на эффективность фондапа-

ринукса. Он имеет более длительный период полувыведения (17–21 час), чем гепарин или НМГ, и назначается один раз в день [25].

В литературе имеются сообщения об очень ограниченном применении фондапаринукса в микрососудистой хирургии в качестве средства 2-ой линии тромбопрофилактики у пациентов с развившейся гепарин индуцированной тромбоцитопенией [26]. Однако он не одобрен для использования по этому показанию [27].

Прямые оральные антикоагулянты

К прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК), доступным в настоящее время в России, относятся: ингибиторы фактора Ха аписабан, ривароксабан и эдоксабан, а также прямой ингибитор тромбина — дабигатран [28].

Эти лекарственные препараты не являются препаратами 1-ой или 2-ой линии антикоагулянтной терапии для обычных пациентов микрохирургического профиля, но они могут быть применимы при определённых состояниях гиперкоагуляции или у пациентов с сосудистыми и сердечными заболеваниями, которым требуются микрохирургические процедуры. Пациенты, ранее принимавшие ПОАК, обычно прекращают приём этих препаратов и возобновляют их приём в послеоперационном периоде, когда состоялся хирургический гемостаз. Применение данной группы в базовых протоколах тромбопрофилактики требует дальнейшего изучения.

Прямые ингибиторы тромбина

Прямые ингибиторы тромбина действуют путём прямого связывания с тромбином, снижая его активность. В России зарегистрирован для внутривенного введения только бивалирудин. Необходимо провести ещё исследования, чтобы выяснить конкретную роль этого препарата в микрохирургической тромбопрофилактике. Рекомендуется тесное сотрудничество с гематологами, если это необходимо в периоперационном периоде.

Варфарин

Варфарин — это пероральный антикоагулянт, который ингибирует витамин К зависимую эпноксид редуктазу в печени, что впоследствии снижает выработку витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (II, V, VII и X) и антикоагулянтов (протейнов C и S) [29]. Варфарин обычно назначают в послеоперационном периоде, так как он обладает выраженным антикоагулянтным действием, но при этом имеет отсроченное начало эффекта. Как правило, он не используется в арсенале для острой периоперационной фазы тромбопрофилактики в микрососудистой хирургии.

Фибринолитики

В отличие от остальных лекарственных средств из группы, угнетающих систему гемостаз, действие

фибринолитиков направлено не на предотвращение тромбоза, а на разрушение уже сформированных тромбов. Все фибринолитики по механизму действия делятся на 2 большие группы — непосредственно ферментные препараты, которые разрушают фибрин (фибринолизин (плазмин), трипсин, химотрипсин) и активаторы плазминогена, которые ускоряют образование плазмينا.

Опыт применения фибринолитиков в микрохирургии ограничен и в основном все исследования достаточно старые, опубликованные 10 лет назад и ранее. В обзоре, опубликованном *Brouwers K. и соавт.* [30] были проанализированы 27 опубликованных исследований. Авторы пришли к выводу, что анализ не выявил убедительных доказательств того, что дополнительное применение специфических тромболитиков повышает вероятность успеха процедур по восстановлению проходимости сосудов в пересаженных лоскутах. В большинстве исследований тромболитики использовались как дополнительная опция к хирургической экстракции тромба. Также необходимо помнить, что исходя из механизма действия фибринолитиков, после их применения всегда сохраняется риск реперфузионного поражения нижележащих тканей.

Коллоидные растворы

Это гетерогенные полисахариды разного размера (10–150 кД). В большинстве стран используется гидроксиэтилкрахмал (HES) 6%. Их антитромботическая функция обусловлена следующими механизмами — усиление эндогенного фибринолиза, а также снижение адгезии тромбоцитов к vWF и активации тромбоцитов [31].

Декстраны

В отличие от АСК декстран угнетает фактор Виллебранда, фактор VII и образование фибрина и увеличивает объём циркулирующей жидкости. Однако по сравнению с АСК, применение декстрана для профилактики тромбозомболических осложнений, сопровождается большим количеством осложнений, таких как аллергические реакции, отёк лёгких, инфаркт миокарда, пневмония, нефротоксичность, без влияния на эффективность [32].

В исследовании, проведённом *Jayaprasad K. и соавт.* был выполнен ретроспективный анализ исходов 172 лоскутов. Было проведено сравнение между двумя группами пациентов (по 86 лоскутов в каждой) с использованием декстрана 40 и без него с точки зрения безопасности и эффективности. Статистически значимых различий в частоте тромботических осложнений между группами выявлено не было. Ни у одного из пациентов не развился острый респираторный дистресс-синдром и не потребовалась длительная искусственная вентиляция лёгких. Ни у одного пациента не было анафилактико-

идных реакций, связанных с применением декстрана. У тридцати восьми пациентов (43,7%) в группе А и 21 (25,6%) пациента в группе В развился послеоперационный ателектаз ($p=0,01$). У шести пациентов в группе А и у пяти пациентов в группе В — послеоперационная пневмония ($p=0,93$) [33]. Авторы пришли к выводу, что, хотя декстран 40 не привёл к каким-либо значительным неблагоприятным местным или системным осложнениям, он бесполезен в качестве послеоперационного анти-тромботического средства при реконструкции головы и шеи со свободным переносом тканей.

Ridha и соавт. в 2005 году опубликовали анализ работы пластических хирургов Великобритании, в котором было обнаружено, что 45% из них регулярно использовали декстран после микрохирургических процедур [34]. Они не обнаружили существенной разницы в показателях успеха между теми, кому назначали декстран, и теми, кому нет. Декстран в значительной степени утратил популярность из-за потенциального риска анафилаксии и отёка лёгких, а также отсутствия доказательной базы в поддержку его применения.

Оксид азота (NO)

Было показано, что расслабляющий фактор эндотелиального происхождения (EDRF), недавно идентифицированный как оксид азота (NO), играет важную роль в тонусе сосудов, агрегации тромбоцитов, нейротрансформации и иммунологическом ответе. NO ингибирует адгезию и активацию тромбоцитов. Поскольку NO является лабильной молекулой, его необходимо вводить ингаляционно или в качестве прекурсора (доноров NO). В двух исследованиях на животных [35, 36] была показана роль доноров NO (моноат спермина, L-аргинин) при местном или системном введении в свободные лоскуты. В этих же исследованиях показано, что ингибиторы NO снижали артериальную проходимость в пересаженном лоскуте на животных моделях. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить роль NO в развитии микрососудистых тромбозов. Вероятно позитивное его влияние не столь высоко, однако необходимо иметь в виду негативный эффект от применения ингибиторов NO. Нитропруссид натрия, как известно, способствует высвобождению NO. Однако гипотензивный эффект, связанный с его применением, приводит к значительному снижению кровотока в свободном лоскуте, что отрицательно сказывается на выживаемости лоскута [37].

Стимуляция простаглицлиновых рецепторов (IP)

Несмотря на то, что IP обладает многими функциями, определёнными в исследованиях на живот-

ных моделях, основная клиническая значимость IP заключается в качестве мощного сосудорасширяющего средства: стимуляторы IP используются для лечения тяжёлых и даже опасных для жизни заболеваний, связанных с патологической вазоконстрикцией (например, легочная гипертензия).

Простаглицлин PGE (1)

Простаглицлин — это природный простагландин, вырабатываемый интимой кровеносных сосудов. Это самый мощный из известных ингибиторов адгезии тромбоцитов. Эффект на тромбоциты обычно исчезает в течение 30 минут после прекращения инфузии. Поиск литературы не выявил существенных упоминаний о применении PGE (1) с точки зрения тромбопрофилактики в хирургии. Основным применением является ингаляция PGE (1) при лечении лёгочной гипертензии, эффективность и гемодинамические эффекты которой сопоставимы с ингаляционным NO.

Тем не менее, PGE (1) в настоящее время является одним из самых мощных сосудорасширяющих средств. Внутривенное введение простаглицлина PGE1 используется для снижения не только лёгочного, но и системного сосудистого тонуса. Этот нежелательный эффект может отрицательно сказаться на перфузионном давлении лоскутов при микрохирургии. Сравнение этого негативного эффекта с по-

тенциальным антитромботическим эффектом требует дополнительных исследований при свободных пересадках лоскутов.

В ходе исследований на животных *Lee KS и соавт.* [38] продемонстрировали превосходство простаглицлина над АСК, подтверждённое гистологическим анализом. Этот препарат также успешно применялся в двух клинических исследованиях (2 нг/кг/мин или 1200 нг за 2 часа).

Обсуждение / Discussion

Пересадка свободных лоскутов является ключевой процедурой в реконструктивной хирургии. Несмотря на то, что количество успешных операций со свободными лоскутами растёт, в исследованиях сообщается о тромбоэмболических осложнениях как наиболее распространённой причине несостоятельности лоскута. Тромботические явления часто провоцируются некачественным анастомозом микрососудов, сдавлением ножки, инфекцией или несоответствием донорского сосуда. В попытке улучшить приживаемость лоскута различными бригадами в разных странах мира были опробованы многие фармакологические препараты такие, как АСК, гепарин и декстран, и прочие в периоперационном периоде чтобы предотвратить образование тромбов.

Таблица. Основные лекарственные средства, которые потенциально могут использоваться для тромбопрофилактики
Table. Main drugs that can potentially be used for thromboprophylaxis

Лекарственное средство	Группа	Механизм действия	Путь введения	Доза
Ацетилсалициловая кислота	Антиагрегант	Неселективное необратимое ингибирование ЦОГ-1 и уменьшение агрегации тромбоцитов	п/о	100 мг
Декстран		Угнетает фактор Виллебранда, фактор VII, разрушает фибриновые сети и увеличивает внутрисосудистый объём	в/в	20 мл/ч в течение 120 часов
Гепарин	Прямой антикоагулянт	Усиливает активность антитромбина III, что впоследствии приводит к инаktivации тромбина и фактора Ха	в/в, п/к	Различается в зависимости от показаний, подбирается по АЧТВ
Низкомолекулярные гепарины		Механизм действия аналогичен механизму действия гепарина (см. выше), но оказывает меньшее влияние на тромбин и имеет более длительный период полувыведения	п/к	Зависит от конкретного лекарственного средства, дозировка не зависит от АЧТВ
Фондапаринукс		Синтетический ингибитор фактора Ха с механизмом действия, сходным с гепарином и низкомолекулярным гепарином	п/к	7,5 мг (пациенты с массой тела ≥ 50 , ≤ 100 кг) один раз в день

Лекарственное средство	Группа	Механизм действия	Путь введения	Доза
Варфарин	Непрямой антикоагулянт	Ингибирует витамин К зависимую эпноксидредуктазу в печени, что впоследствии снижает выработку витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (II, V, VII и X) и антикоагулянтов (белков C и S)	п/о	Различные — в зависимости от МНО и показаний
Апиксабан Ривароксабан Эдоксабан	Прямые ингибиторы Ха фактора	Прямой и обратимый ингибитор фактора Ха в системном кровотоке	п/о	Различные — в зависимости от конкретного используемого ПОАК
Бивалирудин Дабигатран	Прямые ингибиторы тромбина	Прямое ингибирование тромбина в системном кровотоке		Различается в зависимости от показаний
Стрептокиназа Урокиназа Активаторы плазмина	Фибринолитики	Прямое разрушение фибрина в сформированном тромбе	в/в, п/к	Различается в зависимости от показаний

Примечания: ЦОГ — циклооксигеназа; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; п/о — перорально; в/в — внутривенно; п/к — подкожно.

Notes: COX — cyclooxygenase; APTT — activated partial thromboplastin time; INR — international normalized ratio; p/o — orally; i/v — intravenously; s/c — subcutaneously.

Однако существует ограниченное количество клинических исследований, подтверждающих их использование в качестве профилактических агентов при пересадке свободных лоскутов, и в настоящее время нет единого мнения относительно идеального режима. Нет данных, однозначно подтверждающих использование какого-либо лекарственного средства в качестве периоперационной профилактики.

Современные методы антикоагуляции в микро-сосудистой хирургии, как было установлено, не отличаются друг от друга по эффективности и профилю нежелательных эффектов. В частности, результаты испытаний АСК, гепарина и декстрана на животных значительно различались по сравнению с проспективными и ретроспективными клиническими исследованиями на людях.

Закключение / Conclusion

Нет клинических данных, высокого уровня доказательности подтверждающих успех рутинного применения лекарственных средств, угнетающих тромбообразование в периоперационном периоде, и, с другой стороны, они могут увеличить риск об-

разования гематомы, что в свою очередь может также негативно сказываться на лоскуте.

Лекарственные средства опосредовано влияющие на процесс тромбообразования также не имеют достаточной доказательной базы, чтобы рутинно рекомендовать их применение в клинической практике. Ввиду специфики проблемы, проведение контролируемых рандомизированных клинических исследований затруднено и существует явная нехватка исследований реальной клинической практики, в которых изучалось бы использование различных схем тромбопрофилактики в микрохирургии с использованием свободного лоскута.

К дизайну такого исследования учитывая нынешнюю низкую частоту тромбозов лоскутов должны предъявляться строгие требования. Это должны быть исследования достаточной мощности, с продуманным дизайном, включёнными пациентами с похожей патологией или механизмом травмы и сходными операциями выполненными достаточно квалифицированными бригадами. Вероятно, такими исследованиями смогут стать исследования реальной клинической практики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Золотухина И. Ю. — литературный поиск, написание текста, оформление статьи; Касимова А. Р. — написание текста, редактирование, оформление статьи; Потапов А. Н. — написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотухина Инна Юрьевна — врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 13 ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: zolotuhinai@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6278-7783

РИНЦ SPIN-код: 5967–7136

Касимова Алина Рашидовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; врач — клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

РИНЦ SPIN-код: 3131–4385

Потапов Александр Николаевич — ординатор ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: alex-p278@rambler.ru

ORCID ID: 0009-0000-4681-8199

РИНЦ SPIN-код: 5530–4932

Литература/References

1. López-Arcas JM, Arias J, Del Castillo JL, Burgueño M, Navarro I, Morán MJ, Chamorro M, Martorell V. The fibula osteomyocutaneous flap for mandible reconstruction: a 15-year experience. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Oct;68(10):2377–84. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.027.
2. Futran ND, Stack BC Jr. Single versus dual venous drainage of the radial forearm free flap. *Am J Otolaryngol.* 1996 Mar-Apr;17(2):112–7. doi: 10.1016/s0196-0709(96)90006-x.
3. Tran NV, Buchel EW, Convery PA. Microvascular complications of DIEP flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Apr 15;119(5):1397–1405. doi: 10.1097/01.prs.0000256045.71765.96.
4. Khouri RK, Cooley BC, Kunselman AR, Landis JR, Yeramian P, Ingram D, Natarajan N,

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

Zolotukhina IU — text writing, article design; Kasimova AR — text writing, editing, article design; Potapov AN — text writing.

ABOUT THE AUTHORS

Inna U. Zolotukhina — orthopedic surgeon of the traumatological and orthopedic department No. 13 Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: zolotuhinai@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6278-7783

RSCI SPIN-code: 5967–7136

Alina R. Kasimova — Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

RSCI SPIN-code: 3131–4385

Alexander N. Potapov — Resident of the Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: alex-p278@rambler.ru

ORCID ID: 0009-0000-4681-8199

RSCI SPIN-code: 5530–4932

Benes CO, Wallemark C. A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Sep;102(3):711–21. doi: 10.1097/00006534-199809030-00015.

5. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2003 Jun 15;110(5-6):255–8. doi: 10.1016/s0049-3848(03)00379-7.
6. Peter FW, Franken RJ, Wang WZ, Anderson GL, Schuschke DA, O'Shaughnessy MM, Banis JC, Steinau HU, Barker JH. Effect of low dose aspirin on thrombus formation at arterial and venous microanastomoses and on the tissue microcirculation. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Apr;99(4):1112–21. doi: 10.1097/00006534-199704000-00030.
7. Cooley BC, Ruas EJ, Wilgis EF. Scanning electron microscopy of crush/avulsion arterial trau-

- ma:effect of heparin and aspirin administration. *Microsurgery*. 1987;8(1):11-6. doi: 10.1002/micr.1920080105.
8. Buckley RC, Davidson SF, Das SK. The role of various antithrombotic agents in microvascular surgery. *Br J Plast Surg*. 1994 Jan;47(1):20-3. doi: 10.1016/0007-1226(94)90112-0.
 9. Basile AP, Fiala TG, Yaremchuk MJ, May JW Jr. The antithrombotic effects of ticlopidine and aspirin in a microvascular thrombogenic model. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1995 Jun;95(7):1258-1264. DOI: 10.1097/00006534-199506000-00018.
 10. Lighthall JG, Cain R, Ghanem TA, Wax MK. Effect of postoperative aspirin on outcomes in microvascular free tissue transfer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Jan;148(1):40-6. doi: 10.1177/0194599812463320.
 11. Khan SA, Tayeb RK. Postoperative outcomes of aspirin in microvascular free tissue transfer surgery-A systematic review and meta-analysis. *JPRAS Open*. 2023 Nov 10;39:49-59. doi: 10.1016/j.jpra.2023.11.003.
 12. Björk I, Lindahl U. Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Mol Cell Biochem*. 1982 Oct 29;48(3):161-82. doi: 10.1007/BF00421226.
 13. Xipoleas G, Levine E, Silver L, Koch RM, Taub PJ. A survey of microvascular protocols for lower-extremity free tissue transfer I: perioperative anticoagulation. *Ann Plast Surg*. 2007 Sep;59(3):311-5. doi: 10.1097/SAP.0b013e31802fc217.
 14. Tangphao O, Chalon S, Moreno HJ Jr, Abiose AK, Blaschke TF, Hoffman BB. Heparin-induced vasodilation in human hand veins. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Sep;66(3):232-8. doi: 10.1016/S0009-9236(99)70030-5.
 15. Pugh CM, Dennis RH 2nd, Massac EA. Evaluation of intraoperative anticoagulants in microvascular free-flap surgery. *J Natl Med Assoc*. 1996 Oct;88(10):655-7.
 16. Segna E, Bolzoni AR, Baserga C, Baj A. Free flap loss caused by heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis (HITT): a case report and literature review. *ACTA OTORHINOLARYNGOLOGICA ITALICA*. 2016;36:527-533; doi: 10.14639/0392-100X-1188
 17. Hudson DA, Engelbrecht G, Duminy FJ. Another method to prevent venous thrombosis in microsurgery: an in situ venous catheter. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Mar;105(3):999-1003. doi: 10.1097/00006534-200003000-00024.
 18. Savoie FH, Cooley BC, Gould JS. Evaluation of the effect of pharmacologic agents on crush-avulsion arterial injuries: a scanning electron microscopy study. *Microsurgery*. 1991;12(4):292-300. doi: 10.1002/micr.1920120413.
 19. Kroll SS, Miller MJ, Reece GP, Baldwin BJ, Robb GL, Bengtson BP, Phillips MD, Kim D, Schusterman MA. Anticoagulants and hematomas in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1995 Sep;96(3):643-7. doi: 10.1097/00006534-199509000-00017.
 20. Liao EC, Taghinia AH, Nguyen LP, Yueh JH, May JW Jr, Orgill DP. Incidence of hematoma complication with heparin venous thrombosis prophylaxis after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Apr;121(4):1101-1107. doi: 10.1097/01.prs.0000302454.43201.83.
 21. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl):64S-94S. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.64s.
 22. Yousef MA, Dionigi P. Experimental Thromboprophylaxis with Low Molecular Weight Heparin After Microsurgical Revascularization. *J Hand Microsurg*. 2015 Dec;7(2):256-60. doi: 10.1007/s12593-015-0196-0.
 23. Murthy P, Riesberg MV, Hart S, Bustillo A, Duque CS, Said S, Civantos FJ. Efficacy of perioperative thromboprophylactic agents in the maintenance of anastomotic patency and survival of rat microvascular free groin flaps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Sep;129(3):176-82. doi: 10.1016/S0194-5998(03)00603-X.
 24. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019; 163:41-53. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.004.
 25. PubChem, «Fondaparinux». Просмотрено: 27 января 2025 г. [Онлайн]. Доступно на: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282448>.
 26. Mehdizade T, Kelahmetoglu O, Gurkan V, Çetin G, Guneren E. Early Suspicion of Heparin-Induced Thrombocytopenia for Successful Free Flap Salvage: Reports of Two Cases. *J Hand Microsurg*. 2021 Jul;13(3):178-180. doi: 10.1055/s-0040-1713692.
 27. Linkins LA. Heparin induced thrombocytopenia. *BMJ*. 2015 Jan 8;350:g7566. doi: 10.1136/bmj.g7566.
 28. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor--compared with other anticoagulants. *Thromb Res*. 2011 Jun;127(6):497-504. doi: 10.1016/j.thromres.2010.09.008.
 29. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American

- College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S. doi: 10.1378/chest.08-0670.
30. Brouwers K, Kruit AS, Hummelink S, Ulrich DJO. Management of free flap salvage using thrombolytic drugs: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 Oct;73(10):1806-1814. doi: 10.1016/j.bjps.2020.05.057.
31. Conrad MH, Adams WP Jr. Pharmacologic optimization of microsurgery in the new millennium. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Dec;108(7):2088-96; quiz 2097. doi: 10.1097/00006534-200112000-00041.
32. Disa JJ, Polvora VP, Pusic AL, Singh B, Cordeiro PG. Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Nov;112(6):1534-9. doi: 10.1097/01.PRS.0000083378.58757.54.
33. Jayaprasad K, Mathew J, Thankappan K, Sharma M, Duraisamy S, Rajan S, Paul J, Iyer S. Safety and efficacy of low molecular weight dextran (dextran 40) in head and neck free flap reconstruction. *J Reconstr Microsurg*. 2013 Sep;29(7):443-8. doi: 10.1055/s-0033-1343950.
34. Ridha H, Jallali N, Butler PE. The use of dextran post free tissue transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(9):951-4. doi: 10.1016/j.bjps.2005.12.031.
35. Chiang S, Azizzadeh B, Buga G, Ignarro L, Calcaterra T, Blackwell K. Local administration of nitric oxide donor significantly impacts microvascular thrombosis. *Laryngoscope*. 2003 Mar;113(3):406-9. doi: 10.1097/00005537-200303000-00003.
36. Azizzadeh B, Buga GM, Berke GS, Larian B, Ignarro LJ, Blackwell KE. Inhibitors of nitric oxide promote microvascular thrombosis. *Arch Facial Plast Surg*. 2003 Jan-Feb;5(1):31-5. doi: 10.1001/archfaci.5.1.31.
37. Banic A, Krejci V, Erni D, Wheatley AM, Sigurdson GH. Effects of sodium nitroprusside and phenylephrine on blood flow in free musculocutaneous flaps during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1999 Jan;90(1):147-55. doi: 10.1097/00000542-199901000-00020.
38. Lee KS, Suh JD, Han SB, Yoo JC, Lee SJ, Cho SJ. The effect of aspirin and prostaglandin E(1) on the patency of microvascular anastomosis in the rats. *Hand Surg*. 2001 Dec;6(2):177-85. doi: 10.1142/s0218810401000643.



Аспекты фармацевтической помощи пациентам специализированных неврологических клиник с цефалгиями

Решетько О. В., Гришин А. И., Парсамян Р. Р., Рахманова Е. А.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Выявление особенностей фармацевтической помощи (ФП) для пациентов специализированных неврологических клиник с головными болями (ГБ).

Материалы и методы. Сплошное анкетирование пациентов клиники с помощью валидированного опросника с интегрированным тестом ID-Migraine с августа по октябрь 2023 года включительно, статистическая обработка результатов. В ходе исследования изучались аспекты эпидемиологии ГБ, использования лекарственных препаратов и взаимодействия с фармацевтическим работником. При статистической обработке использовались методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы. Изначально установленный уровень статистической значимости принимался не менее 95% при $p < 0,05$.

Результаты. Исследование проводилось до получения 100 заполненных анкет. Выявлена высокая обращаемость в клинику женщин (84,0%), преимущественно старше 40 лет (68,1%, $n=94$), средний возраст пациентов составил $49,4 \pm 1,5$ года. О мигрени как о причине ГБ заявили 21,0% пациентов, 38,9% пациентов утвердительно ответили на два и более вопроса теста ID-Migraine ($n=98$), что может свидетельствовать о наличии у них мигрени. Среди пациентов широко распространено самолечение (78,0%), 71,0% считает, что необходимость обращения к врачу возникает только в случае длительной ГБ, которая не проходит при использовании анальгетиков. 63,0% считают аптеку специализированной организацией, а фармацевтических работников — высококвалифицированными специалистами, которые могут качественно проконсультировать посетителей по препаратам, симптомам, но не должны ставить диагнозы и заменять врача (100,0%). Также большинство (72,0%) считает, что фармацевтический работник не должен, исходя из симптомов, уметь диагностировать тип ГБ и рекомендовать в соответствии с этим препараты. Среди наиболее важных факторов, влияющих на выбор препарата, пациенты клиники отметили (3-балльная шкала) доказанную эффективность и безопасность препарата ($2,45 \pm 0,09$) а также назначение врача ($2,45 \pm 0,09$). Это говорит о высокой приверженности и доверии пациентов клиники к врачу. По результатам анкетирования было выявлено три «портрета» пациентов, основа разделения — принципиально разное отношение к фармацевтам, аптекам и врачам: нейтральные (лояльные по отношению к аптекам и фармацевтам), высоко-лояльные (по отношению к аптекам и фармацевтам), лояльные к врачу.

Заключение. Пациенты клиники представлены разными подгруппами с особыми характеристиками, потребностями, предпочтениями, и, соответственно, разной стратегией ФП. Это подчеркивает необходимость индивидуального подхода к общению фармацевтического работника с каждым пациентом, учитывая специфику их запросов и ожиданий.

Ключевые слова: головная боль; цефалгия; фармацевтическая помощь; фармацевтический работник; аптека; врач; мигрень; анальгетики; клиника; пациенты

Для цитирования: Решетько О. В., Гришин А. И., Парсамян Р. Р., Рахманова Е. А. Аспекты фармацевтической помощи пациентам специализированных неврологических клиник с цефалгиями. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(1):25-40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-066>. EDN: XKRMFU.

Поступила: 28.01.2025. **В доработанном виде:** 01.03.2025. **Принята к печати:** 15.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Aspects of pharmaceutical care for patients with cephalgia in specialized neurology clinics

Olga V. Reshetko, Anton I. Grishin, Ruzanna R. Parsamyan, Ekaterina A. Rakhmanova

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

Abstract

Objective. To determine the characteristics of pharmaceutical care for patients with headache in specialized neurology clinics.

Materials and methods. Questionnaire survey of clinic patients with the integrated ID–Migraine test using a validated questionnaire (from August to October 2023 inclusive) by a continuous sampling method, statistical processing of the results. Descriptive statistics and parametric and nonparametric methods were used in the statistical processing. The initially established level of statistical significance was considered to be at least 95 % at $p < 0.05$.

Results. The study was conducted until 100 completed questionnaires were received. There was a high prevalence of women (84.0%), mostly older than 40 years (68.1%, $n=94$), and the average age of patients was 49.4 ± 1.5 years. Migraine as a cause of headache was stated by 21.0% of patients, and 38.9% of patients answered positively to two or more questions of the ID–Migraine test ($n=98$), which may indicate the presence of migraine. Self-medication is widespread among patients (78.0%), with 71.0% considering it necessary to consult a physician only in case of prolonged headache that does not go away with analgesics. 63.0% consider pharmacy as a specialized organization and pharmacists as highly qualified specialists who can qualitatively advise customers on drugs and symptoms, but should not diagnose and should not replace a physician (100.0%). Also, the majority (72.0%) believe that no pharmacist should be able to diagnose the type of headache based on symptoms and recommend drugs accordingly. Among the most important factors (on a 3-point scale) influencing drug choice, clinic patients mentioned proven efficacy and safety (2.45 ± 0.09), and prescribing physician (2.45 ± 0.09). This indicates high compliance and trust of the clinic patients in the physician. The results of the questionnaire revealed three «profiles» of patients, the basis of which being fundamentally different attitudes toward pharmacists, pharmacies and physicians: neutral (loyal to pharmacies and pharmacists), highly loyal (to pharmacies and pharmacists), and loyal to the physician.

Conclusion. Patients in clinics may be represented by different subgroups with specific characteristics, needs, preferences, and, accordingly, different strategies of pharmaceutical care. This highlights the need for an individualized approach to communication between the pharmacists and each patient, considering the specificity of their needs and expectations.

Keywords: headache; pharmaceutical care; cephalgia; pharmacist; pharmacy; physician; migraine; analgesics; clinic; patients

For citation: Reshetko OV, Grishin AI, Parsamyan RR, Rakhmanova EA. Aspects of pharmaceutical care for patients with cephalgia in specialized neurology clinics. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(1):25-40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-066>. EDN: XKRMFU.

Received: 28.01.2025. **Revision received:** 01.03.2025. **Accepted:** 15.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Головная боль (ГБ) — одна из самых частых жалоб среди пациентов общей врачебной практики [1]. Пациенты, страдающие периодическими ГБ, не всегда обращаются к врачу и ищут пути лечения самостоятельно [1]. В ранее проведенном исследовании в Российской Федерации среди 2110 лиц с ГБ различных социальных групп, уровень обращаемости к врачу по данному поводу составил всего 23%.

Как правило, пациенты, которые обращаются за медицинской помощью с проблемой ГБ, ранее использовали какие-то препараты для её облегчения самостоятельно и/или получали рекомендации фармацевтов [2]. Гораздо меньшее число пациентов обращается к врачу сразу при возникновении проблемы.

Существующие определения термина фармацевтическая помощь (ФП) рассматривают её, главным образом, как особое взаимодействие между врачом, пациентом и фармацевтическим работником (ФР) [3, 4]. ФП в России преимущественно заключается в этапе посещения пациентом аптечной организации. В случае, если пациент был у врача, целесообразно также рассматривать взаимодействие врач-пациент, а также врач-фармацевтический работник. Взаимодействие врача и ФР заключается в понимании последним информации, переданной пациенту врачом в виде назначения/рецепта и устных разъяснений, а также обратной связи от фармацевтического ра-

ботника (при необходимости). Результат взаимодействия фармацевта и пациента будет также определяться качеством этой информации [5].

Подходы к ФП для пациентов, которые были на приёме у врача и уже после этого посещают аптеку, могут значительно отличаться от подходов к ФП для людей, которые к врачу не обращались. Кроме того, различаются и сами ожидания пациентов относительно ФП.

Цель / Objective

Целью исследования явилось выявление особенностей ФП для пациентов с ГБ, обратившихся в специализированную клинику по лечению данной патологии.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн исследования был основан на анонимном добровольном анкетировании пациентов специализированной клиники, обратившихся к врачу с жалобами на ГБ. Критерии включения — возраст старше 18 лет, а также обращение в клинику с жалобами на ГБ. Анкетирование проводилось в период с 01 августа по 30 октября 2023 года.

Предварительно была разработана специальная авторская анкета. Анкеты для пациентов клиники распространялись исключительно в бумажном

виде. Первый блок анкеты содержал вопросы, связанные с социально-демографическими характеристиками человека, а также с некоторыми аспектами эпидемиологии ГБ. Для выявления предполагаемой мигрени в первый блок анкеты был добавлен тест ID-Migraine, представляющий собой метод скрининговой диагностики мигрени, позволяющий предположить мигрень у пациента при положительном ответе на два из трёх вопросов.

Второй блок (основной) содержал вопросы, связанные с использованием обезболивающих и иных средств для терапии ГБ; а также вопросы, связанные с взаимодействием с фармацевтическим работником.

Анкета была валидирована, валидность предварительно оценивалась на группе пациентов в т.ч. методом тест-ретест; была подтверждена надёжность опросника; содержательная и конструктивная валидность были подтверждены экспертной оценкой.

Анкетирование проводилось до 100 корректно заполненных анкет, поскольку такой объём обеспечивает допустимое значение ошибки выборки. Не все вопросы анкеты являлись обязательными.

Для обработки всех полученных данных использовались программы Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных переменных были рассчитаны средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (σ) и стандартные ошибки среднего (m), результаты представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различия между средними значениями определялась с помощью t -критерия ($p=0,05$). Для сравнения относительных частот в двух выборках использовался z -тест.

Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Пирсона (хи-квадрат).

Изначально установленный уровень статистической значимости принимался не менее 95% при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Социально-демографические характеристики и распространённость ГБ.

84,0% пациентов составили женщины, 16,0% — мужчины.

Возраст опрашиваемых составил от 19 до 79 лет ($n=94$), медиана — 49 лет. Шесть пациентов ($n=6$) предпочли не сообщать свой возраст. Средний возраст $49,4 \pm 1,5$ года ($n=94$). Распределение пациентов по возрасту отражено в таблице 1.

Большинство пациентов (57,0%) имело высшее образование (или несколько высших/высшее и среднее профессиональное), 30,0% — среднее профессиональное. 10,0% заявили только о среднем образовании и 10,0% больных получали высшее образование на момент опроса.

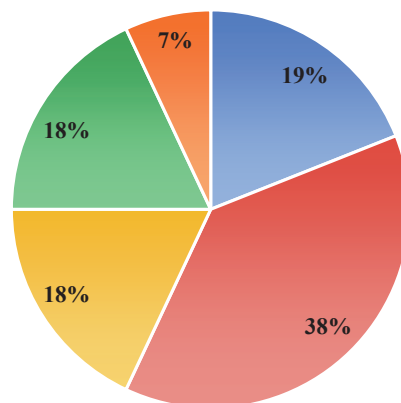
Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту ($n=94$)
Table 1. Distribution of patients by age ($n=94$)

Возрастной диапазон	Пациентов, чел.
19–30	9
31–40	21
41–50	22
51–60	17
Старше 60	25

Более половины пациентов (63,0%) указали семейное положение как «женат, замужем или незарегистрированный брак», оставшаяся часть (37,0%) — «холост / не замужем / разведен (а) / вдова/вдовец».

61,0% больных отнесли себя к работающему населению, 28,0% — пенсионеры, 7,0% — безработные, оставшаяся часть — студенты (4,0%).

Среднемесячный доход на одного члена семьи ($n=92$) у большинства респондентов (41,3%) составил от 10 до 25 тыс. руб., 31,5% — от 25 до 40 тыс., 14,1% — от 40 до 60 тыс. Оставшиеся респонденты заявили о доходах ниже 10 тыс. руб. (4,3%), либо выше 60 тыс. руб. (8,7%). Восемь пациентов ($n=8$) предпочли не сообщать об уровне доходов.



- регулярно (чаще, чем раз в неделю)
- несколько раз в месяц
- один раз в месяц или реже
- крайне редко (несколько раз в год)

Рис. 1. Распределение пациентов по частоте возникновения головной боли ($n=100$)

Fig. 1. Distribution of patients by frequency of headache ($n=100$)

Пациентам был задан вопрос: беспокоят ли их головные боли, и если да, то как часто ($n=100$, рис. 1). Подавляющее большинство пациентов (75,0%) испытывают ГБ один раз в месяц или чаще.

О регулярной ГБ (несколько раз в неделю) заявили 19,0% пациентов, о частой головной боли (несколько раз в месяц и чаще) — 38,0%, о головной боли приблизительно один раз в месяц — 18,0%. Также 18,0% заявили о головной боли несколько раз в год, меньшинство (7,0%) заявило о крайне редкой ГБ.

Регулярную и частую ГБ достоверно чаще испытывали пациенты с высшим образованием, нежели пациенты со средним профессиональным образованием или со средним общим ($\chi^2 = 19,267$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 13,277$; $p < 0,001$). Связи между частотой ГБ и семейным статусом, а также занятостью, не выявлено.

Наиболее частой вероятной причиной ГБ, названной пациентами, стали стресс, переутомление и нарушение режима сна/бодрствования (указан как вероятная причина 60,0% пациентов, табл. 2). Пятая часть пациентов (21,0%) указала мигрень. Иные причины (невралгии, поражения сосудов, простуда, травмы) назывались реже, 5,0% пациентов затруднились ответить.

Таблица 2. Распределение пациентов по возможным причинам головной боли (n=100)
Table 2. Distribution of patients by possible causes of headache (n=100)

Причина головной боли	Частота, %
Стресс, переутомление, нарушение режима	60,0
Мигрень	21,0
Невралгии	14,0
Поражения сосудов головного мозга	12,0
Простуда, ОРВИ	10,0
Последствия коронавируса	8,0
Головная боль после травмы головы/шеи	5,0
Затрудняюсь ответить	5,0
Другие причины	5,0
Диагностированное заболевание	4,0
Головная боль на фоне приёма других препаратов	3,0
Отравления	1,0

Стресс, переутомление и нарушение режима в качестве основной возможной причины ГБ чаще отмечали работающие люди ($\chi^2 = 7,849$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 6,635$; $p = 0,006$), а также пациенты до 40 лет ($\chi^2 = 7,505$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 6,635$; $p = 0,007$).

Скрининговый тест ID-Migraine был также встроен в анкету и состоял из трёх закрытых вопросов:

Если пациент испытывал ГБ в течение последних трёх месяцев, то:

- Чувствовал ли он тошноту или недомогание?
- Раздражал ли его свет?
- Мешала ли головная боль ему работать или заниматься другими делами в течение дня и более?

На вопрос ответили 98 пациентов. Вопрос мог быть пропущен, если пациент не испытывал ГБ в течение последних трёх месяцев.

38,9% пациентов ответили утвердительно на два и более вопроса, что может свидетельствовать об очень высокой вероятности мигрени, 39,7% ответили утвердительно на один из вопросов, а 21,4% на все вопросы ответили отрицательно. Однако, отрицательные ответы полностью не исключают мигрень.

Чаще всего пациенты утвердительно отвечали на вопрос, касающийся нарушения работоспособности из-за мигрени (70,4% утвердительных ответов), а также касающийся возникновения тошноты и недомогания (42,9%). Меньшая часть пациентов ответили утвердительно на вопрос, касающийся раздражения на свет (19,4%).

Вероятная мигрень, согласно тесту, достоверно чаще встречается у пациентов старше 40 лет ($\chi^2 = 4,222$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 3,841$; $p = 0,040$).

Аспекты самолечения, потребление лекарств.

Подавляющее большинство (78,0%) пациентов ответили, что принимали препараты в целях самостоятельного облегчения головной боли; 17,0% утверждают, что принимали исключительно после консультаций и/или рекомендаций в аптеке или после обращения к врачу. 5,0% пациентов затруднились ответить. Частота самолечения не связана с образованием, возрастом и частотой ГБ.

Лишь 65,0% пациентов смогли назвать препараты, которые они когда-либо принимали. Было названо 39 торговых наименований (ТН), на их основании было выявлено 29 международных непатентованных (МНН). Если пациент упоминал, например, суматриптан, то было зачтено 1 МНН суматриптан и 1 ТН суматриптан. В среднем пациенты ($n=65$) называли по $2,09 \pm 0,18$ ТН, которым соответствовало $1,97 \pm 0,15$ МНН. Значимых различий между средним числом называемых ТН и МНН не было, в среднем на 1 МНН соответствовало $1,04 \pm 0,02$ ТН. Максимально один пациент мог назвать 8 ТН, но минимум и чаще всего — одно.

Наиболее часто называемыми МНН (исходя из названных ТН, рис. 2) были ибупрофен (32,3%), метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид (29,2%), дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенирамин (26,2%), а также ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (24,6%) и метамизол натрия (15,4%).

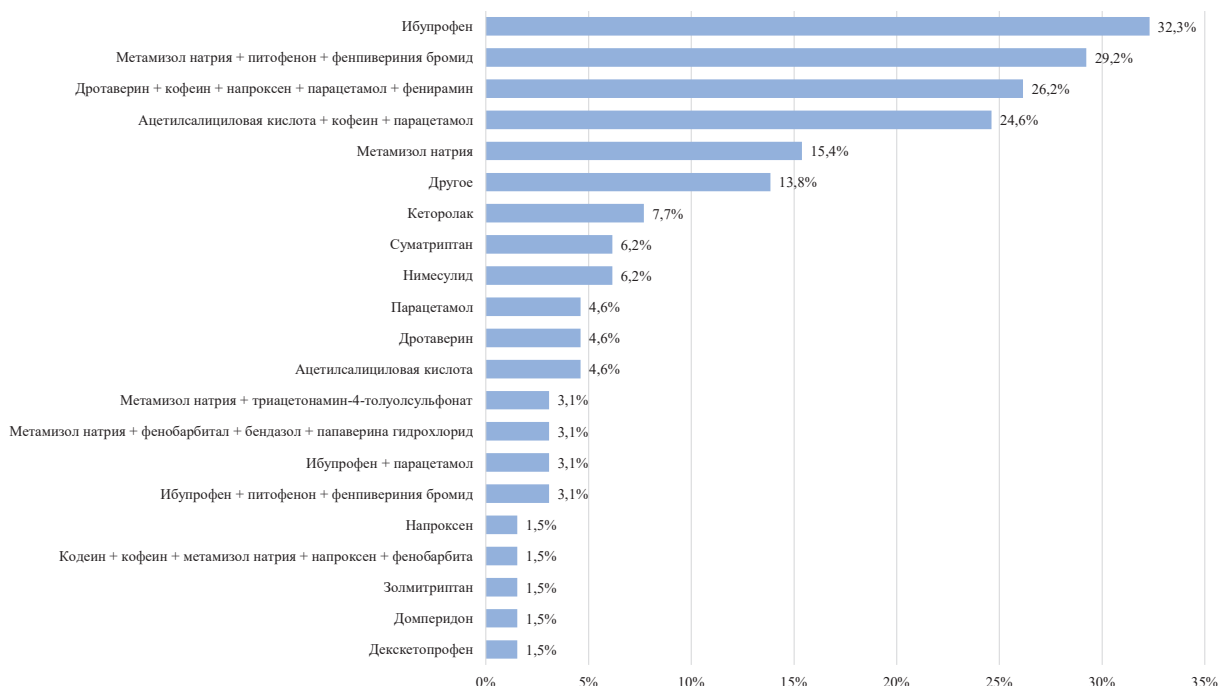


Рис. 2. Наиболее часто упоминаемые препараты, которые использовали пациенты (МНН, n=65)

Fig. 2. The most frequently mentioned drugs used by patients (INN, n=65)

Таблица 3. Топ-5 наиболее часто называемых пациентами ТН и МНН (n=65)
Table 3. Top 5 most frequently named TN and INN by patients (n=65)

	МНН, %	ТН, %
1	МНН ибупрофен (32,3%)	ТН Пенталгин (Дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенирамин) (24,6%)
2	МНН метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид (29,2%)	ТН Цитрамон (Ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол) (24,6%)
3	МНН дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенирамин (26,2%)	ТН Нурофен (Ибупрофен) (16,9%)
4	МНН ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (24,6%)	ТН Спазган (Метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид) (13,8%)
5	МНН метамизол натрия (15,4%)	ТН Спазмалгон (Метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид) (12,3%)

Другие наименования назывались реже, среди других (13,8%) упоминались однократно названные ацетазоламид, кетопрофен, диклофенак, папаверин, ацеклофенак, парацетамол + кофеин и некоторые другие.

Наиболее часто пациенты называли ТН Цитрамон (24,6%), ТН Пенталгин (24,6%), ТН Нурофен (16,9%), а также ТН Спазган (13,8%) и ТН Спазмалгон (12,3%). Многие ТН упоминались по одному или по два раза (рис. 3).

Пятёрка наиболее часто упоминаемых МНН и ТН частично совпадает по содержанию, но отличается по распределению рангов (табл. 3). Несмотря на то, что МНН метамизол натрия было выявлено

но как наиболее часто упоминаемое (на основании ТН), в наиболее часто упомянутых ТН (топ-5) нет ни одного ТН с МНН метамизол натрия.

Наибольшие затраты на препараты от головной боли (свыше 5000 руб. в месяц) характерны для меньшего числа пациентов (3,0%, табл. 4), высокие затраты (2000–5000 руб.) характерны для десятой части пациентов (12,0%). Треть пациентов (30,0%) тратит на препараты 150–500 руб. в месяц, треть — 500–2000 руб. (28,0%). Менее 150 руб. тратит 19,0% пациентов. Меньшая часть затруднилась ответить (7,0%), один пациент ответил, что потратит, сколько потребуется. Траты на препараты не зависят от уровня дохода.

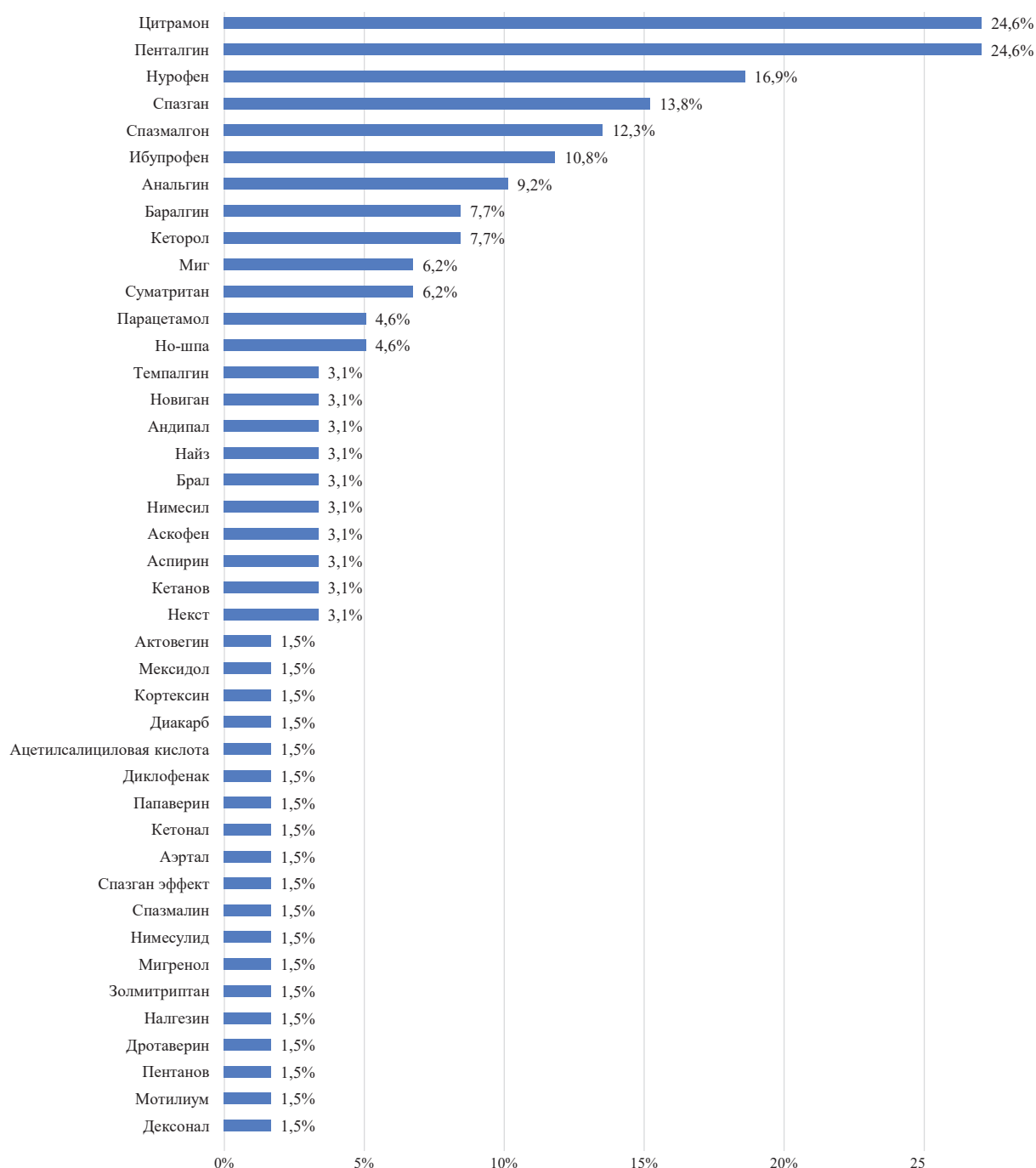


Рис. 3. Наиболее часто упоминаемые препараты, которые использовали пациенты (ТН, n=65)
Fig. 3. The most frequently mentioned drugs used by patients (TN, n=65)

Пациенты (n=100) в большей степени предпочитают препараты зарубежного производства (33,0%), нежели отечественного (13,0%). При этом для четверти пациентов (25,0%) это не будет иметь значения или они не обратят внимания на это, а для трети (29,0%) важнейшим фактором выбора в данном случае будет цена.

Аналогично для 27,0% пациентов цена важна в случае выбора между оригинальным и воспроизведённым препаратом. 41,0% предпочитают ори-

гинальный продукт, а 8,0% — воспроизведённый. Также, как и в случае с предпочтением производителя, около четверти (24,0%) не придают значения тому, оригинальный препарат или воспроизведённый, или не обращают на это внимания.

По 3-балльной шкале пациентам было предложено оценить, какие факторы наиболее значимы для них при выборе препарата для облегчения ГБ (3 балла — максимальная значимость). 6 пациентов (n=6) предпочли не отвечать на данный во-

прос. Наибольшую значимыми факторами стали доказанная эффективность и безопасность, а также назначение врача ($2,45 \pm 0,09$; табл. 5). Средняя оценка данных факторов достоверно отличалась от факторов средней значимости (t-критерий, $p < 0,05$). Факторами средней значимости стали на-

личие нежелательных эффектов и противопоказаний ($2,09 \pm 0,10$), цена ($1,88 \pm 0,09$), а также удобство применения ($1,86 \pm 0,09$). Другие факторы (реклама, лекарственная форма, рекомендация фармацевта и прочее) оказались менее значимыми или незначимыми.

Таблица 4. Распределение пациентов по затратам на препараты для облегчения головных болей (n=100)
Table 4. Distribution of patients by costs for headache relief medications (n=100)

Затраты	Число пациентов, %
До 150 руб. или вообще нет затрат	19,0
150–500 руб.	30,0
500–2000 руб.	28,0
2000–5000 руб.	12,0
Свыше 5000 руб.	3,0
Затрудняюсь ответить	7,0
Другое	1,0

Таблица 5. Факторы, влияющие на покупку пациентом препарата для облегчения головной боли (n=94)
Table 5. Factors influencing patient purchase of headache relief medication (n=94)

Группа факторов / Фактор	Оценка	Ранг
Значимые факторы	Доказанная эффективность и безопасность	$2,45 \pm 0,09$ 1
	Назначение врача	$2,45 \pm 0,09$ 1
Факторы средней значимости	Наличие нежелательных эффектов и противопоказаний	$2,09 \pm 0,10$ 2
	Цена	$1,88 \pm 0,09$ 3
	Удобство применения	$1,86 \pm 0,09$ 4
Менее значимые факторы	Производитель	$1,63 \pm 0,08$ 5
	Лекарственная форма	$1,49 \pm 0,07$ 6
	Рекомендация фармацевта	$1,46 \pm 0,08$ 7
	Рекомендация друзей, знакомых	$1,40 \pm 0,07$ 8
Незначимые факторы	Упоминание в рекламе	$1,13 \pm 0,04$ 9
	Совет посетителя в аптеке	$1,11 \pm 0,04$ 10
	Иное	$1,06 \pm 0,04$ 11



Рис. 4. Разделы инструкции, отмечаемые пациентами (n=100)

Fig. 4. Sections of the instructions noted by patients (n=100)

Рекомендацию фармацевта достоверно выше оценивали пациенты, которые считают, что ФР должен консультировать по некоторым или по всем видам ГБ (t -критерий = $-4,17$; $p < 0,05$), а также пациенты, считающие, что ФР должен уметь диагностировать ГБ и в соответствии с этим рекомендовать препараты (t -критерий = $3,74$; $p < 0,05$). Эти же пациенты достоверно ниже отмечали рекомендацию врача (t -критерий = $1,97$; $p < 0,05$).

В качестве разделов инструкции, на которые пациенты чаще всего обращают внимание (рис. 4), отмечался раздел показания ($70,0\%$), противопоказания ($67,0\%$), нежелательные действия ($51,0\%$), режим дозирования и способ применения ($47,0\%$). Другие разделы (лекарственное взаимодействие, состав, условия хранения, меры предосторожности) отмечались реже. Гораздо реже отмечались сведения о производителе ($8,0\%$), применение у определенных категорий пациентов ($10,0\%$), симптомы передозировки ($12,0\%$).

Взаимодействие с фармацевтом и с врачом

Пациентам был задан вопрос, требует ли, по их мнению, головная боль обращения к врачу ($n=100$). Подавляющее большинство пациентов ($71,0\%$) считает, что к врачу следует обращаться при длительной ГБ, которая не прекращается и после приема анальгетиков. $15,0\%$ пациентов считают, что любая ГБ требует обращения к врачу. $9,0\%$ отметили достаточность консультации фармацевтического работника при ГБ, меньшая часть ($5,0\%$) — возможность самостоятельно уточнить информацию в интернете или у родственников, знакомых, друзей.

Большая часть пациентов ($63,0\%$) считает аптеку специализированной организацией, а фармацевтических работников — высококвалифицированными специалистами, которые могут качественно проконсультировать посетителей по препаратам, симптомам, но не должны ставить диагнозы и заменять врача ($n=100$). Около четверти пациентов ($26,0\%$) имеют прямо противоположное отношение: аптека — разновидность магазина, фармацевтические работники — обычные продавцы. Меньшая часть ($12,0\%$) приближает аптечную организацию и ФР ближе к медицинской организации и врачам: аптека — специализированная организация, фармацевтические работники, помимо консультаций по препаратам, должны не хуже врача назначить лечение и/или поставить диагноз.

Также большинство пациентов ($72,0\%$) считает, что фармацевтический работник не должен, исходя из симптомов, уметь диагностировать тип ГБ и рекомендовать в соответствии с этим препараты. Оставшаяся часть ($28,0\%$) имеет прямо противоположное мнение. Пациенты, считающие аптеку специализированной организацией, достоверно чаще отмечали, что фармацевтический работник

должен уметь диагностировать ГБ и в соответствии с этим рекомендовать препараты. ($\chi^2 = 7,370$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 6,635$; $p=0,007$).

Относительно консультации по ГБ, большая часть пациентов ($62,0\%$) считает, что ФР в принципе не должен консультировать пациентов по данному вопросу. $22,0\%$ пациентов допускают консультации по ГБ, не требующим обращения к врачу. $9,0\%$ считают, что ФР должен консультировать по любому ГБ. $7,0\%$ пациентов затруднились дать ответ. Компетенция консультации по ГБ отмечалась чаще пациентами, которые считают аптеку специализированной организацией, а не обычным магазином ($\chi^2 = 8,025$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 5,991$; $p=0,019$). Также пациенты, отмечающие, что ФР не должен уметь диагностировать ГБ и рекомендовать препараты, чаще других отмечали, что ФР не должен консультировать пациента ни по каким ГБ ($\chi^2 = 27,482$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 9,21$; $p < 0,001$).

$76,0\%$ пациентов утверждают, что не готовы доверить ФР подробную информацию о своём диагнозе и симптомах. Меньшая часть пациентов ($24,0\%$) могли бы поделиться такой информацией. Пациенты, утверждающие, что ФР не должен консультировать по ГБ в принципе, достоверно чаще не были готовы доверить ФР конфиденциальную информацию ($\chi^2 = 10,285$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 9,21$; $p=0,006$). Пациенты, испытывающие частые ГБ (несколько раз в месяц и несколько раз в неделю) также чаще остальных отмечали, что ФР не должен консультировать по ГБ. ($\chi^2 = 15,662$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 13,277$; $p=0,004$).

Две трети пациентов ($66,0\%$) отметили, что за консультацией к ФР они обращаются редко или иногда (например, по препаратам, которые назначил врач). $18,0\%$ обращаются часто (по необходимости), $14,0\%$ — никогда. Лишь $2,0\%$ отметили, что обращаются постоянно.

Пациентам был задан вопрос: если бы им нужна была консультация по ГБ, то какие бы вопросы они хотели услышать в первую очередь? Максимальные три балла могли быть выставлены самому важному вопросу. 12 пациентов ($n=12$) воздержались от ответа на данный вопрос. По оценкам пациентов, незначительно выше оценивается информация, относящаяся к фармконсультированию (противопоказания, нежелательные эффекты, условия хранения и т.д.) (табл. 6). Чуть ниже оцениваются вопросы по предпочтениям препарата, а также вопросы, непосредственно связанные с ГБ. Достоверных различий в оценках пациентами ожидаемых вопросов нет.

Пациенты, считающие аптеку специализированной организацией, достоверно выше оценивали необходимость вопросов по характеру боли (t -критерий = $-1,68$, $p < 0,05$). В оценке других вопросов значимых различий между данными группами пациентов нет.

Таблица 6. Ожидаемые вопросы в случае необходимости консультации по головным болям (n=88)
Table 6. Expected questions in case of need for consultation on headaches (n=88)

Ожидаемая категория вопросов	Оценка	Ранг
Вопросы по характеру головной боли, длительности, интенсивности, опыту приёма препаратов, возможные причины, для кого приобретается препарат	1,76±0,10	3
Вопросы по предпочтениям препаратов (производитель, цена), информация о препаратах и их различиях между собой	1,89±0,09	2
Вопросы и информация по противопоказаниям, нежелательным эффектам, способам применения, условиям хранения и другие	1,98±0,10	1

Таблица 7. Оценка пациентами консультаций фармацевтическими работниками (n=100)
Table 7. Patients' assessment of consultations with pharmacists (n=100)

Оценка	Пациентов, %
0 — Консультирование как таковое отсутствует — фармацевтический работник сходу может предложить (или отпустить по моему запросу) препарат, не задавая никаких вопросов по моим симптомам и др., и не сообщая информацию о нём.	14,0
1 — Консультирование неполное, препарат предлагается сходу (или отпускается по моему запросу), не задавая никаких вопросов по симптоматике и причинам, могут предлагаться аналогичные препараты, может уточняться информация по способу применения, условиям хранения и прочему.	28,0
2 — Консультирование недостаточно полное, однако фармацевтический работник неуверенно пытается выяснить симптомы, возможные причины, могут предлагаться различные препараты, уточняться информация по способу применения, условиям хранения и прочему.	19,0
3 — Консультирование достаточно полное и качественное, получена вся необходимая информация в рамках компетенции фармацевтического работника, уточнены все симптомы, для кого приобретается препарат, предложены возможные аналоги, синонимы препаратов, сообщена информация о противопоказаниях, способах применения и иным аспектам.	39,0

Пациентам было предложено оценить качество консультаций ФР в аптеке на сегодняшний день, дав оценку в соответствии с описанием полноты консультирования (табл. 7). Отсутствующим полностью консультирование посчитали 14,0% пациентов (0 баллов), неполным — 28,0% (1 балл), недостаточно полным — 19,0% (2 балла), достаточно полным — 39,0% (3 балла). Средняя оценка консультирования составила 1,83±0,11, что в целом характеризует консультирование как недостаточно полное.

Пациенты, считающие АО обычным магазином, а ФР — продавцами, оценивают консультирование достоверно ниже, чем остальные пациенты (t-критерий = 3,39; $p < 0,05$).

В случае, если бы пациенту необходимо было приобрести знакомый ему препарат, то приоритетной информацией для трети пациентов была бы цена (31,0%), а для четверти (27,0%) — любая подробная информация, связанная с препаратом. 24,0% хотели бы услышать информацию по аналогичным препаратам, которые будут стоить дешевле. Пятая часть (21,0%) не нуждается в какой-либо информации в принципе, 9,0% затруднились ответить. По одному пациенту отметили наличие акций и оставшийся срок годности.

Пациенты утверждают, что в случае, если они обращаются (или обратятся) за консультацией к ФР, то причиной такого обращения будут вопросы цен на препараты (41,0%), ассортимент (33,0%),

а также уточнение информации в назначении врача (31,0%). 11,0% затруднились ответить, и лишь 3,0% отметили, что могут обратиться по вопросам, связанным с симптомами ГБ.

Пациентам было предложено по 3-балльной шкале оценить, насколько характеристики ФР влияют на восприятие его в качестве специалиста, причём 3 — важная характеристика (табл. 8). 17 пациентов (n=17) воздержались от ответа на данный вопрос. Наиболее значимой характеристикой стал предыдущий опыт общения с ФР или знакомство с ним (2,27±0,10), а второй по значимости характеристикой стал внешний вид ФР (1,95±0,10). Различия между этими двумя характеристиками значимы ($t=2,28$; $p < 0,05$). Также значимы различия между ними и между характеристиками, которые пациенты оценили как маловажные (пол и возраст).

Таблица 8. Значимость характеристик фармацевтических работников с точки зрения пациентов (n=83)
Table 8. Importance of characteristics of pharmacists from the point of view of patients (n=83)

Характеристика ФР	Оценка	Ранг
Предыдущий опыт общения с сотрудником / знакомство с ним	2,27±0,10	1
Внешний вид	1,95±0,10	2
Возраст	1,39±0,08	3
Пол	1,14±0,05	4

Предыдущий опыт общения с сотрудником или знакомство с ним оценивалось выше пациентами, которые считают аптеку специализированной организацией (t -критерий = $-2,248$; $p < 0,05$). Оценка других характеристик достоверно не отличалась.

Пациенты утверждают, что иногда (49,0%) ФР рекомендуют какие-либо препараты без просьбы самого пациента (предложение аналога/синонима при целевом запросе на конкретный препарат). 18,0% пациентов отметили такое явление как постоянное, 17,0% отметили, что это происходит только в случае отсутствия необходимого препарата. 6,0% пациентов заявили, что такого никогда не происходит, 10,0% затруднились ответить.

Почти половина (47,0%) пациентов считают уместными дополнительные продажи в аптеках только в некоторых случаях (например, предложение спиртовых салфеток и шприцев при отпуске инъекционных препаратов). Треть (33,0%) считает

любые дополнительные продажи неуместными (это создаёт негативное впечатление от посещения аптеки и мешает проведению консультирования). 17,0% пациентов лояльны к любым допродажам, 2,0% затруднились ответить. Пациенты, считающие аптечные организации обычным магазином, чаще чем другие отмечали неуместность любых дополнительных продаж ($\chi^2 = 21,164$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 6,635$; $p < 0,001$).

Подавляющее большинство пациентов (87,0%, рис. 5) допускает возможность предложения замены препарата ФР в отдельных случаях (например, если есть более дешёвые альтернативы или нужного препарата нет в аптеке), 7,0% лояльны к любым заменам. 6,0% не допускают никакие замены.

Среди пациентов, допускающих замены ($n=94$, рис. 5), 86,2% допускают синонимичную замену (такое же действующее вещество и та же дозировка). Меньшая часть (13,8%) допускает аналогичную замену (преимущественно с таким же действием).

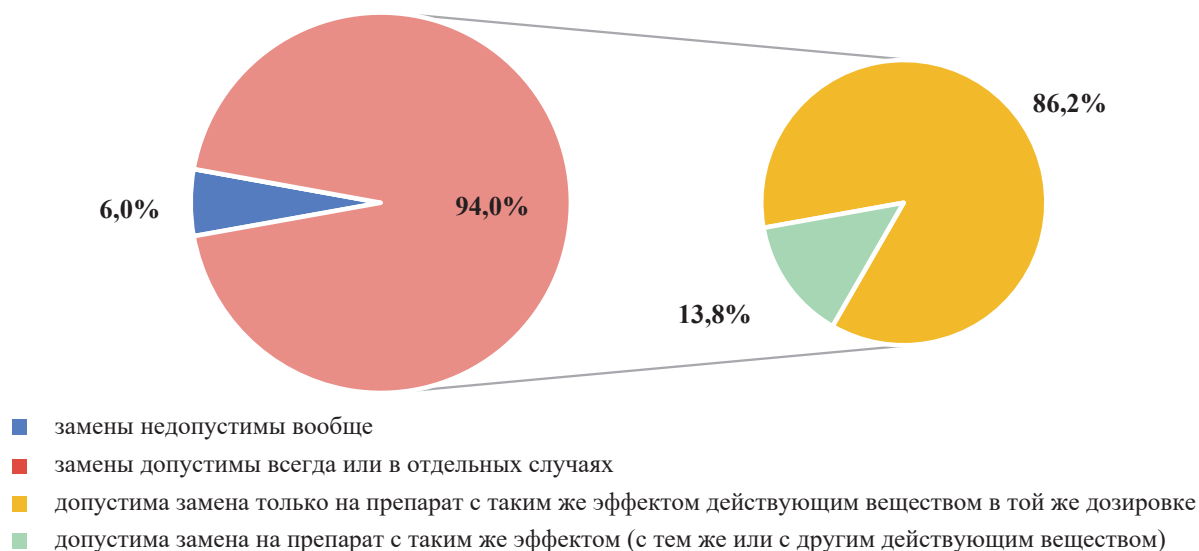


Рис. 5. Отношение пациентов к заменам ($n=100$)

Fig. 5. Patients' attitude to substitutions ($n=100$)

В качестве основных критериев, по которым ФР (по мнению пациентов) в большинстве случаев рекомендуют препараты, пациенты ($n=100$) отметили популярность препарата (48,0%), возможность получения ФР бонусов за продажу (29,0%), а также доказанную эффективность и безопасность (28,0%), дорогие препараты (11,0%), дешёвые (7,0%) или которые помогали им самим (13,0%). 10,0% затруднились ответить.

В качестве основных критериев, по которым врачи (по мнению пациентов) в большинстве случаев назначают препараты, пациенты ($n=100$) отметили доказанную эффективность и безопасность (31,0%), наличие препарата в клинических рекомендациях и/или стандартах лече-

ния (44,0%), а также популярность препарата (26,0%). В меньшей степени отмечалось, что врачи назначают дорогие препараты (12,0%), препараты, за назначение которых врач может получать бонус (12,0%), дешёвые препараты (1,0%). 9,0% затруднились ответить. Пациенты с высшим образованием достоверно чаще отмечали эффективность и безопасность ($\chi^2 = 51,400$; $\chi^2_{\text{крит.}} = 6,635$; $p < 0,001$).

Популярность препарата ($z = -3,2221$; $p = 0,00128$; $p < 0,05$) и возможность получения бонуса за продажу / назначение ($z = -2,9776$; $p = 0,00288$; $p < 0,05$), исходя из частоты упоминания пациентами, играют гораздо большую роль в рекомендации для ФР, чем для врачей (рис. 6).

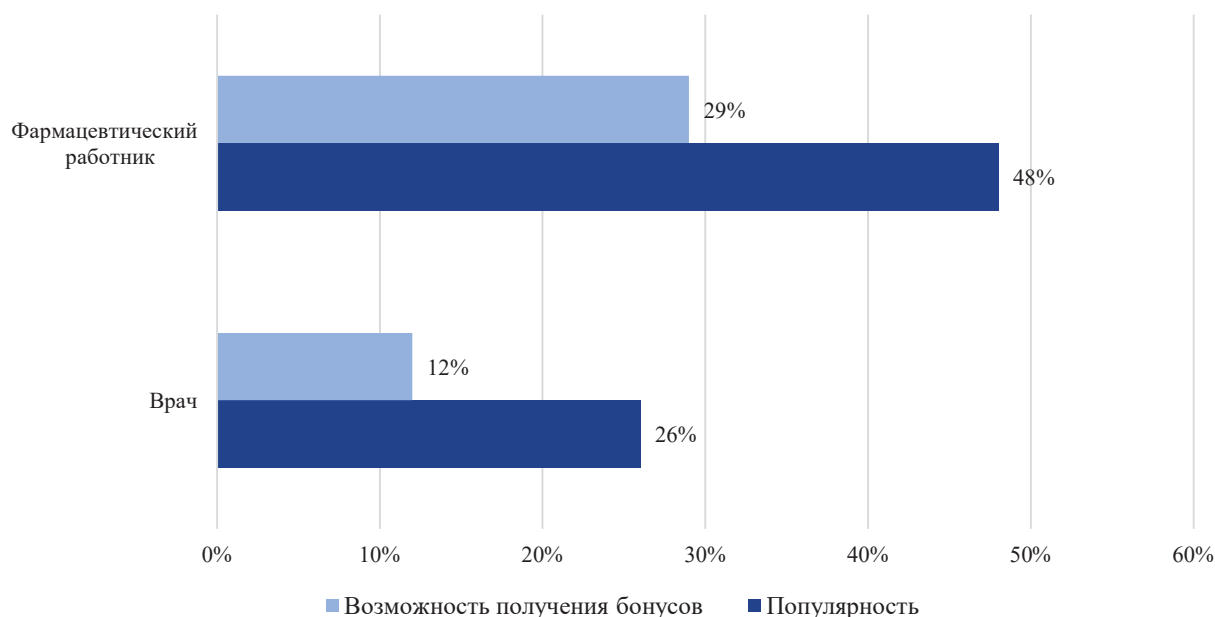


Рис. 6. Сравнение значимости ключевых факторов, отмеченных пациентами и влияющих на рекомендацию / назначение препаратов

Fig. 6. Comparison of the importance of key factors noted by patients and influencing the recommendation/ prescribing of drugs

69,0% пациентов также утверждают, что испытывают проблемы с пониманием врачебного почерка (причём 48,0% переспросили бы врача, а 21,0% положились бы на фармацевтического работника). Оставшиеся пациенты испытывают проблемы иногда (23,0%), наименьшая часть не испытывает вообще (8,0%).

По мнению пациентов, профессиональные знания врачей больше всего влияют на результат оказания помощи пациентам с ГБ (77,0%), в меньшей степени — профессиональные знания фармацевтов (28,0%), ассортимент препаратов (16,0%), процедура записи к врачу (12,0%) и цены на препараты (9,0%). Коммерциализация аптек была отмечена 6,0%, 5,0% затруднились ответить. Такие факторы, как число аптек на район (2,0%), проходимость аптеки и очереди (0,0%), и законодательство РФ (1,0%) практически никак не влияют на оказание помощи пациентам с ГБ. Профессиональные знания фармацевтов пациенты, которые считают аптечные организации обычным магазином, а ФР продавцами, отмечали достоверно реже, чем пациенты, считающие аптечные организации специализированной организацией ($z = -2,7551$; $p < 0,05$).

Обсуждение / Discussion

Существующие на сегодняшний день отечественные и зарубежные исследования, касающиеся пациентов с ГБ в частных клиниках, связаны в основном с выявлением распространённости ГБ и/или отдельных её разновидностей, обращаемости за

помощью, а также с потреблением препаратов. Исследования, рассматривающие различные аспекты фармацевтической помощи; взаимодействие пациента с цефалгией, который посетил специализированную клинику, с фармацевтическим работником; отношение к аптечной организации, отсутствуют.

Настоящее исследование выявило высокую обращаемость в специализированную клинику женщин (84,0%), преимущественно старше 40 лет (68,1%), средний возраст пациентов составил $49,4 \pm 1,5$ года. Исследование обращаемости пациентов с ГБ в клинику боли демонстрирует схожие результаты — 71,0% обращаемости женщин в возрасте от 41 до 50 лет [6].

В другом исследовании [7] также обращаемость женщин превысила обращаемость мужчин (83 и 17% соответственно), однако средний возраст составил около 40 лет (ввиду отсутствия нижней планки по возрасту).

О мигрени как о причине ГБ заявили 21,0% пациентов ($n=100$), в то же время 38,9% пациентов утвердительно ответили на два и более вопроса теста ID-Migraine, что может свидетельствовать о наличии у них мигрени. Разница статистически достоверна, что также может говорить об определённой доли пациентов с не диагностированной мигренью. Мигрень в схожих исследованиях была установлена в 10,8% случаев (клиника боли) [6], 16,7% (клиника боли) [8], и 75,0% (клиника головной боли) [7].

Среди пациентов широко распространено самолечение (78,0%, $n=100$), большая часть (71,0%) так-

же считает, что необходимость обращения к врачу возникает только в случае длительной ГБ, которая не проходит при использовании анальгетиков. Это говорит о рутинном восприятии ГБ пациентами. В исследовании по анализу обращаемости в клинику [6] все пациенты заявили о самостоятельном приёме обезболивающих. Не все пациенты называли используемые препараты (65,0%, n=100), однако, наиболее часто упомянутые ТН и МНН совпадают с результатами наших предыдущих исследований: так, ТН Пенталгин, ТН Нурофен и ТН Спазмалгон чаще всего назывались фармацевтами в исследовании с использованием метода симулированного пациента (в настоящем исследовании данные ТН входят в пятерку лидеров), а тройка лидеров по МНН совпадает (ибупрофен, метамизол натрия + фенитоин + фенпивериния бромид, дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенирамин) [9]. Анкетирование ФР [10] демонстрировало превалирование тех же ТН и МНН в рекомендациях ФР. Эти же ТН занимают лидирующие позиции по уровню продаж анальгетиков в коммерческом сегменте российского фармацевтического рынка [10]. Данные результаты свидетельствуют об устоявшейся практике не только рекомендаций, но и потребления данных препаратов пациентами.

Среди наиболее важных факторов, влияющих на выбор препарата, пациенты клиники отметили доказанную эффективность и безопасность ($2,45 \pm 0,09$), а также назначение врача ($2,45 \pm 0,09$). Это может говорить о высокой приверженности и доверии пациентов клиники к врачу.

У пациентов, которые уже обратились к врачу, могут оставаться вопросы по приёму, по назначению, а также по иным аспектам терапии, которые ввиду многих факторов задать специалисту не представляется возможным. Так, например, дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента и коррекция ранее назначенного лечения лечащим врачом может осуществляться после очного приёма [11], однако, это не всегда реализуемо и пациенту необходимо вновь записываться на приём.

Пациенты, которые уже были у врача, чаще всего посещают аптечную организацию с назначением врача, рецептом или списком.

Назначение врача или рецепт могут вызвать вопросы у фармацевтического работника (неразборчивый почерк, некорректное название препарата, несуществующая лекарственная форма и прочее). Выявление неправильно выписанных рецептов также требует обратной связи. К сожалению, один из биоэтических принципов взаимодействия врача и фармацевта (не сообщай больному, что его рецепт неправильно выписан, найди способ исправить ошибку без ведома больного, этим ты сохранишь авторитет врача и не дашь больному повод для со-

мнения в правильности назначенного ему лечения мало применим в нынешней реальности, особенно, когда речь идёт о строго учётных лекарственных препаратах. В данном случае большую роль играет лояльность пациентов к фармацевтическим работникам и готовность разобраться в ситуации. Ситуация упрощается, если дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента осуществляется, например, посредством мессенджеров и пациент в любой момент может задать какие-либо уточняющие вопросы.

Подобные ситуации также оцениваются с точки зрения фармацевтической этики и деонтологии. Концепция Всемирной организации здравоохранения «Фармацевт 7 звёзд» также рассматривает фармацевта в роли специалиста по коммуникациям, который является посредником между врачом и пациентом, следовательно, должен быть готов к соответствующим ситуациям [12, 13].

Как правило, общие ключевые моменты в случае посетителя с назначением на препараты сводятся к разбору назначения, ответам на возникающие у пациента (или человека, который посещает аптеку от имени пациента) вопросы по препаратам и назначенной терапии в целом, а также обратной связи с врачом в случае, если у фармацевтического работника возникают вопросы; или если имеются ошибки в рецептах.

Недостаточно просто собрать препараты по списку и отпустить их: необходимо выяснить, есть ли у посетителя какие-либо вопросы по препаратам или назначению (если он не задал их сам).

Однако общие ключевые моменты будут иметь различия в некоторых частностях: некоторые пациенты вовсе могут не задавать вопросы или не ожидают их услышать, другие приходят приобрести препараты «строго по списку» без лишних вопросов.

По результатам анкетирования было выявлено три «портрета» пациентов, основа разделения — принципиально разное отношение к фармацевтическим работникам, аптечным организациям и врачам (табл. 9):

Нейтральные / лояльные по отношению к фармацевтическим работникам и аптечным организациям (большинство). Такие пациенты считают аптеку специализированной организацией, а фармацевтических работников — высококвалифицированными специалистами, которые могут проконсультировать пациентов, но не должны ставить диагнозы и заменять врача. В большинстве своём считают, что фармацевтический работник не должен уметь диагностировать головную боль исходя из симптомов и рекомендовать в соответствии с этим препараты. Допускают консультацию по отдельным видам ГБ. Они не доверяют конфиденциальную информацию о диагнозе и/или симптомах фармацевтическим

работникам. Одинаково лояльны как к врачу, так и к фармацевту, однако фактор «назначение врача» при выборе препарата, а также «профессиональные знания врачей» при оценке факторов, влияющих на оказание фармацевтической помощи, оцениваются выше, чем для фармацевтов. Лояльны к некоторым обоснованным дополнительным продажам, лояльны к заменам препаратов.

Высоколояльные / чрезмерно лояльные по отношению к фармацевтическим работникам и аптечным организациям. Такие пациенты считают аптеку специализированной организацией, а фармацевтических работников — высококвалифицированными специалистами, которые могут ставить диагнозы. Они считают, что фармацевтические работники должны уметь диагностировать ГБ, исходя из симптомов, и рекомендовать в соответствии с этим препараты (21,0%); а также консультировать по ГБ — всем или отдельным видам (31,0%). Они могли бы доверить конфиденциальную информацию о диагнозе и симптомах фармацевтическим работникам, обратиться за консультацией к фармацевтическим работникам чаще, чем другие. Фактор «рекомендация фармацевта» при выборе препарата, а также «профессиональные знания фармацевтов» при оценке факторов, влияющих на оказание фармацевтической помощи, оцениваются выше, чем у других пациентов. Такие пациенты больше дру-

гих ожидают вопросы от фармацевтических работников по характеру головной боли, длительности, интенсивности, опыту приёма препаратов, а также оценивают консультирование фармацевтическими работниками выше остальных. Для таких пациентов значимо предыдущее посещение аптечных организаций и знакомство с фармацевтическими работниками. Пациенты лояльны к любым допродажам, лояльны к любым заменам препаратов.

Лояльные только по отношению к врачу. Такие пациенты считают аптеку обычным магазином, а фармацевтических работников — продавцами. Считают, что фармацевтические работники не должны уметь диагностировать ГБ исходя из симптомов и рекомендовать в соответствии с этим препараты, считают, что ни по каким видам ГБ фармацевтический работник консультировать не должен. Они не доверяют конфиденциальную информацию о диагнозе и/или симптомах фармацевтическим работникам. Лояльны только к врачу, фактор «назначение врача» при выборе препарата, а также «профессиональные знания врачей» при оценке факторов, влияющих на оказание фармацевтической помощи, оцениваются выше, чем у других пациентов. Оценивают консультирование ниже, чем другие пациенты. Негативно относятся к любым дополнительным продажам, если и допускают, то только строго синонимичную замену препаратов.

Таблица 9. Структура и характеристики групп пациентов по отношению к фармацевтическим работникам, аптекам и врачам

Table 9. Structure and characteristics of patient groups in relation to pharmacists, pharmacies and physicians

Рассматриваемый аспект	Лояльные к ФР и АО	Нейтральные к ФР и АО	Лояльные к врачу
Вопросы по назначению	Часто могут задавать вопросы по назначению, готовы к вопросам от ФР	Могут задать вопросы по назначению врача, лояльны к вопросам от ФР	Не зададут вопросов по назначению и/или зададут только по ценам/ассортименту
Интересующие базовые характеристика препаратов	Стоимость, наличие, фасовки (с учётом курса лечения)		
Предоставление достоверной информации о товарах аптечного ассортимента	Лояльны к озвучиванию синонимичных альтернатив, могут предпочесть определённого производителя	Лояльны к предложению синонимичных альтернатив, но, скорее предпочтут выписанный препарат, если он устроит по бюджету	Могут негативно отнестись к озвучиванию синонимичных замен, сочтя за навязывание, предпочтут выписанный препарат, даже если он не устроит по бюджету
Отношение к неточности в назначении (несуществующая доза, неразборчивое название), к ошибкам в рецепте	Лояльность к выяснению точной информации, готовность связаться с врачом	Лояльность к выяснению точной информации или сомнение в компетентности ФР	Сомнение в компетентности ФР, уверенность в невозможности допущения ошибки врачом
Лояльность к допродажам сопутствующих товаров (например, акционные анальгетики, витамины и пр.)	Лояльны преимущественно к любым допродажам	Лояльны преимущественно к уместным дополнительным продажам	Негативно относятся к допродажам, изредка могут допускать уместные дополнительные продажи

Рассматриваемый аспект	Лояльные к ФР и АО	Нейтральные к ФР и АО	Лояльные к врачам
Консультирование по правилам надлежащей аптечной практики	Можно озвучить все аспекты (согласно приказу МЗ РФ 647н), за исключением конкретных схем применения, указанных в назначении	Условия хранения, взаимодействие с другими препаратами. Упомянуть о необходимости ознакомиться с инструкцией, следовать назначению	Упомянуть о необходимости ознакомиться с инструкцией, следовать назначению
Стратегия ФП	Детальная работа по назначению и максимальное информирование	Качественная ФП в рамках запросов пациента	Качественная ФП при низкой готовности пациента к взаимодействию

Примечания: ФР — фармацевтический работник; АО — аптечная организация; ФП — фармацевтическая помощь.

Notes: ФР — pharmacist; АО — pharmacy organization; ФП — pharmaceutical care.

Закключение / Conclusion

Результаты данного исследования демонстрируют многообразные особенности пациентов с головными болями, которые уже посещали врача. В результате исследования было выявлено, что пациенты клиник могут быть представлены разными подгруппами с особыми характеристиками, потребностями, предпочтениями, и, соответственно, разной стратегией фармацевтической помощи.

Это подчёркивает необходимость индивидуального подхода к общению фармацевтических работников с каждым пациентом, учитывая специфику их запросов и ожиданий. Понимание специфики и различий будет способствовать более эффективной и успешной коммуникации с пациентами, что в конечном итоге приведёт к улучшению качества фармацевтической помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Гришин А. И. — написание текста, редактирование; Решетько О. В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; Рахманова Е. А. — написание текста, оформление статьи; Парсамян Р. Р. — написание текста, редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declare no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

Grishin AI — text writing, editing; Reshetko OV — text writing, editing, final approval of the manuscript; Rakhmanova EA — text writing, article design; Parsamyan RR — text writing, editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетько Ольга Вилоровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

РИНЦ SPIN-код: 7569–7915

Гришин Антон Игоревич — провизор, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

e-mail: antonkesh@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-7561-5152

РИНЦ SPIN-код: 8383–6944

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Reshetko — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

RSCI SPIN-code: 7569–7915

Anton I. Grishin — pharmacist, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

e-mail: antonkesh@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-7561-5152

RSCI SPIN-code: 8383–6944

Парсамян Рузанна Робертовна — к. м. н., доцент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, старший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований в нейрорадиологии НИИ кардиологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского; руководитель клиники лечения боли, Саратов, Российская Федерация

e-mail: kvl.prr@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-6509-5958

РИНЦ SPIN-код: 8596-4176

Рахманова Екатерина Александровна — студент 6 курса лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

e-mail: ekaterina.21e@mail.ru

Ruzanna R. Parsamyan — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology named after K. N. Tretyakova, Senior Researcher at the Department of Basic Research in Neurocardiology, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky; Head of Clinic Pain, Saratov, Russian Federation

e-mail: kvl.prr@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-6509-5958

RSCI SPIN-code: 8596-4176

Ekaterina A. Rakhmanova — 6th year student of the Faculty of General Medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

e-mail: ekaterina.21e@mail.ru

Литература/References

1. Табеева Г.Р. Головные боли в общеврачебной практике. *Терапевтический архив*. 2022;94(1): 114-121. [Tabeeva GR. Headaches in general medical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1):114-121. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201325.
2. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Оlesen Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1): 19-26. [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):19-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-19-26>.
3. Дремова Н.Б., Коржавых Э.А., Литвинова Т.М. Фармацевтическая помощь: термин и понятие. *Фармация* 2005;2:37-45. [Dryomova NB, Korzhavyh EA, Litvinova TM. Pharmaceutical care: term and concept. *Farmaciya* 2005;2:37-45 (In Russ.)].
4. Samuel S, Allemann JW, Foppe van Mil et al. Pharmaceutical Care: The PCNE Definition. *Int J Clin Pharm* 2014;36(3):544-55. doi: 10.1007/s11096-014-9933-x.
5. Решетько О.В., Гришин А.И. Оценка качества фармацевтической помощи посетителям аптек с головными болями с использованием метода имитированного (симулированного) пациента: практика взаимодействия. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):4-13. [Reshetko O.V., Grishin A.I. Quality assessment of pharmaceutical care to patients with headaches using the simulated patient method: interaction practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(2):4-13. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-4-13>.
6. Медведева Л.А., Загоруйко О.И., Шевцова Г.Е. Анализ обращаемости пациентов с головными болями к неврологу клиники боли. *Российский журнал боли*. 2016;2(50):137-138. [Medvedeva L.A., Zagorul'ko O.I., Shevtsova G.E. Analiz obrashhaemosti pacientov s golovny'mi bol'yami k nevrologu kliniki boli. *Russian Journal of Pain*. 2016;50(2):137-138.(In Russ.)].
7. Велижанин В.В., Керимкулова А.А., Ляпунова А.И. Оценка структуры обращаемости пациентов с головной болью напряжения и мигренью. *Материалы Всероссийского научного форума с международным участием "Неделя молодежной науки – 2021"*. 2021:210-211. [Velizhanin V.V., Kerimkulova A.A., Lyapunova A.I. Assessment of the structure of patient appeals with tension headache and migraine. *Proceedings of the All-Russian scientific forum with international participation "Youth Science Week - 2021"*. 2021:210-211.].
8. Медведева Л.А., Загоруйко О.И., Гнездилов А.В. и др. Распространенность головной боли среди пациентов специализированной клиники боли. *Российский журнал боли*. 2013;38(1):25-26. [Medvedeva L.A., Zagorul'ko O.I., Shevtsova G.E. et al. Prevalence of headache among patients in a specialized pain clinic. *Russian Journal of Pain*. 2013;38(1): 25-26.(In Russ.)].
9. Решетько О.В., Гришин А.И. Оценка качества фармацевтической помощи посетителям ап-

тек с головными болями с использованием метода имитированного (симулированного) пациента: рекомендации препаратов и фармацевтическое консультирование. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):14-25. [Reshetko O.V., Grishin A.I. Quality assessment of pharmaceutical care to patients with headaches using the simulated patient method: drug recommendations and pharmaceutical counseling. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(2):14-25. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-14-25>.

10. Решетько О.В., Гришин А.И. Фармацевтическая помощь пациентам с головными болями: утверждения фармацевтов и аптечная практика. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):105-116. [Reshetko O.V., Grishin A.I. Pharmaceutical care for patients with headaches: pharmacists' statements and pharmacy practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):105-116. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-104-115>. EDN: EDVVIU.

11. Бухтияров И.В., Жовнерчук Е.В., Лебедев Г.С., Панова И.В. Возможности применения телемедицины в профпатологии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020;60(10):634-639. [Bukhtiyarov I.V., Zhovnerchuk E.V., Lebedev G.S., Panova I.V. Opportunities for using telemedicine in occupational pathology. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;60(10):634-639. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-10-634-639>.
12. Слюсар О.И., Абузарова М.Р., Алексеев К.В. и др. Этические и деонтологические аспекты фармацевтической деятельности. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(12):297-301. [Slyusar O.I., Abuzarova M.R., Alekseev K.V. [et al.]. Ethical and deontological aspects of the pharmaceutical activity. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2017;19(12):297-301. (In Russ.)]
13. Sam Aaseer Thamby, Subramani Parasuraman. Seven-star pharmacist concept by World Health Organization. *Journal of Young Pharmacists*. 2014;2(1):1-3. DOI:10.5530/jyp.2014.2.1.



Недостаточное применение статинов в первичной и вторичной профилактике инфаркта миокарда: актуальная проблема современной кардиологии

Ложкина Н. Г.^{1,2,3}, Артеменко С. Н.², Барбарич В. Б.³, Кузин С. В.¹, Шефер Е. И.⁴, Рузанкин П. С.⁴, Воевода М. И.¹

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация

² ФГАОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация

³ ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», Новосибирск, Российская Федерация

⁴ ФГБУН «Институт математики им. С. Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Инфаркт миокарда (ИМ) остаётся одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всём мире. Высокая распространённость этого атеросклерозассоциированного заболевания связана с недостаточной профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе вследствие недостаточного применения статинов. В настоящей статье освещена проблема оценки применения статинов как средства первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактики на примере инфаркта миокарда из выборки пациентов сибирского региона.

Цель. Провести оценку частоты применения статинов у больных до наступления первичного и повторного инфаркта миокарда 1-го типа.

Материалы и методы. В открытое сплошное поперечное исследование было включено 294 больных, отобранных из локального регистра острого коронарного синдрома, пролеченных на базе 1 кардиологического отделения ГБУЗ ГКБ №1 Новосибирска в 2021–2023 гг. Для оценки влияния различных факторов на применение статинов на догоспитальном этапе была использована модель многофакторной логистической регрессии.

Результаты. Установлено, что в подгруппе первичного ИМ частота приёма статинов составляла 21,8%, а в подгруппе повторного ИМ — 38,6%. При анализе факторов, ассоциированных с фактом применения статинов, выявлена статистически значимая связь с повторным инфарктом миокарда, отношение шансов (ОШ) 2,26 (1,29–3,99), и с дислипидемией, ОШ 1,81 (1,02–3,25). Другие факторы: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, фибрилляция предсердий, фракция выброса левого желудочка, уровень креатинина, возраст и пол не достигли уровня значимости. Дозы препаратов соответствовали клиническим рекомендациям; в 70% случаев применялся аторвастатин, в 30% — розувастатин. Среди принимавших статины пациентов многие (более $\frac{2}{3}$ пациентов) не достигали целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности.

Выводы. Настоящее исследование демонстрирует недостаточную частоту, интенсивность и продолжительность терапии статинами среди пациентов, госпитализирующихся с первичным и повторным инфарктом миокарда 1-го типа, и это свидетельствует о плохом состоянии первичной и вторичной профилактики данного предотвратимого сердечно-сосудистого события.

Ключевые слова: первичная и вторичная профилактика; инфаркт миокарда; статины

Для цитирования: Ложкина Н. Г., Артеменко С. Н., Барбарич В. Б., Кузин С. В., Шефер Е. И., Рузанкин П. С., Воевода М. И. Недостаточное применение статинов в первичной и вторичной профилактике инфаркта миокарда: актуальная проблема современной кардиологии. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(1):41–48. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-067>. EDN: BEZHYZ.

Поступила: 30.01.2025. В доработанном виде: 03.03.2025. Принята к печати: 16.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025.

Insufficient use of statins in the primary and secondary prevention of myocardial infarction: an urgent problem in modern cardiology

Natalia G. Lozhkina^{1,2,3}, Sergey N. Artemenko², Vladimir B. Barbarich³, Stanislav V. Kuzin¹, Eugene I. Shefer⁴, Pavel S. Ruzankin⁴, Mikhail I. Voevoda¹

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation² Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation³ City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation⁴ S. L. Sobolev Institute of Mathematics SD of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Relevance. Myocardial infarction (MI) remains one of the leading causes of death and disability worldwide. The high prevalence of this atherosclerosis-associated disease is undoubtedly associated with insufficient prevention of cardiovascular diseases, including due to insufficient use of statins. This article highlights the problem of evaluating the use of statins as a means of primary and secondary cardiovascular prevention using the example of myocardial infarction from a sample of patients in the Siberian region.

Objective. To evaluate the frequency of statin use in patients before the onset of primary and recurrent type 1 myocardial infarction.

Materials and methods. The open continuous cross-sectional study included 294 patients selected from the local registry of acute coronary syndrome, treated at the 1st cardiology department of the Novosibirsk State Clinical Hospital No. 1 in 2021–2023. A multifactorial logistic regression model was used to assess the effect of various factors on the use of statins at the prehospital stage.

Results. It was found that in the subgroup of primary MI, the frequency of statin use was 21.8%, and in the subgroup of repeated MI, the frequency was 38.6%. An analysis of the factors associated with statin use revealed a statistically significant association with repeated myocardial infarction, OR 2.26 (1.29–3.99), and with dyslipidemia, OR 1.81 (1.02–3.25). Other factors: hypertension, diabetes mellitus type 2, obesity, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction, creatinine levels, age and gender. They have not reached the level of significance. The doses of the drugs corresponded to clinical recommendations; in 70% of cases, atorvastatin was used, and in 30%, rosuvastatin was used. Among the patients taking statins, many (more than $\frac{2}{3}$ of the patients) did not reach the target values of LDL cholesterol.

Conclusions. The present study demonstrates insufficient frequency, intensity and duration of statin therapy among patients hospitalized with primary and recurrent type 1 myocardial infarction, and this indicates a poor state of primary and secondary prevention of this preventable cardiovascular event.

Keywords: primary and secondary prevention; myocardial infarction; statins

For citation: Lozhkina NG, Artemenko SN, Barbarich VB, Kuzin SV, Shefer EI, Ruzankin PS, Voevoda MI. Insufficient use of statins in the primary and secondary prevention of myocardial infarction: an urgent problem in modern cardiology. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(1):41–48. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-067>. EDN: BEZHYZ.

Received: 30.01.2025. **Revision received:** 03.03.2025. **Accepted:** 16.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Инфаркт миокарда (ИМ) остаётся одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всём мире. Высокая распространённость этого атеросклерозассоциированного заболевания, несомненно, связана с недостаточной профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Статины (ингибиторы 3-гидроксиз-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы), с момента их появления в 1971 г. благодаря исследованиям доктора Akira Endo, продолжают оставаться самыми часто назначаемыми препаратами в мире. С момента их создания было проведено большое количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) 4S, CARE, LIPID и другие, которые подтвердили, что статины снижают риск ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности как у пациентов с уже установленными ССЗ (вторичная профилактика), так и у лиц с высоким риском их развития (первичная профилактика) [1]. Применение статинов регламентировано российскими национальными, европейскими, американскими и многими другими клиническими рекомендациями [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Исследований реальной клинической практики значительно меньше, и в основном они касаются зарубежных источников. Результаты по частоте применения статинов от должного и эффективно-

сти по достижению целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) противоречивы. Так, в США в программе Medicare Advantage из 2227 пожилых участников 67–94% достигли целевого уровня ХС ЛПНП в зависимости от типа назначенного статина [9]. В Нидерландах пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском достигали целевого уровня ХС ЛПНП в 40% на правастатине, и в 80% на лечении розувастатином [10]. В Канаде удавалось достичь целевых показателей в 73% [11], а в Дании среди пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском 66% достигли рекомендуемого уровня общего холестерина; соответствующие показатели составили 74% среди пациентов с высоким риском и 80% среди пациентов с низким и умеренным риском [12]. Российские данные, основанные на сведениях из исследования ЭССЕ-РФ, показали крайне низкое число пациентов, применявших статины, а именно 13,8 и 1,8% в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ [13].

Поскольку большинство данных получено в сроки 10–15-летней давности и более и в основном в рамках РКИ, проблема оценки применения статинов как средства первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактики на примере ин-

фаркта миокарда из выборки пациентов сибирского региона, является актуальной задачей, чему и посвящена настоящая статья.

Цель исследования / Objective: оценить частоту применения статинов у больных до наступления первичного и повторного инфаркта миокарда 1-го типа.

Материалы и методы / Materials and methods

В открытое сплошное поперечное исследование было включено 294 больных, отобранных из локаль-

ного регистра острого коронарного синдрома, пролеченных на базе 1 кардиологического отделения ГБУЗ ГКБ №1 Новосибирска в 2021–2023 гг. Из них 200 (68,0%) мужчин и 94 (32,0%) женщины, медианный возраст которых составил 60 (55,0–72,0) лет (табл. 1). Диагноз острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST и без элевации ST подтверждался типичной клиникой, ЭКГ, реакцией кардиоспецифических ферментов (креатинкиназа, МВКК, тропонин I), ЭхоКГ, селективной коронароангиографией; лечение в стационаре проводилось согласно национальным клиническим рекомендациям [7, 8].

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов
Table 1. Characteristics of the patients studied

Показатель	Все рассматриваемые больные (n = 294)	Больные с первичным ИМ (n = 188)	Больные с повторным ИМ (n = 106)
	N (%) / Медиана (межквартильный интервал)	N (%) / Медиана (межквартильный интервал)	N (%) / Медиана (межквартильный интервал)
Мужчины	200 (68,0)	118 (62,7)	82 (77,3)
Возраст, лет	60 (55,0–72,0)	62 (54,0–72,0)	60 (57,0–71,5)
Артериальная гипертензия	285 (96,9)	181 (96,2)	104 (98,1)
Сахарный диабет 2 типа	73 (24,8)	46 (24,4)	27 (25,4)
Ожирение 2 степени и выше	57 (19,3)	37 (19,6)	20 (18,8)
Фибрилляция предсердий	43 (14,6)	29 (15,4)	14 (13,2)
Дислипидемия в анамнезе	143 (48,6)	87 (46,2)	56 (52,8)
Статины	82 (27,8)	41 (21,8)	41 (38,6)
Фракция выброса, %	49 (41,2–57,0)	52 (44,0–58,0)	46 (39,0–52,0)
Креатинин, мкм/л	89 (78,0–100,6)	88,2 (75,1–98,0)	91 (80,4–105,7)

Для оценки влияния различных факторов на применение статинов на догоспитальном этапе была использована модель многофакторной логистической регрессии программы R, где в качестве объясняющих переменных были выбраны артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, пол, возраст, ожирение, фибрилляция предсердий (ФП), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), уровень креатинина, дислипидемия, повторный ИМ. Результаты представлены в виде от-

ношения шансов (ОШ), в качестве статистически значимого рассматривался уровень $p < 0,05$.

Результаты / Results

У пациентов с подтверждённым первичным и повторным инфарктом миокарда при поступлении проводилась оценка анамнеза по применению статинов, выявлено, что в подгруппе первичного ИМ частота приёма статинов составляла 21,8%, а в подгруппе повторного ИМ — 38,6% (табл. 2).

Таблица 2. Взаимосвязь различных факторов с применением статинов
Table 2. Interrelationship of various factors with statin use

Фактор	ОШ (95% ДИ)	P-значение
Повторный ИМ	2,26 (1,29–3,99)	0,005
Артериальная гипертензия	1,01 (0,21–7,32)	0,991
Сахарный диабет 2 типа	1,26 (0,66–2,36)	0,471
Ожирение 2 степени и выше	1,16 (0,56–2,36)	0,679
Пол, мужской	0,70 (0,36–1,39)	0,307
Возраст, на 10 лет	1,07 (0,81–1,41)	0,656
Фибрилляция предсердий	1,78 (0,78–4,01)	0,165

Фактор	ОШ (95% ДИ)	P-значение
ФВЛЖ, на 10%	0,78 (0,60–1,02)	0,068
Дислипидемия в анамнезе	1,81 (1,02–3,25)	0,043
Креатинин, на 10 мкм/л	0,91 (0,80–1,01)	0,088

Примечания: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИМ — инфаркт миокарда; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Notes: OR — odds ratio; CI — confidence interval; MI — myocardial infarction; LVEF — left ventricular ejection fraction.

При анализе факторов, ассоциированных с фактом применения статинов, выявлена статистически значимая связь с повторным инфарктом миокарда, ОШ 2,26 (1,29–3,99), и с дислипидемией, ОШ 1,81 (1,02–3,25). Другие факторы: АГ, СД 2 типа, ожирение, ФП, ФВЛЖ, уровень креатинина, возраст и пол не достигли уровня значимости. Дозы препаратов соответствовали клиническим рекомендациям; в 70% случаев применялся аторвастатин, в 30% — розувастатин. Среди принимавших статины пациентов многие (более $\frac{2}{3}$ пациентов) не достигали целевых значений ХС ЛПНП.

Итак, анализ применения статинов у пациентов-представителей сибирской популяции показал недостаточную первичную и вторичную профилактику: до первичного ИМ отмечен крайне низкий процент применения этих медикаментов, которые могли бы предотвратить ИМ. Лица, уже перенёсшие ИМ, в два раза чаще продолжали принимать статины после выписки из стационара после первичного ИМ, но, тем не менее, этот процент к моменту наступления повторного ИМ уже значительно снижался. Недостаточная статинопрофилактика, очевидно, привела к ИМ как первичному, так и повторному. При сравнении с данными 20-летней давности (по отчетам данного учреждения) первичная профилактика составляла всего 1–3%, а вторичная 6–10%. Несмотря на различие в подходах сбора данных (опрос или данные медицинских отчётов), в целом отмечается прирост применения статинов за прошедшие 20 лет, но всё же этот показатель крайне низкий.

Выявлено, что многие пациенты, начавшие принимать статины, имели ранее установленные диагнозы сердечно-сосудистых заболеваний или других состояний: АГ, СД 2 типа, ожирение, ФП, ХСН, дислипидемия, почечная дисфункция; острое событие — перенесённый ИМ заставлял принимать статины пациентов чаще и дольше, о чём уже говорилось.

Обсуждение / Discussion

В исследовании на американской популяции о трендах в использовании статинов до и после введения рекомендаций по дислипидемиям от 2013 года (включено в анализ 409 804 человека среднего возраста 59 лет, 54% женщин и 46% мужчин; 22% принимали статины, а период анализа вклю-

чал 2008–2019 гг.) говорится, что число использующих статины как первичную профилактику (до любых сердечно-сосудистых событий), так и как вторичную, увеличилось [14]. Так, число лиц в общей популяции, сообщивших о приёме любого статина, увеличилось с 31 миллиона (12%) в 2008–2009 годах до 92 миллионов (35%) в 2018–2019 годах, что представляет собой рост на 197%. После 2013 года число людей, использующих статины, увеличилось на 149% — с 37 миллионов в 2012–2013 годах до 92 миллионов в 2018–2019 годах [6]. Выросла доля высокоинтенсивной терапии (в высоких дозах), отмечают авторы, но она всё равно остаётся недостаточной (всего около трети пациентов) [14].

В знаменитом датском исследовании, включавшем сведения о 161 646 пациентах, начавших принимать статины в 2004–2010 гг. (51% мужчин и 40% женщин; средний возраст 62 года) показано, что пик числа новых потребителей статинов пришёлся на 2008 год, а кумулятивный показатель этого явления наступил в 2010 году [4]. В этом же исследовании показано снижение среднего уровня общего холестерина, оно составило 28% (с 6,3 до 4,5 ммоль/л), а холестерина липопротеинов низкой плотности — 43% (с 4,0 до 2,3 ммоль/л). Целевых значений этих показателей достигли главным образом пациенты с низким и умеренным сердечно-сосудистым (более чем в 80% случаев) [12].

В другом американском исследовании больше внимания уделялось анализу вторичной профилактики: изучено, как менялось использование статинов в популяции после подтверждения сердечно-сосудистого заболевания, а именно ИМ, хронической ИБС, перенесённого инсульта, заболевания периферических артерий и СД [16]. После острых коронарных событий только 15% пациентов получали высокоинтенсивную терапию статинами, причём 22% из них потом переключалось на более низкие дозы. Наблюдение длилось несколько лет, и за это время 53% пациентов вообще перестали пить статины; медиана времени до прекращения приёма статинов составила около 15 месяцев [16]. Большая приверженность лечению отмечалась у пациентов, находившихся на высокодозной терапии (принимали более 58,2% времени наблюдения); большая часть пациентов из тех, кто прекращал приём, возвращались вновь к статинотерапии в 53,9% случаев.

Повторные госпитализации в течение года после ОКС произошли в 21% случаев [16].

Российское исследование, одно из последних и масштабных, ЭССЕ-РФ (включало 1600 человек, 59% женщин, 61% мужчин, в возрасте 25–64 лет), показало, что статины принимали 3,3% пациентов в общей популяции, 5,5% — среди лиц старше 45 лет, 8,1% — в группе 55–64 лет. При умеренном, высоком и очень высоком риске статины принимали — 2,5; 2,9 и 10,9% лиц, соответственно; 1,2 и 11,2% пациентов получали статины в рамках первичной и вторичной/третичной профилактики ($p < 0,001$). Многофакторный анализ данных выявил 3 фактора, в наибольшей степени «объясняющих вариацию приёма статинов в обследованной популяции — возраст, показателя Plaque Score среди лиц с ССЗ (или наличие ССЗ при как минимум — умеренно высоких значениях по Plaque Score), приём гипотензивных препаратов» [13].

В настоящем оригинальном исследовании отсутствует анализ факторов, которые, по мнению пациентов, могли бы повлиять на их решение принимать/не принимать статины, поскольку данные собирались из локального регистра. По данным зарубежных авторов, среди таковых причин называются такие как, недооценка сердечно-сосудистого риска врачами, особенно в первичной профилактике; опасения побочных эффектов: миопатия, повышение уровня печёночных ферментов и риск развития сахарного диабета становятся причиной отказа от назначения статинов чаще у пациентов, но иногда и у врачей [16, 17]. Также в настоящем исследовании не анализируется влияние применения/неприменения эзетимиба, ингибитора PCSK9 или инклисирана ввиду того, что частота терапии эзетимибом составляла менее 1%, а PCSK9-таргетная терапия отсутствовала вовсе. Между тем в принятых клинических рекомендациях пациентам с ИМ/ОКС рекомендуется раннее назначение (уже во время госпитализации в связи с данным коронарным событием) таргетной терапии (алирокумаба, эволокумаба или

инклисирана) в дополнение к базисной, в ситуациях, когда больные уже принимали статины в максимально переносимой дозе и эзетимиб, но при этом при поступлении имеют уровень ХС ЛНП выше целевого, или пациентам с непереносимостью статинов. При чрезвычайно высоком (выше 5,0 ммоль/л) уровне ХС ЛНП у пациентов с ИМ/ОКС рекомендуется ранняя инициация (во время госпитализации в связи с данным коронарным событием) интенсивной гиполипидемической терапии (ГЛТ): статин в максимально переносимой дозе + эзетимиб + ингибитор PCSK9 или инклисиран. Ранняя инициация комбинированной ГЛТ в стационаре у пациентов экстремального сердечно-сосудистого риска с ИМ может рассматриваться как одна из наиболее эффективных и безопасных терапевтических стратегий для снижения риска повторных инфарктов миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение / Conclusion

Настоящее исследование демонстрирует недостаточную частоту, интенсивность и продолжительность терапии статинами среди пациентов, госпитализирующихся с первичным и повторным инфарктом миокарда 1-го типа, и это свидетельствует о плохом состоянии первичной и вторичной профилактики данного предотвратимого сердечно-сосудистого события. Печально, что преувеличенные заявления о частоте побочных эффектов при лечении статинами могут быть причиной недостаточного их использования среди лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Между тем случаи миопатии, поражение печени и другие побочные эффекты терапии статинами редки и обычно быстро проходят после прекращения лечения, но при этом не предотвращаются инфаркты миокарда, связанные с прекращением статинотерапии, а они могут иметь смертельный исход. Недостаточная статинотерапия влечёт за собой и отсутствие интенсификации гиполипидемической терапии, которая могла бы спасти дополнительное количество жизней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена по государственному заданию Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация.

Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Funding

The work was carried out according to the state assignment of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Authors' participation

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ложкина Наталья Геннадьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы клинической и экспериментальной кардиологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: lozhkina.n@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4832-3197

РИНЦ SPIN-код: 5320-7554

Артеменко Сергей Николаевич — д. м. н., профессор РАН, зам. директора по научно-клинической работе, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация

e-mail: snartemenko@frcftm.ru

ORCID ID: 0000-0002-8586-8938

РИНЦ SPIN-код: 2005-8445

Барбарич Владимир Борисович — к. м. н., зам. главного врача по координации деятельности регионального сосудистого центра №1, Городская клиническая больница №1, Новосибирск, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0001-9987-8574

Кузин Станислав Викторович — Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация

ORCID ID: 0009-0006-7665-503X

РИНЦ SPIN-код: 2814-1754

Шефер Евгений Игоревич — к. ф.-м. н., н. с., лаборатория прикладных обратных задач, Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

ORCID ID: 0009-0009-2961-6005

РИНЦ SPIN-код: 6740-2053

Рузанкин Павел Сергеевич — к. ф.-м. н., с. н. с., лаборатория прикладных обратных задач, Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0002-5262-3037

Воевода Михаил Иванович — д. м. н., профессор, академик РАН, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0001-9425-413X

РИНЦ SPIN-код: 6133-1780

ABOUT THE AUTHORS

Natalia G. Lozhkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Clinical and Experimental Cardiology Group, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: lozhkina.n@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4832-3197

RSCI SPIN-code: 5320-7554

Sergey N. Artemenko — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

e-mail: snartemenko@frcftm.ru

ORCID ID: 0000-0002-8586-8938

RSCI SPIN-code: 2005-8445

Vladimir B. Barbarich — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Coordination of activities of the Regional Vascular Center No. 1, City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0001-9987-8574

Stanislav V. Kuzin — Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

ORCID ID: 0009-0006-7665-503X

RSCI SPIN-code: 2814-1754

Eugene I. Schafer — Dr. Sci. (Phys. and Math.), Researcher, Laboratory of Applied Inverse Problems, S. L. Sobolev Institute of Mathematics, SD of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation

ORCID ID: 0009-0009-2961-6005

RSCI SPIN-code: 6740-2053

Pavel S. Ruzankin — Dr. Sci. (Phys. and Math.), Senior Researcher, Laboratory of Applied Inverse Problems, S. L. Sobolev Institute of Mathematics SD of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-5262-3037

Mikhail I. Voevoda — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0001-9425-413X

RSCI SPIN-code: 6133-1780

Литература/References

1. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019 Feb 2;393(10170):407–415. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3234–3237. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.012.
3. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртюга О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregina S.Ya., Ershova A.I., Irtuga O.B., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kaskovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
5. Nikolaus Marx, Massimo Federici, Katharina Schütt, Dirk Müller-Wieland, Ramzi A Ajjan, Manuel J Antunes, Ruxandra M Christodorescu, Carolyn Crawford, Emanuele Di Angelantonio, Björn Eliasson, Christine Espinola-Klein, Laurent Fauchier, Martin Halle, William G Herrington, Alexandra Kautzky-Willer, Ekaterini Lambrinou, Maciej Lesiak, Maddalena Lettino, Darren K McGuire, Wilfried Mullens, Bianca Rocca, Naveed Sattar, ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
6. US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Jaén CR, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Ruiz JM, Stevermer J, Wong JB. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022 Aug 23;328(8):746–753. doi: 10.1001/jama.2022.13044.
7. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алекаян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., По-

- госова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. [Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateischikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., Vasilieva E.Yu., Galyavich A.S., Ganyukov V.I., Gilyarevskiy S.R., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Gratsiansky N.A., Karpov Yu.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Yu.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Pevzner D.V., Pogossova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshchenko S.N., Ustyugov S.A., Khripun A.V., Shalaev S.V., Shpektor V.A., Yakushin S.S. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
8. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.)] doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
9. Kwak A, Kim JH, Choi CU, Kim IW, Oh JM, Kim K. Comparative effectiveness of statins in secondary prevention among the older people aged 75 years and over. *Int J Clin Pharm*. 2019 Apr;41(2):460–469. doi: 10.1007/s11096-019-00810-w.
10. Li X, Steenhuis D, Bijlsma MJ, de Vos S, Mubarik S, Bos JHJ, Schuiling-Veninga CCM, Hak E. Comparative Effectiveness of Anti-Hyperlipidemic Drugs Monotherapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Int J Gen Med*. 2024 Oct 26;17:4947–4958. doi: 10.2147/IJGM.S479120.
11. Farahani P, Levine M, Gaebel K, et al. Exploring patient demographic and clinical characteristics associated with lipid-lowering pharmacotherapy use in primary care. *Clin Invest Med*. 2007;30:E63–E69.
12. Svensson E, Beck Nielsen R, Hasvold P, Aarskog P, Thomsen RW. Statin prescription patterns, adherence, and attainment of cholesterol treatment goals in routine clinical care: a Danish population-based study. *Clin Epidemiol*. 2015;7:213–223. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S78145>.
13. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубаева И.А. Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3920. doi:10.15829/1560-4071-2020-3920. [Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A. Frequency and predictors of statin use in the general working-age population. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3920 (In Russ.)].
14. Matyori A, Brown CP, Ali A, Sherbeny F. Statins utilization trends and expenditures in the U.S. before and after the implementation of the 2013 ACC/AHA guidelines. *Saudi Pharm J*. 2023 Jun;31(6):795–800. doi: 10.1016/j.jsps.2023.04.002.
15. Lin I, Sung J, Sanchez RJ, Mallya UG, Friedman M, Panaccio M, Koren A, Neumann P, Menzin J. Patterns of Statin Use in a Real-World Population of Patients at High Cardiovascular Risk. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016 Jun;22(6):685–98. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.6.685.
16. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2532–2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5. Epub 2016 Sep 8. Erratum in: *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31468-4.
17. Khong TK. Medicines optimisation: time to review fibrates? *Drug Ther Bull*. 2019 Oct;57(10):146. doi: 10.1136/dtb.2019.000066.



Фармакоэпидемиология антидепрессантов в Российской Федерации

Гомон Ю. М.¹, Колбин А. С.^{1,2}, Лаврова В. А.¹, Незнанов Н. Г.^{1,3}

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

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Оценка динамики объемов и структуры потребления антидепрессантов в Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. Из базы данных IQVIA выгружены данные о продажах лекарственных средств, относящихся к классу ATX N06A (антидепрессанты), согласно действующим российским клиническим рекомендациям применяемых у пациентов с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами (код МКБ F40-F48) в период 2019–2024 гг. Рассчитано ориентировочное количество пациентов, получивших годичный курс одного из рассматриваемых международных непатентованных наименований, а также количество установленных дневных доз (DDD) на 1000 жителей в день в каждый из годов наблюдения.

Результаты. В период 2019–2024 гг. в РФ отмечен более чем двукратный рост продаж антидепрессантов: в 2019 г. продано 200 млн, в то время как в 2024 г. — порядка 500 млн DDD, что соответствует 3,8 DDD/1000 жителей в день в 2019 г. и 9,4 DDD/1000 жителей в день в 2024 г. Расчётное количество пациентов, получивших годичный курс антидепрессантов, увеличилось с 570 тыс. в 2019 г. до 1,38 млн человек в 2024 г. Преимущественный канал продаж на всём протяжении наблюдения — розничные продажи, которые составляли от 84% в 2019 г. до 94% в 2024 г. всего объёма продаж в каждом из годов наблюдения. Основную долю продаж (до 75%) составляют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (прежде всего сертралин и эсциталопрам). Объёмы региональных продаж коррелировали с численностью населения регионов.

Выводы. Расширение практики применения антидепрессантов в РФ требует тщательного сбора данных о безопасности как в рамках анализа национальной базы данных «Фармаконадзор», так и в рамках проведения исследований реальной клинической практики.

Ключевые слова: антидепрессанты; фармакоэпидемиология; установленные дневные дозы; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Для цитирования: Гомон Ю. М., Колбин А. С., Лаврова В. А., Незнанов Н. Г. Фармакоэпидемиология антидепрессантов в Российской Федерации. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(1):49-58. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-068>. EDN: VZWAZD.

Поступила: 14.01.2025. В доработанном виде: 20.02.2025. Принята к печати: 07.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025.

Pharmacoepidemiology of antidepressants in the Russian Federation

Yulia M. Gomon¹, Alexey S. Kolbin^{1,2}, Victoria A. Lavrova¹, Nikolay G. Neznanov^{1,3}

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

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

³ V. M. Bekhterev National Research Medical Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Objective. To assess the volume and structure dynamics of antidepressant consumption in the Russian Federation (RF).

Materials and methods. Data on the sales of medicines belonging to the ATX class N06A (antidepressants) were downloaded from the IQVIA database in the period 2019–2024. Selected those mentioned in the current Russian clinical guidelines for use in patients with neurotic, stress-related and somatoform disorders (ICD code F40-F48). The estimated number of patients who received a one-year course of antidepressants, as well as the number of DDDs/1000 inhabitants per day in each of the follow-up years, was calculated.

Results. In the period 2019–2024, sales of antidepressants more than doubled in the RF: 200 million were sold in 2019, while about 500 million DDDs in 2024, which corresponds to 3.8 in 2019 and 9.4 DDDs/1000 inhabitants per day in 2024. The estimated number of patients who received a one-year course of antidepressants increased from 570,000 in 2019 to 1.38 million in 2024. The predominant sales channel throughout the observation period was retail sales, which accounted for 84% in 2019 to 94% in 2024 of the total sales in each of the observation years. SSRIs (primarily sertraline and escitalopram) accounted for most sales (up to 75%) throughout the follow-up. Regional sales correlated with the size of the region's population.

Conclusions. The expansion of the practice of using antidepressants in the RF requires careful collection of safety data both as part of the analysis of the national Pharmacovigilance database and as part of real clinical practice research.

Keywords: antidepressants; pharmacoepidemiology; defined daily doses; selective serotonin reuptake inhibitors

For citation: Gomon YuM, Kolbin AS, Lavrova VA, Neznanov NG. Pharmacoepidemiology of antidepressants in the Russian Federation. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(1):49-58. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-068>. EDN: VZWAZD.

Received: 14.01.2025. **Revision received:** 20.02.2025. **Accepted:** 07.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Психические заболевания являются серьёзной глобальной проблемой: на их долю в 2019 г. приходилось до 16% от общего глобального бремени болезней, а ассоциированный ежегодный экономический ущерб оценивается примерно в \$5 трлн. [1]. На региональном уровне потери могут составлять от 4% валового внутреннего продукта в Восточной части Африки и до 8% в странах Северной Америки [1]. В настоящее время антидепрессанты (АД) широко используются в качестве стандартного метода лечения тревожных и депрессивных расстройств с целью купирования симптомов пониженного настроения, тревоги, ангедонии и предотвращения их рецидива [2, 3, 4, 5].

Исследования, посвящённые эпидемиологии депрессии и тревожных расстройств, показывают, что эти заболевания чаще встречаются у женщин, людей в позднем среднем возрасте, а также у лиц

с низким социально-экономическим статусом, но существенных различий между европейскими странами в заболеваемости нет [8, 9, 10]. В тоже время, с момента выхода на рынок в 1980–1990-х годах современных АД частота их назначений значительно возросла во всём мире, особенно в странах с высоким уровнем дохода [11].

Среди причин роста потребления большинство исследований указывает на важность таких факторов как доступность медицинской помощи и отношение общества к психическим заболеваниям [12, 13]. В исследовании *Lewer D. с соавт.* (2015 г.) было продемонстрировано, что более высокий уровень расходов на здравоохранение и более низкий уровень стигматизации, связанной с психическим здоровьем, в каждой из стран-участниц исследования был ассоциирован с более высокой частотой назначения антидепрессантов [14].

Таблица 1. Факторы, негативно влияющие на приверженность терапии антидепрессантами (по Solmi M. с соавт., 2021) [15]

Table 1. Factors negatively affecting adherence to antidepressant therapy (according to Salmi M. et al., 2021) [15]

Факторы со стороны назначающего	Факторы со стороны пациента
<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие/не ясные инструкции по режиму дозирования Полифармакотерапия Сложный режим дозирования Низкий уровень приверженности диспансерному наблюдению Отсутствие согласованности в назначениях между врачами различных специальностей Выбор лекарственных средств с неблагоприятным профилем безопасности Выбор лекарственных средств с низкой эффективностью Отсутствие персонализированного подхода к выбору доз/режимов дозирования/схем терапии Ограниченный доступ к медицинской помощи 	<ul style="list-style-type: none"> Высокая степень тяжести заболевания Отрицание болезни Когнитивные нарушения Сопутствующая психиатрическая патология (расстройства личности, употребление психоактивных веществ) Сопутствующие заболевания/состояния (например, беременность) Молодой возраст (≤ 25 лет) Одиночество у пожилых Стигматизация заболевания в обществе Принадлежность к этническому меньшинству Низкий социально-экономический статус Негативизм в отношении лекарственной терапии

Терапия АД проводится длительно (не менее 6 мес.) и требует высокого уровня приверженности [3]. Факторы, влияющие на приверженность пациентов терапии АД, представлены в табл. 1 [15].

Исходя из данных, представленных в табл. 1, низкая приверженность пациентов терапии является многофакторной проблемой, связанной как с социально-культурными аспектами, так и с эффективностью и безопасностью самой терапии и соматическим статусом пациента. Несомненно, важное значение имеет как доступность самой медицинской помощи, так и финансовая доступность лекарственных средств (ЛС) для пациента. В тоже время в Российской Федерации (РФ) психотропные средства, в том числе АД, предоставляются бесплатно только лицам с психическими заболеваниями, признанным инвалидами I и II групп, а также больным, работающим в лечебно-производственных государственных предприятиях для проведения трудовой терапии, обучения новым профессиям и трудоустройства на этих предприятиях, что может снижать доступность лекарственной терапии для широкого круга пациентов и являться одной из причин их низкой комплаентности [16].

Сведений о тенденциях потребления АД в РФ в долгосрочной перспективе в открытых источниках не найдено.

Цель исследования / Objective

Оценить динамику объемов и структуры потребления АД в РФ в долгосрочной перспективе.

Материалы и методы / Materials and methods

Из базы данных IQVIA (IQVIA Россия и Евразия) выгружены данные о продажах ЛС, относящихся к классу ATX N06A (антидепрессанты), согласно действующим российским клиническим рекомендациям применяемых у пациентов с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами (код МКБ F40-F48) в период 2019–2024 гг. Учтена информация о следующих ЛС: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралин), СИОЗС и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин), атипичные антидепрессанты (вортиоксетин, агомелатин), трициклических антидепрессантах (амитриптилин, кломипрамин, имиипрамин), тетрациклических антидепрессантах (миртазапин). Сведения включали регион и год продажи, количество проданных установленных дневных доз (*англ.* define daily dose; DDD) каждого из международных непатентованных наименований (МНН), канале продаж (розница, льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО), до-

полнительное лекарственное обеспечение (ДЛО)), суммарных затратах в рублях по каждому из МНН. DDDs — нормирующая единица потребления ЛС, которая отражает предполагаемую среднюю поддерживающую дозу в сутки, при применении ЛС по основному показанию у взрослых [17].

Исходя из представленных данных об использованных DDDs, рассчитано ориентировочное количество пациентов, получивших годичный курс одного из рассматриваемых МНН, а также количество DDDs/1000 жителей в день. Расчёт произведён по формулам [17]:

$$\frac{\text{Количество пациентов, чел.} \times \text{общее количество DDDs за каждый год наблюдения}}{365}$$

$$\frac{\text{Количество DDDs/1000 жителей в день} \times \text{DDD} \times 1000}{365 \times \text{количество жителей в РФ в отчётном году}}$$

В расчётах учтена численность жителей в РФ, в том числе в каждом из регионов согласно данным государственного статистического наблюдения [18].

Данные о региональных продажах представлены в абсолютной стоимости проданных ЛС в руб. для каждого из регионов по каждому МНН.

При оценке корреляции объемов продаж антидепрессантов в каждом из регионов с численностью населения использован корреляционный анализ Спирмена, с определением коэффициента корреляции и статистической достоверности результатов. Последняя принята равной 0,01.

Результаты / Results

Общий объем продаж, а также источники финансирования приведены на рис. 1.

Исходя из данных, приведённых на рис. 1, видно, что в период 2019–2024 гг. в РФ наблюдался более чем двукратный рост продаж АД в РФ. Так, в 2019 г. продано 200 млн, в то время как в 2024 г. — порядка 500 млн. DDDs, что соответствует расчётным показателям потребления, составляющим 3,88 DDDs/1000 жителей в день в 2019 г. и 9,4 DDDs/1000 жителей в день в 2024 г. Таким образом, ориентировочное количество пациентов, получивших годичный курс терапии АД, увеличилось с 570 тыс. чел. в 2019 г. до 1,38 млн. чел. в 2024 г. Преимущественный канал продаж на всём протяжении наблюдения — розничные продажи, которые составляли от 84,4% в 2019 г. до 93,7% в 2024 г. всего объема продаж в каждом из годов наблюдения.

Распределение проданных ЛС по классам приведено на рис. 2.

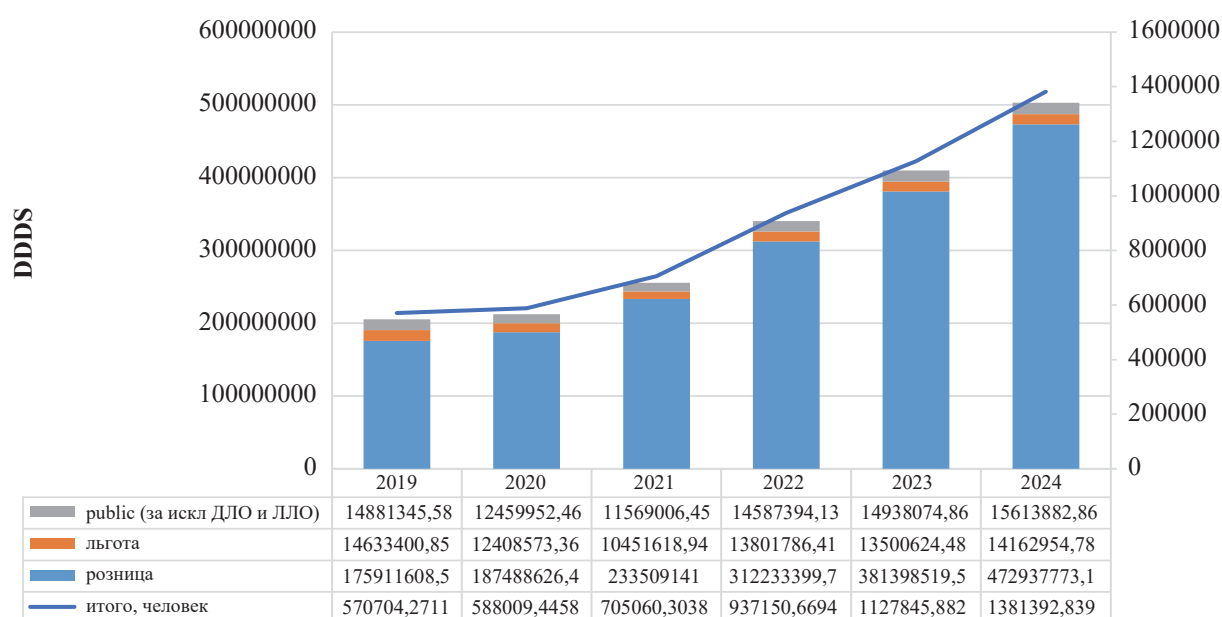


Рис. 1. Общий объём продаж, а также источники финансирования в период 2019–2024 гг.

Fig. 1. Total sales volume and sources of financing in the period 2019–2024

Примечания: ДЛО — дополнительное лекарственное обеспечение; ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение; public — госпитальные закупки.

Notes: ДЛО — additional drug provision; ЛЛО — preferential drug provision; public — hospital purchases.

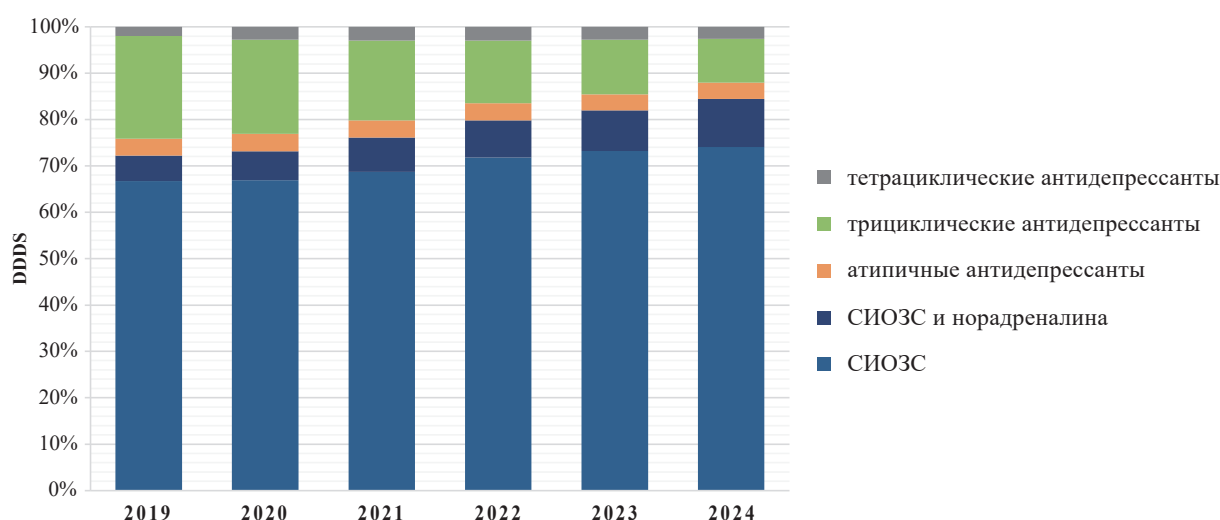


Рис. 2. Продажи отдельных классов антидепрессантов в период 2019–2024 гг.

Fig. 2. Sales of selected classes of antidepressants in the period 2019–2024

Примечание: СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Note: СИОЗС — selective serotonin reuptake inhibitors.

Данные, представленные на рис. 2, демонстрируют, что основную долю продаж (до 74%) на всём протяжении наблюдения составляли АД группы СИОЗС. С течением времени значительно сократились продажи трициклических АД: так в 2019 г. их доля в структуре продаж составляла 22%, в то время как в 2024 г. — не более 10%. Так же отмечена тенденция к росту продаж ЛС из группы СИОЗС и норадреналина: в 2019 г. их про-

дажи составили 6% общего объёма продаж учтённых нами антидепрессантов, в 2024 г. — 10%.

На рис. 3 представлены данные о продажах отдельных ЛС группы СИОЗС.

Из данных, представленных на рис. 3, видно, что рост продаж АД преимущественно обусловлен ростом продаж 2 ЛС группы СИОЗС: сертралина и эсциталопрама. Так в 2019 г. в розницу продано порядка 27 млн. DDDs сертралина и 24 млн.

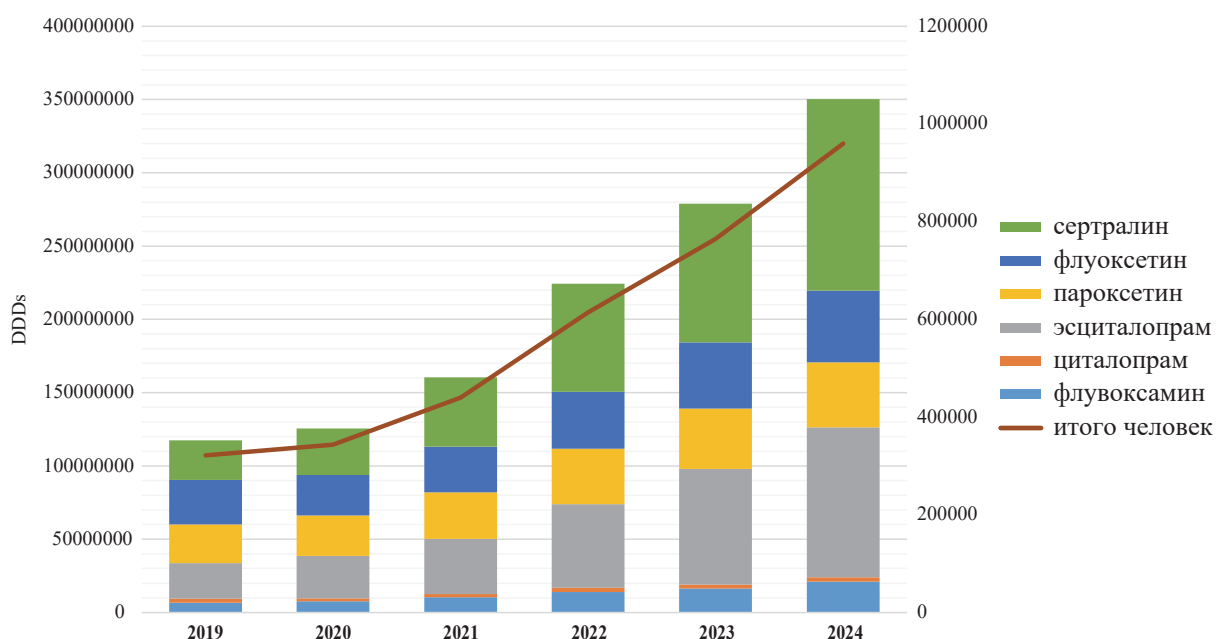


Рис. 3. Продажи отдельных лекарственных средств группы СИОЗС в период 2019–2024 гг.

Fig. 3. Sales of individual SSRI group drugs in the period 2019–2024

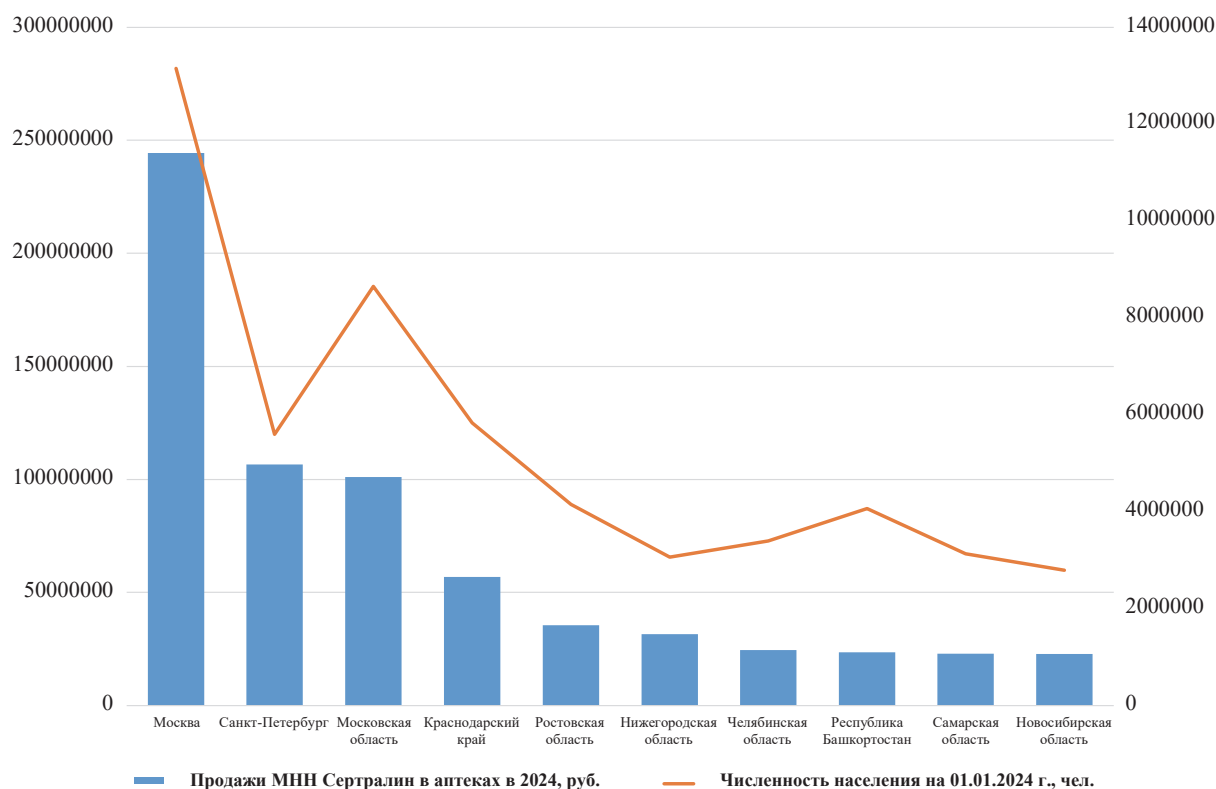


Рис. 4. Топ-10 регионов по розничным продажам сертралина в 2024 г.

Fig. 4. Top 10 regions for sertraline retail sales in 2024

DDDс эсциталопрама, в 2024 г. — 130 млн. DDDs сертралина и 102 млн. DDDs эсциталопрама. Расчётное общее количество пациентов, получивших терапию СИОЗС, составило 321 тыс. в 2019 г., а в 2024 г. — 959 тыс. чел.

Данные о региональных особенностях применения АД в РФ рассмотрены на примере розничных продаж наиболее часто назначаемого ЛС — сертралина в 2024 г. На рис. 4 представлено топ-10 регионов по продаже МНН сертралин.

Исходя из данных, представленных на рис. 4, видно, что на 10 регионов с наибольшими объёмами розничных продаж сертралина (Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Краснодарский край, Ростовская, Нижегородская, Челябинская, Самарская, Новосибирская области и Республика Башкортостан) приходится 60% всех затрат на приобретение сертралина в РФ. В Москве общая стоимость проданного в аптеках сертралина в 2024 г. составила 244,3 млн. руб., в Новосибирской области — 22,8 млн. руб. Наименьшая годовая стоимость проданного в 2024 г. сертралина отмечена в Республике Тыва (122 тыс. руб.).

Объёмы региональных розничных продаж сертралина коррелировали с численностью населения, проживающего на их территории: коэффициент корреляции $r(75) = 0,79553$, $p=0$.

Обсуждение / Discussion

В целом, тенденция, продемонстрированная в нашем исследовании, такая как рост общего потребления АД, преимущественно за счёт селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (прежде всего за счёт сертралина и эсциталопрама), соответствует мировым трендам потребления АД [19, 20, 21, 22, 23]. Так, в исследовании, оценивавшем потребление АД в 65 странах мира в период 2008–2019 гг., было продемонстрировано, что в 2008 г. уровень потребления в странах с низким уровнем дохода составлял 1,38, с высоким — 51,98 DDDs/1000 жителей в день, в 2019–2,95 и 72,93 DDDs/1000 жителей в день, соответственно [23]. В целом прирост потребления в РФ в последние несколько лет соответствует таковому в странах с высоким уровнем дохода (1,84 (95% ДИ 1,68; 2,00)) [23].

Методология проведения настоящего исследования не позволяет оценить демографические, социальные, клинические и прочие факторы, повлиявшие на рост потребления АД в РФ. В то же время в мире среди таковых рассматривают в том числе накопительный эффект длительного применения АД, под которым понимают приём лекарств в течение 15 мес. и более [25, 26, 27, 28]. По разным оценкам доля лиц, принимающих АД более года, в мире значительно варьирует: в то время как в Нидерландах распространённость длительного применения в 2020 г. составила 13,7%, в Италии 30% пациентов принимают АД 3 года и более [26, 28].

Другим важным аспектом, объясняющим значимое увеличение потребления АД, является расширение показаний к их назначению. Так, в исследовании *Camacho-Arteaga L. F. с соавт.* (2022 г.), среди основных показаний к назначению АД в Ни-

дерландах и Испании указаны депрессия, тревога и расстройства сна, составляющие до 46,7% показаний к назначению в Нидерландах и до 77% в Испании [29]. Ещё 16% пациентов в Нидерландах получали АД в связи с нейропатической болью, фибромиалгией и головной болью, в то же время в Испании их доля составила только 6%. Для 46% пациентов в Нидерландах и для 38,6% пациентов в Испании исследователям не удалось выяснить показания для назначения АД.

В РФ АД входят в клинические рекомендации не только терапии тревожных и депрессивных расстройств, но и в рекомендации по лечению хронического болевого синдрома, мигрени, головной боли напряжения, невропатий, синдрома раздражённого кишечника и т. д. [3].

Наше исследование продемонстрировало, что рост потребления АД обусловлен прежде всего группой селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, что объясняется её относительной безопасностью и эффективностью в сравнении прежде всего с трициклическими АД. В сетевом метаанализе с непрямым сравнением, включавшем 522 исследования с суммарным количеством включённых пациентов 116 477 человек, продемонстрировано, что при сравнении с другими АД эффективности сертралин и эсциталопрам обладали сопоставимой переносимостью с агомелатином, циталопрамом, флуоксетином и вортиоксетином, потребление которых в значительной степени отстаёт от потребления сертралина и эсциталопрама, что, вероятно, связано с менее эффективными маркетинговыми стратегиями [30].

Необходимо отметить, что до 94% объёмов продаж АД не возмещается системой здравоохранения, что может быть серьёзным фактором, ограничивающим их доступность для определённых групп пациентов, прежде всего пациентов пожилого и старческого возраста, безработных и т. д. Несмотря на это, по нашим расчётам, в РФ в 2024 г. терапию АД получало не менее 1,3 млн. чел. С учётом расширения практики применения АД, в том числе среди пожилых пациентов, принципиально важно соотнести пользу и риск применения отдельных групп/МНН антидепрессантов. Это требует как тщательного анализа данных национальных систем фармаконадзора, так и проведения исследований реальной клинической практики (RWD/RWE, real-world data / real-world evidence). В последние годы широко применяется анализ национальных баз данных систем фармаконадзора (EUDRA, FAERS и др.), для оценки рисков отдельных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в связи с применением АД [31, 32, 33, 34, 35]. В то же время подобные исследо-

вания имеют очевидные ограничения, связанные с низкой частотой репортирования случаев НЛР. RWD/RWE исследования позволяют более эффективно оценивать риски развития НЛР в больших популяциях пациентов [36]. Так, в исследовании *Seifert J. с соавт.* (2024 г.) риски НЛР оценивали в популяции 462 661 госпитализированных пациентов, получавших психотропную терапию [37]. Было продемонстрировано, что пожилые пациенты, получавшие любые АД (1,33; 95% ДИ 1,26–1,40) и прежде всего селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (1,57; 95% ДИ 1,26–1,40) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (2,03; 95% ДИ 1,80–2,29), а также лекарственные препараты лития (1,74; 95% ДИ 1,52–2,00), имели более высокий риск развития НЛР, чем пациенты молодого возраста. При этом у пожилых пациентов риски фатальных НЛР были в 6,4 раза выше, чем у молодых, что подчёркивает важность сбора данных о безопасности применения АД в отдельных группах пациентов на фоне растущего потребления ЛС данной группы во всём мире.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Гомон Ю. М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Колбин А. С. — сбор и обработка материала, редактирование; Лаврова В. А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Незнанов Н. Г. — редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

РИНЦ SPIN-код: 1839-9558

Выводы / Conclusions

В период 2019–2024 гг. отмечен более чем двукратный рост потребления АД в РФ с 3,8 в 2019 г. до 9,4 в 2024 г. DDDs/1000 жителей в день.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина составляют до 75% объёмов продаж АД в РФ, из них наиболее часто назначаемыми были сертралин и эсциталопрам.

До 94% объёмов потребления АД не возмещается системой здравоохранения РФ.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Ввиду отсутствия данных о сроках назначения АД, при расчёте числа пациентов, получивших АД в каждый из годов наблюдения, длительность назначения принята равной 1 году при 100% комплаентности пациентов, что может не соответствовать реальной практике их применения.

Данные о региональных продажах представлены в денежном эквиваленте, что не может в полной мере отражать количественные объёмы потребления АД.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

Gomon YuM — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing of data, writing of the text; Kolbin AS — collection and processing of material, editing; Lavrova VA — collection and processing of material, statistical processing of data, writing of the text; Neznanov NG — editing.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia M. Gomon — Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

RSCI SPIN-code: 1839-9558

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

Лаврова Виктория Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: valavrova@bk.ru

ORCID ID: 0009-0004-5852-1519

РИНЦ SPIN-код: 8274-7675

Незnanов Николай Григорьевич — д. м. н., профессор, Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: Neznanov.spbgmu@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5618-4206

РИНЦ SPIN-код: 9772-0024

Alexey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head. Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, SPbSMU named after I.P. Pavlov; Professor of the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

RSCI SPIN-code: 7966-0845

Victoria A. Lavrova — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: valavrova@bk.ru

ORCID ID: 0009-0004-5852-1519

RSCI SPIN-code: 8274-7675

Nikolay G. Neznanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: Neznanov.spbgmu@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5618-4206

RSCI SPIN-code: 9772-0024

Литература/References

1. Arias D, Saxena S, Verguet S. Quantifying the global burden of mental disorders and their economic value. *EClinicalMedicine*. 2022;54:101675. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101675.
2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137–150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
3. Российские клинические рекомендации. <https://cr.minzdrav.gov.ru/> [Russian clinical guidelines].
4. American Psychological Association (2019) Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. <https://www.apa.org/depression-guideline>.
5. NICE (2020) Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>.
6. Lunghi C, Dugas M, Lecrlerc J, et al. Global prevalence of antidepressant drug utilization in the community: protocol for a systematic review. *BMJ open*. 2022;062197:12. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062197.
7. Wong J, Motulsky A, Eguale T, et al. Treatment indications for antidepressants prescribed in primary care in Quebec, Canada, 2006–2015. *JAMA*. 2016;20(315):2230–2232. doi: 10.1001/jama.2016.3445.
8. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–79.
9. McManus S, Meltzer H, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R (eds). Adult Psychiatric Morbidity in England, 2007: Results of a Household Survey. NHS Information Centre for Health and Social Care, 2009.
10. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and ap-

- praisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 357–76.
11. Hengartner MP (2022) Evidence-biased antidepressant prescription. Overmedicalisation, flawed research, and conflicts of interest. Springer International Publishing, Cham
 12. Evans-Lacko S, Brohan E, Mojtabai R, Thornicroft G. Association between public views of mental illness and self-stigma among individuals with mental illness in 14 European countries. *Psychol Med* 2012; 42: 1741–52.
 13. Mojtabai R. Mental illness stigma and willingness to seek mental health care in the European Union. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010; 45: 705–12.
 14. Lewer D, O'Reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S. Antidepressant use in 27 European countries: Associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *British Journal of Psychiatry*. 2015;207(03):221–226. doi:10.1192/bjp.bp.114.156786.
 15. Solmi M, Miola A, Croatto G, et al. How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. *Braz J Psychiatry*. 2021 Mar-Apr;43(2):189–202. Doi: 10.1590/1516-4446-2020-0935.
 16. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» с изменениями от 14.02.2002. <http://government.ru/docs/all/11699/> [Resolution of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 No. 890 "On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and healthcare institutions with medicines and medical products" with amendments from February 14, 2002.].
 17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <https://atcddd.fhi.no/>
 18. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2024 года. <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282>. [Population of the Russian Federation by municipalities as of January 1, 2024.].
 19. Marasine NR, Sankhi S, Lamichhane R, et al. Use of Antidepressants among Patients Diagnosed with Depression: A Scoping Review. *Biomed Res Int*. 2021 Mar 15;2021:6699028. doi: 10.1155/2021/6699028.
 20. Cebon Lipovec N, Anderlic A, Locatelli I. General antidepressants prescribing trends 2009–2018 in Slovenia: a cross-sectional retrospective database study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Nov;26(4):401–405. doi: 10.1080/13651501.2022.2057331.
 21. Heald AH, Stedman M, Davies M, et al. Antidepressant Prescribing in England: Patterns and Costs. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020 Apr 16;22(2):19m02552. doi: 10.4088/PCC.19m02552.
 22. Yu Z, Zhang J, Zheng Y, Yu L. Trends in Antidepressant Use and Expenditure in Six Major Cities in China From 2013 to 2018. *Front Psychiatry*. 2020 Jul 16;11:551. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00551.
 23. McCool A, Lukas K, Hayes P, Kelly D. Antidepressant medication prescribing patterns in Irish general practice from 2016 to 2020 to assess for long-term use. *Ir J Med Sci*. 2022 Oct;191(5):2239–2246. doi: 10.1007/s11845-021-02833-7.
 24. Brauer R, Alfageh B, Blais JE, et al. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008–19: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2021 Dec;8(12):1071–1082. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00292-3.
 25. Kendrick T. Strategies to reduce use of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(1):23–33. doi: 10.1111/bcp.14475.
 26. Lunghi C, Antonazzo IC, Burato S, et al. Prevalence and determinants of long-term utilization of antidepressant drugs: a retrospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1157–1170. doi: 10.2147/NDT.S241780.
 27. Verhaak PFM, de Beurs D, Spreeuwenberg P. What proportion of initially prescribed antidepressants is still being prescribed chronically after 5 years in general practice? A longitudinal cohort analysis. *BMJ open*. 2019;9(2):e024051. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024051.
 28. Huijbregts KM, Hoogendoorn A, Slottje P, van Balkom AJLM, Batelaan NM. Long-term and short-term antidepressant use in general practice: data from a large cohort in the Netherlands. *Psychother Psychosom*. 2017;86(6):362–369. doi: 10.1159/000480456.
 29. Camacho-Arteaga LF, Gardarsdottir H, Ibañez L, et al. Indications related to antidepressant prescribing in the Nivel-PCD database and the SIDIAP database. *J Affect Disord*. 2022 Apr 15;303:131–137. doi: 10.1016/j.jad.2022.02.001.
 30. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357–1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7

31. Tan B, Chen L, Yan S, et al. Risk of stress cardiomyopathy associated with selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors: a real-world pharmacovigilance analysis. *Sci Rep.* 2024 Jul 2;14(1):15167. doi: 10.1038/s41598-024-66155-1.
32. Wang Y, Lin Y, Lin Q, et al. Exploring the association between selective serotonin reuptake inhibitors and rhabdomyolysis risk based on the FDA pharmacovigilance database. *Sci Rep.* 2023 Jul 28;13(1):12257. doi: 10.1038/s41598-023-39482-y.
33. Dobrea CM, Frum A, Butuca A, et al. Drug-Drug Interactions of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Pharmacovigilance Study on Real-World Evidence from the EudraVigilance Database. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024 Sep 26;17(10):1278. doi: 10.3390/ph17101278.
34. de Filippis R, Mercurio M, Spina G, et al. Antidepressants and Vertebral and Hip Risk Fracture: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel).* 2022 Apr 26;10(5):803. doi: 10.3390/healthcare10050803.
35. Minoc EM, Villain C, Benbrika S, et al. Association between antidepressant use and delirium in older adults: an analysis of the World Health Organization's global pharmacovigilance database. *BMC Geriatr.* 2024 Jul 12;24(1):600. doi: 10.1186/s12877-024-05022-0.
36. Makady A, van Veelen A, Jonsson P, et al. Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative Study of Five HTA Agencies. *Pharmacoeconomics.* 2018 Mar;36(3):359-68. doi: 10.1007 / s40273-017-0596-z.
37. Seifert J, Reinhard MA, Bleich S, et al. Psychotropic drug-induced adverse drug reactions in 462,661 psychiatric inpatients in relation to age: results from a German drug surveillance program from 1993-2016. *Ann Gen Psychiatry.* 2024 Nov 18;23(1):47. doi: 10.1186/s12991-024-00530-0.



Метаданные в медицине

Валеева А. Х.-М.¹, Гомон Ю. М.^{1,2}, Белявская Н. М.³

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

² СПбГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница» врачебная амбулатория д. Кальтино, Ленинградская область, Российская Федерация

Аннотация

Наблюдательные исследования, имеющие решающее значение для понимания сложных явлений реального мира, часто страдают от плохой обнаруживаемости и воспроизводимости данных. Проект MINERVA (Метаданные для обнаружения данных и воспроизводимости исследований в наблюдательных исследованиях) в Европе был направлен на решение этих проблем путём разработки и внедрения надёжных стандартов и практик метаданных.

Ключевые слова: метаданные в медицине; медицинские информационные системы; MINERVA; наблюдательные исследования

Для цитирования: Валеева А. Х.-М., Гомон Ю. М., Белявская Н. М. Метаданные в медицине. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(1):59-64. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-069>. EDN: CVSRRD.

Поступила: 19.01.2025. **В доработанном виде:** 27.02.2025. **Принята к печати:** 14.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Metadata in medicine

Altynai Kh-M. Valeeva¹, Yulia M. Gomon^{1,2}, Nadezhda M. Belyavskaya³

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

² Hospital of the Holy Great Martyr George, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, medical outpatient clinic, village of Kaltino, Leningrad Region, Russian Federation

Abstract

Observational study, crucial for understanding complex real-world phenomena, often suffers from poor data detectability and reproducibility. The MINERVA (Metadata for Data Discovery and Research Reproducibility in Observational Studies) project in Europe aimed to address these issues by developing and implementing reliable metadata standards and practices.

Keywords: metadata in medicine; medical information systems; MINERVA; observational study

For citation: Valeeva AH-M, Gomon YuM, Belyavskaya NM. Metadata in medicine. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(1):59-64. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-069>. EDN: CVSRRD.

Received: 19.01.2025. **Revision received:** 27.02.2025. **Accepted:** 14.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Метаданные в организации и классификации информации / Metadata in the organization and classification of information

Метаданные — структурированные данные, характеризующие информационный ресурс для целей его идентификации, поиска и управления им [1]. Метаданные помогают организовывать и классифицировать большие объёмы медицинских данных.

Метаданные можно разделить на следующие категории [3]:

- **административные:** регистр населения, регистр смертей, регистрация в системе здравоохранения, возмещение расходов на диагностические тесты или процедуры, административные требования в отношении медицинского обслуживания;
- **первичная медицинская помощь:** медицинские карты первичной медицинской помощи, записи о выдаче лекарств;
- **вторичная медицинская помощь:** записи о выписке из больницы, записи о стационарных

- и амбулаторных пациентах больницы, записи о выписке из неотложной помощи, записи о специализированной амбулаторной помощи;
- **реестры:** рождаемость, смертность, искусственное прерывание беременности, врождённые аномалии, онкологические заболевания, прививки, лекарственные препараты;
- **другое:** биобанк, сообщения о побочных реакциях на лекарственные препараты.

Метаданные мы можем получать из медицинской информационной системы (МИС). Они способствуют повышению эффективности работы медицинских учреждений, сокращению времени на административные задачи и улучшению качества медицинского обслуживания.

Однако на данный момент существует минимум две проблемы:

1. Много локальных МИС, в которых содержится информация о пациенте и не передаётся в другие МИС, из-за чего происходит проблема в том, что заболевания дублируются, неизвестно точ-

ное число заболевших. Это пагубно влияет на сбор статистических данных для метаанализа.

2. Не во всех больницах есть МИС. До сих пор в 2025 году в России существуют больницы с бумажным ведением документации, из-за чего информация о пациентах легко теряется и не учитывается при систематическом заборе метаданных.

Согласно традиционной модели оказания медицинских услуг, 39% рабочего времени врача уходит на оформление медицинских документов, а 50% — на поиск необходимой информации. В этой связи внедрение информационных систем (ИС) становится важным инструментом для оптимизации и экономии ресурсов. Особенно актуально это для России, где большой размер территории и недостаточная мощность сельских лечебных учреждений делают использование ИС ещё более востребованным [4].

Есть различные стратегии для централизации метаданных локальных систем [5].

Таблица 1. Стратегии для централизации метаданных локальных систем (по Gini R. с изменениями) [5]
Table 1. Strategies for centralizing metadata of local systems (according to Gini R. with changes) [5]

Стратегия	Описание	Преимущества	Недостатки
Локальных анализов	Каждое учреждение извлекает и анализирует данные локально, используя собственные программы	Такая стратегия полностью затрагивает все локальные метаданные, которые в централизованной системе могут не быть затронуты из-за малого количества случаев	Собственные программы не находятся под наблюдением централизованной системы, что в свою очередь может привести к доступу к недостоверным данным и неточной статистике. Это может привести к вводящим в заблуждение выводам и ложным прогнозам
Обмена сырыми данными	Данные извлекаются локально и передаются без анализа центральному партнёру для совместного анализа	Контролирование поступления данных, возможность локального анализа и поиска ошибок в конкретном учреждении. Такой подход даёт перспективу для дальнейших исследований на основе сырых данных. Также не стоит забывать, что совместный анализ даёт большой спектр мнений и возможность более объективного подхода	При транспортировке данных есть вероятность их потери, что может привести к искажению статистики. Необходимо дополнительное время для форматирования данных. При транспортировке на физическом носителе — повышение количества расходов
Использование модели общих данных с конкретными данными	Данные извлекаются, загружаются в общую модель данных и обрабатываются локально с единым программным обеспечением	Быстрая подготовка данных, нет необходимости в дополнительном форматировании. Упрощение хранения	Отсутствие гибкости информационной системы, что приводит к отсутствию индивидуального подхода к конкретному медицинскому учреждению. Долгий путь от медицинского учреждения до службы поддержки
Использование общей модели данных	Все локальные данные загружаются в общую модель данных независимо от протокола исследования	Сокращение времени загрузки данных, не нужно делать общий стандарт загрузки файлов и обучать персонал при переходе на новую систему	Некорректность подачи данных (нет общего формата данных), большая затрата времени на форматирование данных при анализе в центральной системе. Невозможность планирования хранения данных в силу разного формата файлов

Каждая стратегия требует разного времени для согласования протоколов и обработки данных.

Метаданные в сфере медицинских исследований / Metadata in medical research

Достоверные метаданные дают доступ к более качественным медицинским исследованиям.

В январе 2021 года в Европе был проведён тщательный поиск на вебсайтах ключевых организаций и консорциумов, обладающих опытом каталогизации баз данных здравоохранения и их метаданных. Из публикаций и каталожных инструментов, выявленных в ходе исследования, были извлечены рекомендации по сбору метаданных и соответствующие поля метаданных. На основе этой информации был составлен первоначальный список уникальных полей метаданных.

Затем были проведены структурированные интервью с представителями восьми организаций (FDA Sentinel Initiative, CNODES, IMI-EHDEN, IMI-ConcePTION, AsPEN, FAIRplus, Maelstrom, Action) имеющих опыт проведения фармакоэпидемиологических исследований с использованием нескольких источников данных или имеющих опыт работы с метаданными в сфере здравоохранения.

Интервью помогли уточнить список метаданных и определить дополнительные важные переменные метаданных, которые необходимо собрать. Они также помогли собрать дополнительные ресурсы и найти существующие инструменты для доступа к метаданным и их визуализации. Эксперты подчеркнули важность проведения тщательной проверки качества метаданных перед их вводом в инструменты визуализации, чтобы обеспечить их надлежащее функционирование и соответствие определениям.

Отзывы о первоначальном списке метаданных были получены в ходе опроса заинтересованных сторон и технического семинара в апреле 2021 года. На основе этих отзывов первоначальный список метаданных был пересмотрен, а ключевые метаданные для сбора были определены как приоритетные [6].

Метаданные и качество медицинского обслуживания / Metadata and quality of health care

Метаданные могут использоваться для оценки качества и целостности данных, что критически важно в медицинских исследованиях. Доступ к стандартному электронному набору полной и точной информации о метаданных может способствовать нахождению источников данных, подходящих для конкретного исследования, облегчать описание источников данных, которые планируется использовать в протоколе исследований

и способствовать оценке доказательной ценности результатов. Совместная целевая группа по большим данным руководителей агентств по лекарственным средствам и Европейского агентства по лекарственным средствам (HMA — EMA) рекомендовала «способствовать обнаружению данных посредством идентификации метаданных» в рамках своих рекомендаций.

Проект MINERVA (метаданные для обнаружения данных и воспроизводимости исследований в наблюдательных исследованиях) в Европе был направлен на решение проблем, связанных с отсутствием согласованных метаданных, препятствовавших возможности повторного использования информации во вторичных анализах, ограничивая общее влияние исходного исследования.

Проект был направлен на разработку и внедрение надёжных стандартов и практик метаданных.

На основе результатов исследования MINERVA и консультаций с сообществом ENCePP и другими заинтересованными сторонами, Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) разрабатывает электронный каталог, который будет содержать метаданные для облегчения поиска источников данных, т.е. для первоначального определения подходящих источников данных для изучения конкретного исследовательского вопроса, а также для оценки протоколов исследований и результатов исследований путём предоставления быстрого доступа к информации о пригодности источников данных [3].

ЕМА отвечает за научную оценку, контроль и мониторинг безопасности лекарств в Европейском Союзе (ЕС) для обеспечения их благоприятного соотношения риска и пользы. Система мониторинга безопасности лекарств начала формироваться с механизмов спонтанного сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях и с тех пор расширилась, включая обширные наблюдательные исследования. С 2006 года, когда была введена система управления рисками, ЕМА инициировала создание Европейской сети центров по фармакоэпидемиологии и фармаконадзору (ENCEPP), которая была запущена в 2007 году.

Существующие годы в Европе сталкивались с проблемами из-за разнородности систем здравоохранения и ограниченных выборок данных. ENCePP была создана для повышения исследовательских мощностей в области фармакоэпидемиологии, разработки общих методологических стандартов и предложений по управлению исследованиями. ENCePP собрала 168 центров из 18 стран, 75% которых являются некоммерческими организациями.

Ежегодно обновляемые методологические рекомендации ENCePP стали справочным ресурсом в области фармакоэпидемиологии.

ENCePP успешно поддерживает сотрудничество в разнообразной среде, благодаря стремлению к совместным принципам прозрачности и независимости, а также активному участию участников в совместных мероприятиях и инициативах. За 10 лет ENCePP значительно способствовала оценке соотношения рисков и пользы лекарств в Европе, повысив прозрачность в области наблюдательных исследований и предоставив методологические рекомендации [7].

Метаданные и эффективный обмен информацией / Metadata and efficient information exchange

С помощью метаданных можно делиться информацией, которая полезна для обнаружения схожих проблем и быстрого их решения.

Важно, чтобы информация о метаданных постоянно обновлялась, чтобы работать с актуальными

данными. В идеале обновление информации надо проводить ежегодно или чаще для конкретных источников данных, если это будет сочтено необходимым.

Метаданные играют важную роль в эффективном управлении и использовании медицинских данных, поддерживая научные исследования, клиническую практику и здравоохранение в целом.

Заключение / Conclusion

Метаданные с каждым годом имеют всё большее влияние на эффективность лечения пациента, преемственность данных между учреждениями и сохранность истории заболевания. Появление таких проектов как MINERVA указывают на потребность системы здравоохранения в новых и качественных системах во всём мире, которые позволят привести данные в упорядоченный вид, и облегчат поиск информации о пациенте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Валеева А. Х.-М., Гомон Ю. М., Белявская Н. М. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валеева Алтынай Хаджи-Муратовна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sovoglazka2000@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0001-2228-8565

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

РИНЦ SPIN-код: 1839-9558

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

Valeeva AH-M, Gomon YuM, Belyavskaya NM — text writing, editing, article design.

ABOUT THE AUTHORS

Altynai H.-M. Valeeva — Resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: sovoglazka2000@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0001-2228-8565

Yulia M. Gomon — Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

RSCI SPIN-code: 1839-9558

Белявская Надежда Максимовна — врач-терапевт ГБУЗ ЛО «Всезоложская клиническая межрайонная больницы» Врачебной амбулатории д. Кальтино, Ленинградская область, Российская Федерация

e-mail: belnad08@gmail.com

ORCID ID: 0009-0000-2215-5861

Nadezhda M. Belyavskaya — Belyavskaya Nadezhda — local doctor therapist of the Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, Kaltino village outpatient clinic, Leningrad Region, Russian Federation

e-mail: belnad08@gmail.com

ORCID ID: 0009-0000-2215-5861

Литература/References

- ГОСТ Р 7.0.10-2010 Набор элементов метаданных «Дублинское ядро» (ISO 15836:2003 Information and documentation – The Dublin Core Metadata Element Set) [GOST R 7.0.10-2010 The Dublin Core Metadata Element Set (ISO 15836:2003 Information and documentation – The Dublin Core Metadata Element Set)].
- Приказ Минздрава РФ от 24.12.2018 № 911Н «Об утверждении требований к государственным информационным системам в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, медицинским информационным системам медицинских организаций и информационным системам фармацевтических организаций» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 24, 2018 No. 911n "On Approval of Requirements for State Information systems in the field of healthcare of the Subjects of the Russian Federation, medical information systems of medical organizations and information systems of pharmaceutical organizations"].
- Свердлов Ф. Ю. Проблема информатизации лечебно-профилактических учреждений РФ (на примере ЛПУ г. Москвы). *Врач и информационные технологии*. 2014;4:52-58. [Sverdlov F. Yu. The problem of informatization of medical and preventive institutions of the Russian Federation (on the example of a medical and preventive institution in Moscow). *Doctor and information technology*. 2014;4:52-58. (In Russ.)].
- Good Practice Guide for the use of the Metadata: Catalogue of Real-World Data Sources V 1.0, European Medicines Agency, EMA/787647/2022, September 2022. Доступно по: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-use-metadata-catalogue-real-world-data-sources_en.pdf.
- Gini R, Sturkenboom MCJ, Sultana J, Cave A, Landi A, Pacurariu A, Roberto G, Schink T, Candore G, Slattery J, Trifirò G; Working Group 3 of ENCePP (Inventory of EU data sources and methodological approaches for multisource studies). Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):228-235. doi: 10.1002/cpt.1833.
- Pajouheshnia R, Gini R, Gutierrez L, Swertz MA, Hyde E, Sturkenboom M, Arana A, Franzoni C, Ehrenstein V, Roberto G, Gil M, Macià MA, Schäfer W, Haug U, Thurin NH, Lassalle R, Droz-Perroteau C, Zaccagnino S, Busto MP, Middelkoop B, Gembert K, Sanchez-Saez F, Rodriguez-Bernal C, Sanfèlix-Gimeno G, Hurtado I, Acosta MB, Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Gimeno-Miguel A, Prados-Torres A, Schultze A, Jansen E, Herings R, Kuiper J, Locatelli I, Jazbar J, Žerovnik Š, Kos M, Smit S, Lind S, Metspalu A, Simou S, Hedenmalm K, Cochino A, Alcini P, Kurz X, Perez-Gutthann S. Metadata for Data discoverability and Study replicability in observational Studies (MINERVA): Development and Pilot of a Metadata List and Catalogue in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024 Aug;33(8):e5871. doi: 10.1002/pds.5871.
- Kurz X, Perez-Gutthann S; ENCePP Steering Group. Strengthening standards, transparency, and collaboration to support medicine evaluation: Ten years of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Mar;27(3):245-252. doi: 10.1002/pds.4381.
- Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, Blomberg N, Boiten JW, da Silva Santos LB, Bourne PE, Bouwman J, Brookes AJ, Clark T, Crosas M, Dillo I, Dumon O, Edmunds S, Evelo CT, Finkers R, Gonzalez-Beltran A, Gray AJ, Groth P, Goble C, Grethe JS, Heringa J, 't Hoen PA, Hooft R, Kuhn T, Kok R, Kok J, Lusher SJ, Martone ME, Mons A, Packer AL, Persson B, Rocca-Serra P, Roos M, van Schaik R, Sansone SA, Schultes E, Sengstag T, Slater T, Strawn G, Swertz MA, Thompson M, van der Lei J, van Mulligen E, Velterop J, Waagmeester A, Wittenburg P, Wolstencroft K, Zhao J, Mons B. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data*. 2016 Mar 15;3:160018. doi: 10.1038/sdata.2016.18. Erratum in: *Sci Data*. 2019 Mar 19;6(1):6. doi: 10.1038/s41597-019-0009-6.
- HMA-EMA, "Priority Recommendations of the HMA-EMA Joint big Data Task Force," HMA EMA Big Data Steering Committee Group. Доступно по: <https://www.ema.europa.eu>.

- eu/en/documents/other/priority-recommendations-hma-ema-joint-big-data-task-force_en.pdf.
10. HMA/EMA joint Big Data Steering Group. Big Data Workplan 2023-2025. Доступно по: https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/workplan-2023-2025-hma-ema-joint-big-data-steering-group_en.pdf.
11. Pajouheshnia R, Gini R, Gutierrez L, Swertz MA, Hyde E, Sturkenboom M, Arana A, Franzoni C, Ehrenstein V, Roberto G, Gil M, Maciá MA, Schäfer W, Haug U, Thurin NH, Lassalle R, Droz-Perroteau C, Zaccagnino S, Busto MP, Middelkoop B, Gembert K, Sanchez-Saez F, Rodriguez-Bernal C, Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I, Acosta MB, Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Gimeno-Miguel A, Prados-Torres A, Schultze A, Jansen E, Herings R, Kuiper J, Locatelli I, Jazbar J, Žerovnik Š, Kos M, Smit S, Lind S, Metspalu A, Simou S, Hedenmalm K, Cochino A, Alcini P, Kurz X, Perez-Gutthann S. Metadata for Data discoverability and Study replicability in observational Studies (MINERVA): Development and Pilot of a Metadata List and Catalogue in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024 Aug;33(8):e5871. doi: 10.1002/pds.5871.
12. European Medicines Agency. Good Practice Guide for the Use of the Metadata Catalogue of Real-World Data Sources V 1.0. Доступно по: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-use-metadata-catalogue-real-world-data-sources_en.pdf.
13. Swertz MA, Dijkstra M, Adamusiak T, van der Velde JK, Kanterakis A, Roos ET, Lops J, Thorisson GA, Arends D, Byelas G, Muilu J, Brookes AJ, de Brock EO, Jansen RC, Parkinson H. The MOLGENIS toolkit: rapid prototyping of biosoftware at the push of a button. *BMC Bioinformatics.* 2010 Dec 21;11 Suppl 12(Suppl 12):S12. doi: 10.1186/1471-2105-11-S12-S12.
14. European Medicines Agency. “RWD Catalogues: Support. FAQ No. 57”. Режим доступа: <https://catalogues.ema.europa.eu/support>.
15. Gini R, Pajouheshnia R, Gardarsdottir H, Bennett D, Li L, Gulea C, Wientzek-Fleischmann A, Bazelier MT, Burcu M, Dodd C, Durán CE, Kaplan S, Lanes S, Marinier K, Roberto G, Soman K, Zhou X, Platt R, Setoguchi S, Hall GC. Describing diversity of real world data sources in pharmacoepidemiologic studies: The DIVERSE scoping review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024 May;33(5):e5787. doi: 10.1002/pds.5787.
16. Pajouheshnia R, Gini R, Gutierrez L, Swertz MA, Hyde E, Sturkenboom M, Arana A, Franzoni C, Ehrenstein V, Roberto G, Gil M, Maciá MA, Schäfer W, Haug U, Thurin NH, Lassalle R, Droz-Perroteau C, Zaccagnino S, Busto MP, Middelkoop B, Gembert K, Sanchez-Saez F, Rodriguez-Bernal C, Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I, Acosta MB, Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Gimeno-Miguel A, Prados-Torres A, Schultze A, Jansen E, Herings R, Kuiper J, Locatelli I, Jazbar J, Žerovnik Š, Kos M, Smit S, Lind S, Metspalu A, Simou S, Hedenmalm K, Cochino A, Alcini P, Kurz X, Perez-Gutthann S. Metadata for Data discoverability and Study replicability in observational Studies (MINERVA): Development and Pilot of a Metadata List and Catalogue in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024 Aug;33(8):e5871. doi: 10.1002/pds.5871.
17. Swertz M, van Enckevort E, Oliveira JL, Fortier I, Bergeron J, Thurin NH, Hyde E, Kellmann A, Pajouheshnia R, Sturkenboom M, Cunningham M, Nybo Andersen AM, Marcon Y, Gonçalves G, Gini R. Towards an Interoperable Ecosystem of Research Cohort and Real-world Data Catalogues Enabling Multi-center Studies. *Yearb Med Inform.* 2022 Aug;31(1):262-272. doi: 10.1055/s-0042-1742522.

Основной причиной смерти у пациентов после трансплантации солидных органов являются сердечно-сосудистые заболевания, которые, в первую очередь, обусловлены дислипидемией¹



21% пациентов после трансплантации сердца умирают от сердечно-сосудистых заболеваний²



У пациентов после трансплантации почки **частота инфаркта миокарда примерно в 6 раз выше**, чем в общей популяции²



Целевой уровень ХС ЛНП у пациентов после трансплантации сердца **<1,8 ммоль/л³**



Пациенты с хронической болезнью почек имеют **высокий развития ССЗ**. После трансплантации почки риск дислипидемии с ССЗ не снижается⁴



Надлежащий контроль дислипидемии у пациентов после трансплантации солидных органов, а также у пациентов с ХБП — основа снижения сердечно-сосудистых рисков

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХБП - хроническая болезнь почек.

1. Kobashigawa JA, Starling RC, Mehra MR, et al. Multicenter retrospective analysis of cardiovascular risk factors affecting long-term outcome of de novo cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2006;25(9):1063-9. 2. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2005;16(2): 496-506. 3. Simonenko M, Hansen D, Niebauer J, et al. Prevention and rehabilitation after heart transplantation: A clinical consensus statement of the European Association of Preventive Cardiology, Heart Failure Association of the ESC, and the European Cardio Thoracic Transplant Association, a section of ESOT [published correction appears in Eur J Prev Cardiol. 2024 Jul 16;zwae226]. Eur J Prev Cardiol. 2024;31(11):1385-1399. 4. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Lancet. 2020; 395(10225): 709–33. 5. Федеральные клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» МЗ РФ, 2023 г.

11276024/INC/DIG/1024/0

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

