

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2023 № 3 (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. м. 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
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан
Жулёв Юрий Александрович
г. Москва, Россия
Журавлёва Марина Владимировна
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Иванов Александр Викторович
г. Москва, Россия
Карпов Олег Ильич
д. м. н., 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
Павлыш Андрей Владиславович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д. м. н., проф., акад. НАН РК, Алматы, Казахстан
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. т. 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
к. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. н., г. Москва, Россия
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., г. Волгоград, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, Россия

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

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-Ok.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 № 3(1), 2023 г. подписан в печать: 12.03.2023.
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-Ok.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Роль RWD/RWE в оценке технологий здравоохранения <i>Боровская В. Г., Курьлев А. А.</i>	1
---	---

Оценка экономической эффективности вакцинации против коклюша на основе данных реальной клинической практики <i>Светличная С. В., Елагина Л. А., Попович Л. Д.</i>	9
---	---

Потребность в видах стационарного лечения и прогнозирование бюджета для больных раком лёгкого с впервые установленным диагнозом <i>Юркова Ю. П., Мерабишвили В. М., Левченко Е. В.</i>	20
--	----

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Оценка рисков злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики <i>Пчелинцев М. В.</i>	30
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕГИСТРЫ

Ведение пациентских регистров, на основании которых регуляторные органы могут принимать решения в отношении лекарственных препаратов <i>Иванов А. В., Семькин В. Н.</i>	41
---	----

ЮБИЛЕЙ

Сергей Кенсаринович Зырянов: к 50-летию со дня рождения <i>От редакции</i>	51
---	----

CONTENTS

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Role of RWD/RWE in health technology assessment <i>Borovskaya VG, Kurylev AA</i>	1
---	---

Evaluation of the economic efficacy of vaccination against pertussis based on real-world data <i>Svetlichnaya SV, Elagina LA, Popovich LD</i>	9
--	---

The need for types of inpatient treatment and budget forecasting for lung cancer patients with a first established diagnosis <i>Yurkova YuP, Merabishvili VM, Levchenko EV</i>	20
--	----

DRUG SAFETY

Assessing the risks of abuse of opioids in real-world data <i>Pchelintsev MV</i>	30
---	----

CLINICAL REGISTERS

Maintaining patient registers, on the basis of which regulatory authorities can make decisions regarding medicines <i>Ivanov AV, Semykin VN</i>	41
---	----

ANNIVERSARY

Zyryanov Sergey: on the occasion of his 50th birthday <i>Editorial</i>	51
---	----

Роль RWD/RWE в оценке технологий здравоохранения

Боровская В. Г. ¹, Курылев А. А. ^{1, 2}

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

² – ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Ввиду ряда причин рандомизированные клинические исследования на сегодняшний день не могут справиться с теми задачами, которые ставит современное здравоохранение, что было ярко продемонстрировано пандемией COVID-19. Это дало новый импульс для развития направления RWD/RWE, тогда стало ясно, что в случае невозможности, неэтичности и других причин можно эффективно пользоваться новыми методиками получения качественных доказательств, которые в дальнейшем могут использоваться лицами, принимающими решения, и организациями, занимающимися оценкой технологий здравоохранения.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; RWD; доказательства реальной клинической практики; RWE; оценка технологий здравоохранения; ОТЗ; COVID-19

Для цитирования:

Боровская В. Г., Курылев А. А. Роль RWD/RWE в оценке технологий здравоохранения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(1):1 — 8. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-26>.

Поступила: 27 января 2023 г. **Принята:** 30 января 2023 г. **Опубликована:** 09 марта 2023 г.

Role of RWD/RWE in health technology assessment

Borovskaya V. G. ¹, Kurylev A. A. ^{1, 2}

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

² – FSBI National Research Center of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

For many reasons randomized clinical trials today can't cope with the tasks set by modern health care, which was clearly demonstrated by the COVID-19 pandemic. This gave new impetus to the development of the RWD/RWE. It became obviously that in cases of impossibility, unethical and other reasons, new methods for obtaining high-quality evidence may be effectively used, and later can be used by decision-makers and organizations engaged in the assessment of health technologies.

Keywords: real-world data; RWD; real-world evidence; RWE; health technology assessment; HTA; COVID-19

For citation:

Borovskaya VG, Kurylev AA. Role of RWD/RWE in health technology assessment. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(1):1 — 8. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-26>.

Received: January 27, 2023. **Accepted:** January 30, 2023. **Published:** March 09, 2023.

Актуальность

На протяжении многих лет многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования считаются золотым стандартом получения всей необходимой информации о безопасности, доказательств об эффективности исследуемого лекарственного препарата (ЛП). Эти данные лежат в основе принятия решения со стороны регуляторов о разрешении или отклонении заявки о выдаче регистрационного удостоверения для

ЛП. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) — исследования на определённых выборках людей, все эти исследования были заблаговременно спланированы, и все процедуры в рамках РКИ строго регламентированы. Столь жёсткое следование протоколу обусловлено необходимостью достичь статистической достоверности и минимизировать риск ошибок анализа [1]. Помимо множества положительных сторон у РКИ есть свои недостатки:

- дороговизна — поскольку требуется наличие многочисленных центров для проведения исследований, персонала, большой выборки пациентов для получения репрезентативной выборки;
- длительность — проведение РКИ, особенно III фазы, может занимать не один год;
- неэтичность — проведение некоторых РКИ, например с плацебо-контролем, для ряда пациентов, которые страдают хроническими, онкологическими заболеваниями, будет неэтично и невозможно;
- изолированность от «реального мира» — пациенты, участвующие в РКИ, находятся в своеобразной изоляции, в «тепличных условиях», на которые не воздействуют многочисленные факторы из обычной жизни. При выходе ЛП в широкое обращение он может применяться у пациентов с факторами риска, которые не были учтены в исследовании, что может сказаться на эффективности;
- неспособность дать исчерпывающие ответы на вопросы, которые возникают по мере развития науки и технологий, поскольку РКИ не предусматривают анализ больших данных (англ. Big Data).

Учитывая стремительное развитие современных технологий, рост количества пользователей электронных устройств, их доступность и вместе с тем рост объёма информации, которая могла бы быть полезна для здравоохранения, необходимо создавать инструменты для их анализа и применения результатов. В связи с этим растёт интерес со стороны различных регуляторных органов и организаций, занимающихся оценкой технологий здравоохранения (ОТЗ), к данным, полученным из реальной клинической практики (англ. real-world data; RWD), и доказательствам, основанным на данных клинической практики (англ. real-world evidence; RWE), для принятия решений об эффективности новых стратегий в лечении пациентов [2]. Таким образом, нет необходимости проводить РКИ:

- когда ввиду неэтичности к пациентам, у которых течение заболевания предсказуемо и без вмешательства в скором времени приведёт к смерти, не целесообразно создавать плацебо группу сравнения;
- когда для развития нежелательных явлений (НЯ) в ходе РКИ требуется неопределённо долгое время и вероятность НЯ низка;
- когда существуют иные препятствия для проведения РКИ (например, юридические);
- когда из-за многочисленных критериев включения/исключения невозможно обеспечить высокую валидность и адекватную обобщае-

мость, набрать участников для исследования — из-за этого результаты будут неприменимы для пациентов с определённым заболеванием.

В таких случаях следует обращаться к RWD/RWE [1].

Материалы и методы

Для подготовки литературного обзора были проанализированы последние публикации в журнале *Journal of Comparative Effectiveness Research*, опубликованные с 2021 по декабрь 2022 года включительно. Выбор узкого временного диапазона обусловлен динамичностью развития этого направления и необходимостью отслеживать последние изменения в этой области. Все публикации содержали такие ключевые слова, как «RWD/RWE», «ОТЗ», «оценка сравнительной эффективности», дополнительно были проанализированы предлагавшиеся списки литературы.

Экстраполяция данных RWD/RWE о сравнительной эффективности между странами

Регулирующие органы и агентства по ОТЗ обычно отдают предпочтение использованию РКИ для оценки сравнительной эффективности медицинских технологий, поскольку рандомизация сводит к минимуму риск путаницы из-за неизмеренных характеристик пациентов. Однако для принятия решений, основанных на RWD/RWE, требуется, чтобы данные были внешне достоверными, другими словами, чтобы эффекты лечения в исследовании представляли собой объективные оценки эффективности в популяции, для которой принимается решение («целевая популяция»). РКИ проводятся на тщательно отобранных выборках пациентов, исключая важные подгруппы пациентов, которые могут получать лечение в клинической практике.

Исследования с использованием RWD/RWE становятся всё более распространёнными источниками доказательств сравнительной эффективности. Несмотря на увеличивающееся риск смещения отсутствие рандомизации, исследования RWD/RWE проводятся на выборках пациентов, проходящих лечение в реальной клинической практике, что, как считается, больше соответствует действительности.

Внешняя валидность включает в себя обобщаемость и переносимость. Под обобщаемостью понимается, насколько выводы исследования могут быть распространены на целевую популяцию, из которой была получена информация для проведения исследования. Под переносимостью результатов понимают, насколько они могут быть распространены на отдельную (внешнюю) популяцию, не принимавшую участия в исследовании. Для того

чтобы переносимость была полноценной, следует проанализировать большой объём информации, который поступает вне исследований — например, из международных баз данных. Однако существуют различия в доступности и качестве RWD в разных странах, что обуславливает озабоченность ряда организаций, занимающихся ОТЗ, отсутствием возможности экстраполяции данных. Из-за этого европейские агентства ОТЗ неохотно принимают реальные данные из других стран. В конечном итоге это приводит к тому, что агентства ОТЗ отдают предпочтение местным RWD, что ведёт к неполному пониманию ситуации [3].

Оценка клинической пользы

Потенциал использования RWD/RWE для оценки сравнительного эффекта лечения огромен и всё чаще признаётся агентствами ОТЗ и другими органами, занимающимися возмещением расходов в здравоохранении [4]. Тем не менее до сих пор не существует полноценных руководств, которые бы описывали наилучшие методики для использования таких исследований. В исследовании *Jaksa et al.* авторы определили набор критериев, которым должны соответствовать рекомендации для RWD/RWE, и проанализировали 41 опубликованное методологическое руководство регулирующих органов, агентств ОТЗ и профессиональных сообществ [5]. Проведённое исследование продемонстрировало пробелы в существующих руководствах и побудило авторов призвать к совместным усилиям для поддержки разработки всесторонних согласованных руководств по RWD/RWE в условиях регулирования и возмещения расходов.

Публикация *Kent S и соавт.* посвящена сбору и анализу RWD/RWE [6]. Авторы разработали набор рекомендаций для тех, кто проводит нерандомизированные сравнения, основанные на обзоре существующих руководств, взаимодействии с органами ОТЗ и конференции с участием 16 профильных экспертов из 8 стран. Общие рекомендации охватывают передовой опыт в планировании, разработке, анализе и подготовке отчётности исследований, в них пересматривается отношение к ряду ранее игнорируемых подходов.

Высший совет по здравоохранению Франции (*фр.* Haute Autorité de Santé; HAS) недавно попытался удовлетворить потребность в таких руководствах, опубликовав своё методологическое пособие по использованию RWD/RWE при оценке ЛП и медицинских устройств во Франции. Руководство HAS предоставляет информацию по ряду областей, включая соображения, касающиеся ситуаций, в которых использование RWE может быть полезным, а также подходы для устранения предвзятости и путаницы.

Британский национальный институт здравоохранения и передового опыта в области здравоохранения (*англ.* National Institute for Health and Care Excellence; NICE) опубликовал проект системы фактических данных из реального мира [7]. Это новый шаг вперёд, так как проект описывает текущее и потенциальное использование RWE в представлении NICE, включая документирование естественного течения болезни, её экономического бремени, а также предоставление входных данных для экономических моделей, исходную частоту событий на этапе включения, использование ресурсов и затраты. NICE также разрабатывает специальный инструмент оценки пригодности данных для облегчения подсчётов. Установлены критерии, касающиеся источников данных (сбор, охват и управление), качества данных (полнота и точность ключевых переменных исследования) и актуальности данных (наличие ключевых искажающих факторов и результатов, обобщаемость для целевой популяции, размер выборки и последующее наблюдение). Руководство по анализу содержит рекомендации о том, как выявить потенциальные искажающие факторы, сформулировать причинно-следственные связи, решить проблему смещения результатов, рассмотреть и устранить влияние систематической ошибки из-за информационной цензуры, отсутствующих данных и ошибок измерения, а также использовать анализ чувствительности и количественной систематической ошибки. В документе изложены требования к отчётности, включая обоснование необходимости нерандомизированных доказательств, публикации протоколов исследований и планов анализа, использование инструментов для предоставления информации о ключевых аналитических методах и методах для минимизации риска систематической ошибки [4, 8].

Влияние пандемии COVID-19 на RWD/RWE

Большую роль для поддержки развития технологий здравоохранения в области RWD/RWE имеет скорость получения этих данных. Эта проблема особо остро стоит в Европе, где из-за характера систем здравоохранения поставщиками данных чаще являются государственные органы, что зачастую увеличивает срок извлечения данных. Это ключевое препятствие в контексте начальной оценки технологий здравоохранения, где сроки для создания RWD обычно ограничиваются периодом между получением результатов исследований и сроком рассмотрения ОТЗ.

Пандемия COVID-19 продемонстрировала на примерах ряда стран, что время, за которое получают доступ к RWD (данным о проведённом лечении, об исходах), можно сократить или даже разработать новые платформы. Таким примером

служит использование аналитической сети TriNetX, охватывающей 8 стран, 62 организации здравоохранения, более 81 миллиона пациентов. Сеть была разработана для изучения неврологических и психиатрических исходов у перенесших COVID-19. Исследование показало значительную частоту развития этих исходов (ретроспективный анализ более 200 000 пациентов) и острую потребность в соответствующем уходе за такими пациентами [9].

В международном когортном исследовании, проведённом в США, Испании, Китае и Южной Корее, изучались методы лечения, используемые при госпитализации по поводу COVID-19. Труднодоступные испанские данные были предоставлены двумя больницами, которые сотрудничали в рамках схемы обмена данными о COVID-19, при этом данные в целом демонстрируют огромную неоднородность в использовании ЛП на ранних стадиях пандемии, поскольку практикующие врачи пытались понять, какие методы лечения были бы эффективны против этого заболевания [10].

OpenSAFELY, британская аналитическая платформа, созданная для решения неотложных вопросов, касающихся эпидемиологии COVID-19 и охватывающая 24 миллиона человек, зарегистрированных в клиниках общей практики с использованием специального программного обеспечения, использовалась для изучения этнических различий в частоте госпитализаций и смертей от COVID-19. Были продемонстрированы существенные этнические различия в частоте развития неблагоприятных исходов COVID-19, в том числе после учёта важных ковариатов, таких как социально-демографические характеристики и бытовые особенности [11].

В то время как результатом пандемии стало огромное количество информации, в настоящее время доступ к ней остаётся только для тех, кто исследует COVID-19 и связанные с ним последствия для здоровья, что подчёркивает необходимость в создании подобных интернациональных баз данных и по другим нозологиям. Разумеется, развитие этих инициатив в области данных потребует значительных инвестиций и определения приоритетности ресурсов в долгосрочной перспективе, но уже не является непреодолимой преградой [12].

Ценность инновационных методов для ОТЗ

За последнее десятилетие доступность инновационных методов лечения существенно возросла, особенно в области онкологии. Потребность в получении новых видов лечения онкологических заболеваний и желание ускорить доступность этого лечения для пациентов привели к одобрению инновационных методов. В ряде случаев новые методы лечения обладают ограниченными данными об их преимуществах в эффективности и безопас-

ности. Таким образом, эти ЛП начинают использоваться в условиях ограниченных данных об их превосходстве относительно уже существующей терапии. Для решения этой проблемы методы лечения подвергаются переоценке через определённый период времени, при этом использование RWD играло положительную роль в таких переоценках, т.к. выявляются наиболее эффективные методы лечения. Результаты повторных исследований, которые не подтверждают первоначальную предполагаемую ценность конкретного лечения, часто вызывают споры о целесообразности их дальнейшего применения. Однако при рассмотрении выгод от ускоренного доступа на рынок важно не сосредотачиваться исключительно на конкретных случаях, а понимать, в какой степени доступ к целому ряду инновационных методов лечения приносит пользу популяциям пациентов и системам здравоохранения в целом. В связи с этим в ряде недавних работ использовались данные реального мира (RWD), чтобы дать представление о преимуществах на уровне населения и ценности инновационных методов лечения в онкологии.

В анализе, опубликованном на основе данных Surveillance, Epidemiology and End Results — программы наблюдения за онкологическими пациентами Национального института рака США, — продемонстрировано, что смертность при немелкоклеточном раке лёгкого (НМРЛ) снижалась быстрее и что улучшение выживаемости произошло вскоре после внедрения инновационных методов лечения этого заболевания [13].

Эффективность лечения метастатического рака молочной железы (МРМЖ) изучалась в исследовании *Grinda et al.* на основании данных Epidemiology-Strategy-Medico-Economical, французской общенациональной обсервационной когорты. Исследование показало, что выживаемость у пациентов с МРМЖ улучшилась за 12-летний период, начиная с 2008 г., в первую очередь за счёт улучшений в лечении в подгруппе пациентов с HER2+, что коррелировало со значительным увеличением использования анти-HER2-терапии за тот же период [14].

В отличие от предыдущих исследований, которые были сосредоточены только на клинических преимуществах, недавнее бельгийское исследование использовало RWD для изучения как клинической, так и экономической перспективы для пациентов и здравоохранения. Это исследование объединило данные из Бельгийского регистра рака о выживаемости, использовании ЛП с данными о расходах на случаи нетрудоспособности из двух других бельгийских источников RWD. Исследователи изучили взаимосвязь между улучшением выживаемости по 12 онкологическим заболеваниям в период с 2004 по 2017 год и увеличением затрат

на лечение пациентов с этими диагнозами за тот же период. Исследование показало, что при НМРЛ увеличение выживаемости наблюдалось одновременно со значительным увеличением расходов на инновационные ЛП. Однако при многих других заболеваниях, в том числе при раке молочной железы, значительного улучшения выживаемости не наблюдалось, несмотря на существенное увеличение расходов на инновационные лекарства за тот же период. Эти результаты вызывают вопросы относительно общей ценности инновационных методов лечения в онкологии. Авторы признают недостатки в оценке клинических преимуществ инновационных методов лечения, которые привели к таким результатам. Например, отсутствие серьёзных улучшений в выживаемости, несмотря на внедрение инновационных методов лечения, можно объяснить отсутствием де-таллизации данных для проведения оценки [15].

Методы машинного обучения

Несмотря на то что РКИ по-прежнему остаются золотым стандартом для оценки эффективности лечения, использование RWD для этой цели становится всё более важным. RWD предлагают оценить сравнительную эффективность, когда нет возможности провести полноценные РКИ, т.к. можно дополнить их данные, предоставляя оценки в долгосрочной перспективе для популяции, обычно исключаемой из РКИ.

Однако отказ от использования рандомизации имеет ограничения, наиболее важным из которых является повышенный риск смещения и других систематических ошибок. Количественные методы анализа погрешностей помогают изучить влияние учтённых отклонений на оценку лечения и экономической эффективности, но более важными представляются подходы, которые помогают ограничить эти отклонения [16].

В недавно опубликованном отчёте о передовой практике Международного общества фармакоэкономики и исследований исходов (*англ.* International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research; ISPOR) представлены возможности, которые методы машинного обучения могут предоставить в клинко-экономических исследованиях, а также выделяются несколько подходов, позволяющих свести к минимуму путаницу в исследованиях RWD, включая когортные исследования, выбор, идентификацию и корректировку вмешивающихся факторов, а также оценку неоднородности лечебного эффекта [17].

Выбор когорты выделен в отчёте как область, в которой методы машинного обучения предлагают особые перспективы. Источники RWD, особенно электронные медицинские карты, часто содержат переменные (данные) из неструктурированных

источников, таких как заметки врача произвольного характера в историях болезни. Традиционно из таких источников информацию извлекали вручную, что требует больших затрат и времени. В отчёте подчёркивается, что методы машинного обучения, например обработка часто используемых профессиональных выражений, могут повысить эффективность когортного отбора. При этом специалисты сначала маркируют данные, обучают программные модели на этих данных, а затем применяют их к новым данным, чтобы определить вероятность приемлемости когорты. Высказанная в отчёте озабоченность заключается в том, что такой подход максимизирует специфичность по сравнению с чувствительностью (генерируя мало ложноположительных результатов, но много ложноотрицательных результатов), что приводит к систематической ошибке отбора, если ложноотрицательные результаты не отбираются случайным образом [18].

В руководстве ISPOR представлены методы идентификации вмешивающихся факторов (конфаундеров). Руководящие принципы ОТЗ по RWD рекомендуют выявлять вмешивающиеся факторы с помощью систематического поиска прогностических исследований и/или использования мнений экспертов [7, 16]. Однако недостаток в знаниях в отношении менее изученных нозологий, небольшие размеры выборки могут ограничивать возможность учёта всех потенциальных вмешивающихся факторов, даже если данные о них доступны. В отчёте объясняется, как методы машинного обучения можно использовать вместе с данными выборки исследования для выявления новых релевантных вмешивающихся факторов и/или сокращения набора ковариат до тех, которые являются наиболее прогностически значимыми. Это может быть особенно полезно при небольших выборках, где статистические методы способны к переобучению. В отчёте описывается, как методы машинного обучения могут улучшить подходы, используемые для корректировки систематических ошибок, таким образом, эти технологии позволяют гибко оценивать неоднородность эффекта лечения [19, 20], что полезно в переходе к индивидуализированному подходу в лечении пациентов. Алгоритмы машинного обучения хороши ровно настолько, насколько хороши данные, на которых они учатся, а это означает, что если обучающие данные ошибочны, то и алгоритмы тоже. Например, система обучения для выявления диабетической ретинопатии, разработанная Google Health, продемонстрировала высокую точность как в лабораторной, так и в клинической практике во многих странах [21, 22], но столкнулась с трудностями внедрения в странах с низким и средним уровнем дохода, где преобладали изображения низкого качества [23].

Заключение

Благодаря научно-техническому прогрессу, человечество находится в бесконечном потоке информации, которую стараются преобразовать в электронный формат для удобства дальнейшего анализа. Для здравоохранения значение имеют медицинские карты, реестры и регистры пациентов, базы данных, предоставляемых страховыми компаниями, и даже информация, которая собирается мобильными устройствами и специальными приложениями. Сейчас эта информация становится всё более доступной для научного сообщества, а благодаря современным технологиям машинного обучения и постоянно разрабатываемым рекомендациям её легче анализировать, а результаты внедрять в медицинскую практику. В тех случаях, когда не представляется возможным провести РКИ и использовать данные «золотого стандарта», а вопрос неудовлетворённости медицинской помощью

остаётся открытым, RWD и RWE становятся отличным подспорьем для учёных, регуляторных органов и организаций по ОТЗ. Однако даже наличие большого количества информации не даёт гарантий её качества и последующей возможности применения полученных результатов в жизни. Открытыми вопросами остаются подходы к выбору информации и способам её анализа. Немаловажным является стремление получения более полной картины об имеющейся ситуации, для чего необходимо объединять базы данных, начиная от первичного медицинского звена до стационаров и научных центров в рамках одного города, а затем по стране в целом, с последующей возможностью обмениваться этими данными с другими странами.

Для это следует продолжать активную мультидисциплинарную и интернациональную работу над созданием рекомендаций, которые бы могли наиболее полно отвечать на вопросы исследователей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие автора. Боровская В.Г. — анализ литературных данных, написание текста; Курьев А.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боровская Валентина Геннадьевна — врач-терапевт, ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: valentine.borovskaya@gmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-4180-0878>
SPIN-код 9795-9621

Курьев 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
Автор, ответственный за переписку
e-mail: alexey-kurylev@yandex.ru
 <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>
SPIN-код 7966-0845

Литература/References

1. Журавков А.А., Колбин А.С. Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE: методологический подход. *Качественная*

клиническая практика. 2022;(2):21-7. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-21-27>. [Zhuravkov AA, Kolbin AS. External control

- during RWD/RWE research: a methodological approach. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022; (2):21-7. (In Russ.).]
2. Новодережкина Е.А., Зырянов С.К. Значение исследований реальной клинической практики в оценке технологий здравоохранения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(3):380-9. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika>. 2022.120. [Novoderezhkina EA, Zyryanov SK. The role of real-world data and real-world evidence in health technology assessment. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15 (3):380-9. (In Russ.)].
 3. Simpson A, Ramagopalan SV. R WE ready for reimbursement? A round up of developments in real-world evidence relating to health technology assessment: part 10. *J Comp Eff Res*. 2023 Jan; 12 (1):e220194. doi: 10.2217/cer-2022-0194. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36453665.
 4. Simpson A, Ramagopalan SV. R WE ready for reimbursement? A round up of developments in real-world evidence relating to health technology assessment: part 4. *J Comp Eff Res*. 2022 Jan; 11 (1):11-2. doi: 10.2217/cer-2021-0243. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34702048.
 5. Jaksa A, Wu J, Jónsson P, Eichler HG, Vittoe S, Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res*. 2021 Jun;10 (9):711-31. doi: 10.2217/cer-2020-0228. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33928789.
 6. Kent S, Salcher-Konrad M, Boccia S, Bouvy JC, Waure C, Espin J, Facey K, Nguyen M, Rejon-Parrilla JC, Jonsson P. The use of nonrandomized evidence to estimate treatment effects in health technology assessment. *J Comp Eff Res*. 2021 Oct;10 (14):1035-43. doi: 10.2217/cer-2021-0108. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34279114.
 7. National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework (2022). <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>.
 8. Simpson A, Ramagopalan SV. R WE ready for reimbursement? A round up of developments in real-world evidence relating to health technology assessment: part 9. *J Comp Eff Res*. 2022 Nov; 11 (16):1147-9. doi: 10.2217/cer-2022-0145. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35998008.
 9. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021 May; 8(5):416-27. doi: 10.1016/S2215-0366 (21) 00084-5. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33836148; PMCID: PMC8023694.
 10. Prats-Urbe A, Sena AG, Lai LYH, Ahmed WU, Alghoul H, Alser O, Alshammari TM, Areia C, Carter W, Casajust P, Dawoud D, Golozar A, Jonnagaddala J, Mehta PP, Gong M, Morales DR, Nyberg F, Posada JD, Recalde M, Roel E, Shah K, Shah NH, Schilling LM, Subbian V, Vizcaya D, Zhang L, Zhang Y, Zhu H, Liu L, Cho J, Lynch KE, Matheny ME, You SC, Rijnbeek PR, Hripcsak G, Lane JC, Burn E, Reich C, Suchard MA, Duarte-Salles T, Kostka K, Ryan PB, Prieto-Alhambra D. Use of repurposed and adjuvant drugs in hospital patients with covid-19: multinational network cohort study. *BMJ*. 2021 May 11;373: n1038. doi: 10.1136/bmj. n1038. Erratum in: *BMJ*. 2021 May 21;373: n1277. PMID: 33975825; PMCID: PMC8111167.
 11. Mathur R, Rentsch CT, Morton CE, Hulme WJ, Schultze A, MacKenna B, Eggo RM, Bhaskaran K, Wong AYS, Williamson EJ, Forbes H, Wing K, McDonald HI, Bates C, Bacon S, Walker AJ, Evans D, Inglesby P, Mehrkar A, Curtis HJ, DeVito NJ, Croker R, Drysdale H, Cockburn J, Parry J, Hester F, Harper S, Douglas IJ, Tomlinson L, Evans SJW, Grieve R, Harrison D, Rowan K, Khunti K, Chaturvedi N, Smeeth L, Goldacre B; OpenSAFELY Collaborative. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet*. 2021 May 8;397 (10286):1711-24. doi: 10.1016/S0140-6736 (21) 00634-6. Epub 2021 Apr 30. Erratum in: *Lancet*. 2021 May 6. PMID: 33939953; PMCID: PMC8087292.
 12. Simpson A, Ramagopalan SV. R WE ready for reimbursement? A round up of developments in RWE relating to health technology assessment: part 2. *J Comp Eff Res*. 2021 Sep;10 (13):957-9. doi: 10.2217/cer-2021-0144. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34184540.
 13. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, Mariotto AB, Lowy DR, Feuer EJ. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383 (7):640-9. doi: 10.1056/NEJMoa1916623. PMID: 32786189; PMCID: PMC8577315.
 14. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, Dalenc F, Gonçalves A, Debled M, Patsouris A, Mouret-Reynier MA, Mailliez A, Clatot F, Levy C, Ferrero JM, Desmoulins I,

- Uwer L, Petit T, Jouannaud C, Lacroix-Triki M, Deluche E, Robain M, Courtinard C, Bachelot T, Brain E, Pérol D, Delalogue S. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open*. 2021 Jun;6 (3):100114. doi: 10.1016/j.esmoop. 2021.100114. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33895695; PMCID: PMC8095121.
15. Neyt M, Devos C, Thiry N et al. Do innovative medicines against cancer always have a real added value? Belgian Health Care Knowledge Centre, 343Cs (2021). <https://doi.org/10.57598/R343CS>.
 16. Simpson A, Ramagopalan SV. R WE ready for reimbursement? A round up of developments in real-world evidence relating to health technology assessment. *J Comp Eff Res*. 2021 Jul;10 (10):797-9. doi: 10.2217/ce-2021-0098. Epub 2021 May 6. PMID: 33955236.
 17. Padula WV, Kreif N, Vanness DJ, Adamson B, Rueda JD, Felizzi F, Jonsson P, IJzerman MJ, Butte A, Crown W. Machine Learning Methods in Health Economics and Outcomes Research-The PALISADE Checklist: A Good Practices Report of an ISPOR Task Force. *Value Health*. 2022 Jul;25 (7):1063-80. doi: 10.1016/j.jval. 2022.03.022. PMID: 35779937.
 18. Birnbaum B, Nussbaum N, Seidl-Rathkopf K et al. Model-assisted cohort selection with bias analysis for generating large-scale cohorts from the EHR for oncology research. *arXiv*. 2020. doi: 10.48550/arXiv. 2001.09765
 19. Athey S, Tibshirani J, Wager S. Generalized random forests. *Project Euclid*. 2019;47 (2):1148-78. doi: 10.1214/18-AOS1709
 20. Kreif N, Diazordaz K, Moreno-Serra R, Mirmelman A, Hidayat T, Suhreke M. Estimating heterogeneous policy impacts using causal machine learning: a case study of health insurance reform in Indonesia. *Health Serv Outcomes Res Method Springer*. 2022;22 (2):192-227. doi: 10.1007/s10742-021-00259-3
 21. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, Venugopalan S, Widner K, Madams T, Cuadros J, Kim R, Raman R, Nelson PC, Mega JL, Webster DR. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016 Dec 13;316 (22):2402-10. doi: 10.1001/jama. 2016.17216. PMID: 27898976.
 22. Raumviboonsuk P, Krause J, Chotcomwongse P, Sayres R, Raman R, Widner K, Campana BJL, Phene S, Hemarat K, Tadarati M, Silpa-Archa S, Limwattanayingyong J, Rao C, Kuruvilla O, Jung J, Tan J, Orprayoon S, Kangwanwongpaisan C, Sukumalpaiboon R, Luengchaichawang C, Fuangkaew J, Kongsap P, Chualinpha L, Saree S, Kawinpanitan S, Mitvongsa K, Lawanasakol S, Thepchatri C, Wongpichedchai L, Corrado GS, Peng L, Webster DR. Deep learning versus human graders for classifying diabetic retinopathy severity in a nationwide screening program. *NPJ Digit Med*. 2019 Apr 10;2:25. doi: 10.1038/s41746-019-0099-8. Erratum in: *NPJ Digit Med*. 2019 Jul 23;2:68. PMID: 31304372; PMCID: PMC6550283.
 23. Beede E, Baylor E, Hersch F et al. A human-centered evaluation of a deep learning system deployed in clinics for the detection of diabetic retinopathy. Presented at: *Proceedings of the 2020 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems*. Honolulu, Hawaii, USA (2020):1-12. doi: 10.1145/3313831.3376718 [myrwd](https://myrwd.ru)

Оценка экономической эффективности вакцинации против коклюша на основе данных реальной клинической практики

Светличная С. В. ¹, Елагина Л. А. ¹, Попович Л. Д. ²

¹ – Независимый институт социальных инноваций (НИСИ), Москва, Российская Федерация

² – ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Внедрение в нашей стране массовой вакцинации от коклюша снизило частоту этой инфекции. Уменьшение охвата детей прививками в 80-90-е гг. XX в. привело в настоящее время к росту заболеваемости. Требуется возвращение к активной вакцинации/ревакцинации населения против коклюша. Экономические аспекты такого подхода к общественному здоровью требуют изучения на основе данных реальной клинической практики (RWD). *Материалы и методы:* был проведён расчёт макроэкономических эффектов вакцинации на примере Дальневосточного федерального округа (ДФО) для бустерной вакцинации против коклюша детей в возрасте 6 и 7 лет на основе RWD с расчётами потенциального прогнозного числа заболевающих ежегодно. Разработана модель эпидемиологической ситуации с коклюшем в ДФО на основе статистики и проекта Глобального груза болезней. Размер условной когорты детей 6-7-летнего возраста — 100 тысяч человек. Предполагалось, что 95% из них получит однократно вакцину для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточную), комбинированную, адсорбированную, с учётом её эффективности и стоимости. Произведён расчёт монетарного эквивалента эпидемиологического выигрыша в связи с предотвращённым заболеванием у вакцинированных детей с учётом подушевого внутреннего регионального продукта. Результаты: суммарный выигрыш в связи с предотвращённым заболеванием при ревакцинации когорты в ДФО может составить 21,15 млн рублей ежегодно, а в связи с предотвращением смертей в оставшиеся годы жизни — 50,45 млн рублей. Общая выгода при ревакцинации в когорте детей 6-7 лет с учётом их влияния на заболеваемость детей младших возрастных групп могла бы потенциально составлять 198,69 млрд рублей за весь период действия вакцины (7 лет). *Заключение:* результаты проведённого моделирования на основе RWD и прогноза эпидемического процесса доказывают экономическую целесообразность ревакцинации от коклюшной инфекции у детей в возрасте 6-7 лет в Российской Федерации.

Ключевые слова: RWD; коклюш; вакцинация; экономические результаты; оценка технологий здравоохранения

Для цитирования:

Светличная С. В., Елагина Л. А., Попович Л. Д. Оценка экономической эффективности вакцинации против коклюша на основе данных реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2023;3 (1):9 — 19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-27>.

Поступила: 07 февраля 2023 г. **Принята:** 08 февраля 2023 г. **Опубликована:** 09 марта 2023 г.

Evaluation of the economic efficacy of vaccination against pertussis based on real-world data

Svetlichnaya S. V. ¹, Elagina L. A. ¹, Popovich L. D. ²

¹ – Independent Institute for Social Innovations (IISI), Moscow, Russian Federation

² – National Research University «Higher School of Economics», Moscow, Russian Federation

Abstract

Mass vaccination against pertussis in our country has decreased the frequency of this infection. The lack of the total vaccination in children in 80-90 yy XX c led to the growth of morbidity in the current moment. Return in active vaccination/revaccination of population against pertussis is a demand of the time. Economic aspects of this kind approach to the social health care are required for an evaluation based on RWD. *Materials and methods:* Calculation of the macroeconomic effects of vaccination against pertussis has been performed with Far East Federal Region (FEFR) example for buster in children 6-7 y. o. based on RWD and prognosis of morbidity annually. A unique model of the epidemiology of pertussis in FEFR has been created with RWD statistics and the Global burden of diseases project usage. The size of the virtual cohort of children 6-7 y. o. was established as 100 thousand. It has been assumed that 95% from this cohort will receive buster of the tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine, combined, adsorbed (INN) with its efficacy and cost consideration. The monetary equivalent of the epidemiologic benefit due to disease prevention in the vaccinated children with regional GDP per capita has been calculated. *Results:* The total summarized benefit due to

illness prevention after booster in children in FEFR could be as 21,15 mln RUR annually, and due to mortality reduction in the life years expectation horizon — of 50,45 mln RUR. The total economic profit of the booster revaccination against pertussis in children 6-7 y. o. with its influence on morbidity in children of younger age groups can lead to 198,69 bln RUR during the 7-year horizon of vaccine efficacy. Conclusion: RWD is a base for modeling and potential prognosis of epidemiological process and results of this job are proved the economic necessity for booster vaccination against pertussis in children 6-7 y. o. in the Russian Federation.

Keywords: RWD; pertussis; vaccination; economic results; health technology assessment

For citation:

Svetlichnaya SV, Elagina LA, Popovich LD. Evaluation of the economic efficacy of vaccination against pertussis based on real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3 (1):9 — 19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-27>.

Received: February 07, 2023. **Accepted:** February 08, 2023. **Published:** March 09, 2023.

Актуальность

Внедрение в нашей стране массовой вакцинации от коклюша — одной из самых распространённых бактериальных инфекций, в 60-е гг. XX в., — позволило снизить частоту этой инфекции, по официальным данным, с 400-450 до 5-10 на 100 тыс. населения. Однако уменьшение охвата детей противококлюшными прививками в 80-90-е гг. привело к росту заболеваемости.

Начало XXI века сопровождалось ростом числа привитых, и это позволило сократить распространённость многих инфекций, в том числе коклюша, хотя сохранялись волнообразные колебания его проявления, что вполне соответствовало мировым тенденциям (см. рис. 1) [1]. Существенный рост показателей заболеваемости наблюдался в 2019 году. Однако в 2020-2021 гг. из-за эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и вводимых ограничительных мер произошло снижение зарегистрированных случаев коклюша. Аналогичный эффект отмечается многими исследователями в отношении разных детских респираторных инфекций [2]. Из-за такого временного эффекта произошло смещение акцентов иммунизации на борьбу с коронавирусной инфекцией в ущерб профилактики других инфекционных заболеваний.

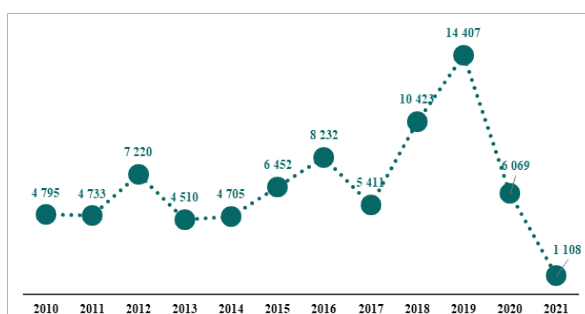


Рис. 1. Динамика числа зарегистрированных случаев коклюша в РФ. Источник: ЕМИСС Росстат [3].

Сейчас, с возвращением к обычному уровню контактов детей, снижение интенсивности иммунизации в предыдущий период может привести

к скачкообразному росту заболеваемости. Поэтому эпидемиологи настаивают на возвращении к активной вакцинации/ревакцинации населения против разных инфекций. При этом для детей особенно важно усилить иммунизацию против коклюша [4, 5]. Бустерная ревакцинация в этом случае не только имеет позитивный эпидемиологический эффект, но и приводит к дополнительным экономическим выгодам за счёт усиления профилактического действия [6]. Особое внимание предлагается уделить первому бустеру в 6-летнем возрасте ребёнка как наиболее затратно-эффективному мероприятию [7].

Рассматривая социально-экономические последствия расширения вакцинопрофилактики коклюшной инфекции, необходимо принимать во внимание, что данные официальной статистики по этому заболеванию явно не отражают реальной картины распространённости. Как считают некоторые российские исследователи, их надо увеличивать в 3-5 раз, во всяком случае у детей [8]. Ещё более значимой может быть недооценка заболеваемости в старшем детском и подростковом возрасте. Заявляется, что зарегистрированные случаи коклюша — это лишь вершина айсберга, и его реальная распространённость может быть на порядок выше [9]. Углублённые обследования демонстрируют, что при нарастании частоты контактов в детских коллективах значительно увеличивается доля восприимчивых к инфекции детей школьного возраста [10]. В этой связи при оценке влияния этой инфекции на эпидемиологические процессы в стране придётся учитывать более высокую заболеваемость.

В полной мере это предположение может быть справедливо при рассмотрении показателей заболеваемости в субъектах Дальневосточного федерального округа (ДФО), где наблюдается разнонаправленная динамика выявления случаев болезни (рис. 2) и в целом показатели ниже, чем в центральных регионах России.

Почему выбран ДВФО для анализа с учётом RWD?

Во-первых, это большой по площади и неоднородный по плотности населения округ России.

Во-вторых, имеются данные по заболеваемости. В-третьих, регион опережающего развития.

В этой связи представляется целесообразным при анализе потенциального прогноза заболева-

ния и с учётом недооценки диагностики в России при моделировании на основе данных ДВФО вводить дополнительный повышающий коэффициент.

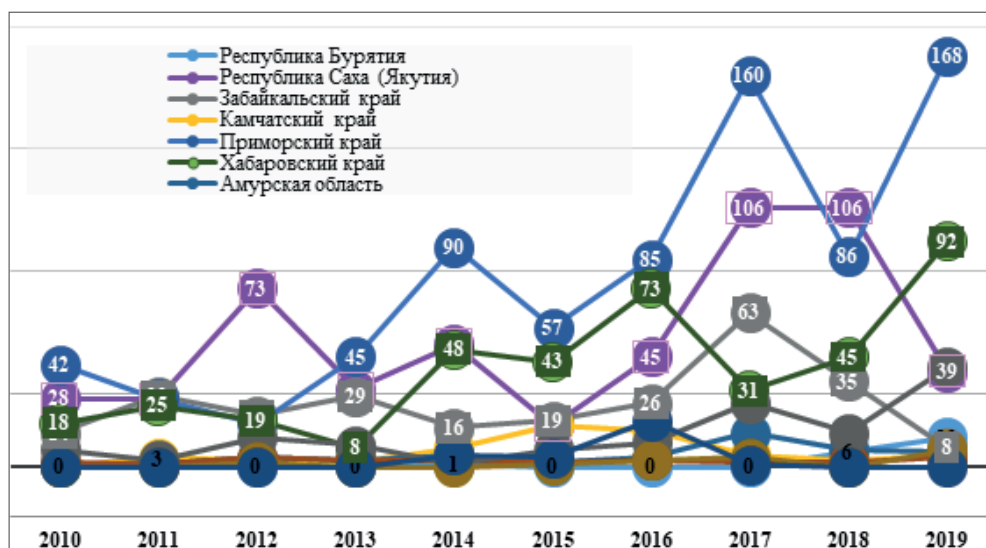


Рис. 2. Динамика численности регистрируемых случаев коклюша в регионах ДВФО [3]

В рамках настоящей работы был проведён расчёт потенциальных макроэкономических эффектов в ДВФО при проведении бустерной вакцинации против коклюша детей в возрасте 6 и 7 лет. При моделировании эпидемиологических процессов были приняты следующие допущения относительно уровня недооценки диагностики: в 5 раз для возраста 0-7 лет; в 20 раз для детей школьного возраста (старше 7 лет).

Материалы и методы

Разработана модель эпидемиологической ситуации по коклюшной инфекции в ДВФО на основе данных статистики (RWD) и расчётных данных для РФ в целом, полученных на основании проекта Глобального груза болезней (англ. Global burden of diseases; GBD) [11]. Она разрабатывалась в расчёте на равную удельную численность детей 6 и 7 лет. Суммарный размер этой условной когорты составлял 100 тысяч детей, по 50 тысяч детей каждого возраста. Предполагалось, что 95% этой условной когорты получит однократно противокклюшную вакцину (расчёты сделаны на примере вакцины для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточной), комбинированной, адсорбированной (МНН)). При этом учитывались параметры её эффективности и стоимость.

Для перехода от официально регистрируемой к прогнозной (с учётом возможной недооценки при диагностике) заболеваемости использовались данные о численности населения субъектов ДВФО

[12]. Суммарная численность детей каждого возраста представлена в табл. 1.

Таблица 1. Суммарная численность детей в субъектах ДВФО, на 1 января каждого года в период 2019–2022 гг.

Возраст ребёнка	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
0 лет	97576	90698	89871	85584
1 год	102736	97487	90639	89887
2 года	113465	102554	97395	90601
3 года	118571	113146	102338	97279
4 года	119762	118276	112925	102201
5 лет	118690	119447	117965	112739
6 лет	118722	118342	119170	117725
7 лет	113013	118359	117894	118920
8 лет	107262	112757	118053	117720
9 лет	109050	106923	112399	117859
10 лет	106640	108738	106668	112159
11 лет	102639	106323	108452	106334
12 лет	94835	102332	106014	108171
13 лет	94876	94474	102051	105755
14 лет	95911	94563	94198	101724
15 лет	93679	95553	94282	93819
16 лет	89611	93098	94896	93686
17 лет	83520	88954	92433	94313
ИТОГО 0–14 лет	1613748	1604419	1596032	1584658
ИТОГО 0–17 лет	1880558	1882024	1877643	1866476

Структура заболеваемости коклюшем в ДВФО приведена в табл. 2 [13].

Результаты расчётов повозрастного числа заболеваний детей в возрасте 0-17 лет, зарегистрированных в ДВФО, в каждой возрастной группе с учётом сложившейся структуры заболеваемости и её недооценки, представлены в табл. 3.

В дальнейшем в Модели все расчёты проводились для условной когорты из 50000 детей 6 лет и такой же по величине условной когорты детей 7 лет.

При разработке Модели учитывались данные об эффективности постпрививочного иммунитета [14]. Эти показатели составляли: первый год — 91%; второй — 89%; третий — 81%; четвёртый — 51%; пятый — 40%; шестой — 27%; седьмой — 9%. Поскольку длительность наблюдаемого эффекта вакцинации (а следовательно, и потенциального эффекта ревакцинации) составляет 7 лет, этот временной параметр использовался в качестве горизонта оценки эпидемиологического эффекта. Таким образом, рассчитывался прогнозный уровень заболеваемости для когорты детей в возрасте 6-12 лет при вакцинации в 6 лет и в возрасте 7-13 лет для вакцинированных в 7-летнем возрасте.

Таблица 3. Повозрастная структура заболеваемости коклюшем в ДВФО на основании учтённых случаев болезни и её прогнозные значения с учётом недооценки

Возраст	Повозрастная структура заболеваемости, %	Всего случаев в ДВФО	Прогнозное число заболеваний с учётом недооценки	Прогнозный уровень заболеваемости (на 10000 детей)
Всего		382		3846
0 лет	25,1	96	480	49,19
1 год	7,1	27	135	13,18
2 года	7,8	30	150	13,18
3 года	5,5	21	105	8,83
4 года	5,5	21	106	8,83
5 лет	5,5	21	105	8,83
6 лет	5,5	21	105	8,83
7 лет	4,2	16	80	7,04
8 лет	4,0	15	302	28,15
9 лет	4,0	15	307	28,15
10 лет	3,9	15	300	28,15
11 лет	3,8	14	289	28,15
12 лет	3,5	13	267	28,15
13 лет	3,5	13	267	28,15
14 лет	3,5	13	270	28,15
15 лет	1,9	7		
16 лет	1,8	7		
17 лет	1,7	7		
Старше 17	2,1	8		

Таблица 2. Заболеваемость коклюшем в 2019 году [13]

Наименование территории	Зарегистрировано заболеваний											
	Всего	Показатель на 100 тыс. населения	Из общего числа зарегистрированных заболеваний у детей в возрасте: 0–17 лет (включительно)	Показатель на 100 тыс. населения	Из них в возрасте:							
					0–14 лет (включительно)	Показатель на 100 тыс. населения	До 1 года	Показатель на 100 тыс. населения	1–2 года (включительно)	Показатель на 100 тыс. населения	3–6 лет (включительно)	Показатель на 100 тыс. населения
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	14407	9,81	13537	44,98	12879	49,76	2443	148,87	2116	57,37	3058	39,95
Дальневосточный ФО	382	4,66	374	19,92	353	21,86	96	95,76	57	25,40	84	17,72
Республика Бурятия	12	1,22	12	4,55	11	4,79	8	56,98	0	0,00	0	0,00
Республика Саха (Якутия)	39	4,04	39	14,76	36	15,90	3	22,13	9	29,67	10	15,16
Забайкальский край	8	0,75	8	2,98	8	3,46	5	36,04	1	3,25	1	1,49
Камчатский край	5	1,59	5	7,65	4	7,14	2	55,83	1	12,57	0	0,00
Приморский край	168	8,81	162	43,15	153	47,59	40	196,05	29	63,11	51	53,09
Хабаровский край	92	6,94	90	32,77	87	36,52	22	142,07	9	25,60	15	20,64
Амурская область	6	0,75	6	3,34	6	3,91	4	43,91	1	4,92	1	2,27
Магаданская область	4	2,80	4	13,37	4	15,79	0	0,00	3	91,66	0	0,00
Сахалинская область	41	8,37	41	38,93	37	40,76	8	129,14	3	22,07	6	23,16
Еврейская АО	7	4,35	7	18,82	7	21,88	4	213,79	1	23,97	0	0,00
Чукотский АО	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Результаты

Влияние ревакцинации на заболеваемость и смертность вакцинированных в возрасте 6 и 7 лет определялось как потенциальное число заболеваний, которые могут быть выявлены после ревакцинации. Рассчитывалось число детей, которые не болеют с учётом эффективности вакцины в соответствующем году. В оставшейся когорте определяли число потенциально заболевших с учётом скоррек-

тированной заболеваемости для соответствующего возраста, а численность тех, кто не заболел, прибавляли к группе изначально не заболевших. На следующий год процесс расчёта повторялся с учётом изменения эффективности вакцины и заболеваемости в соответствующем возрасте. Затем рассчитывали разницу между числом потенциально заболевших детей соответствующего возраста в когортах вакцинированных и невакцинированных (табл. 4).

Таблица 4. Эпидемиологический выигрыш в числе заболеваний у детей 6 и 7 лет после ревакцинации (когорты по 50 тыс. «условных» чел.) по сравнению с отсутствием вакцинации

Возраст, лет	Потенциальное число случаев болезни		Эпидемиологический выигрыш в числе болезней детей в возрасте 6–12 лет
	Когорта не вакцинированных в 6 лет	Когорта вакцинированных в 6 лет	
6	44,1	4,0	40,17
7	35,2	3,9	31,31
8	140,7	26,7	114,00
9	140,7	68,9	71,81
10	140,7	84,3	56,41
11	140,7	102,6	38,17
12	140,7	127,8	12,93
Всего в этой когорте			364,81 случая
Возраст, лет	Потенциальное число случаев болезни		Эпидемиологический выигрыш в числе болезней детей в возрасте 7–13 лет
	Когорта не вакцинированных в 7 лет	Когорта вакцинированных в 7 лет	
7	35,2	3,2	32,0
8	140,7	15,5	125,2
9	140,7	26,8	114,0
10	140,7	69,0	71,7
11	140,7	84,5	56,2
12	140,7	102,8	37,9
13	140,7	128,1	12,6
Всего в этой когорте			449,76 случая
ИТОГО 814,6 случая на 100 тысяч детей 6 и 7 лет			

Далее пересчитывали эпидемиологический выигрыш от ревакцинации из полученной метрики (числа случаев) в метрику, выраженную во временных показателях предотвращённых потерь лет жизни. Для этого рассчитывалась «средняя эпидемиологическая стоимость» каждого случая болезни из базы GBD. Определяли суммарную величину показателя потерянных лет жизни из-за заболевания коклюшем (англ. Years Lived with Disability; YLDs) и общее число случаев этого заболевания для Российской Федерации в 2019 году, когда данные Роспотребнадзора и GBD по числу зарегистрированных случаев совпадали. Средняя величина лет, потерянных в связи с заболеванием коклюшем, отнесённая на один случай заболевания, составила 0,02 года.

На основании полученной «стоимости» заболевания рассчитывался эпидемиологический выигрыш в метриках предотвращённых потерь лет жизни (табл. 5).

Летальность от коклюша в России незначительна, однако она наблюдается практически каждый год и, как правило, именно в детских возрастах. С учётом потенциальной возможности летальных исходов при высоком уровне недооценки диагностики, в Модель был введён параметр, отражающий вероятность летального исхода при коклюше на уровне показателя 2019 года (0,014%). В Модели принята гипотеза, что предотвращённые случаи болезни в период сохранения постпрививочного иммунитета потенциально приводили и к предотвращению летальности.

Таблица 5. Эпидемиологический выигрыш в метриках предотвращённых потерь лет жизни в связи с ревакцинацией

Возраст, лет	Эпидемиологический выигрыш в метрике предотвращённых потерь лет жизни по болезни на 50 тысяч детей в возрасте 6–12 лет, лет	Возраст, лет	Эпидемиологический выигрыш в метрике предотвращённых потерь лет жизни по болезни на 50 тысяч детей в возрасте 7–13 лет, лет	Итого в группе из 100 тысяч детей 6–7 лет
6	0,97	7	0,77	1,75
7	0,76	8	3,03	3,79
8	2,76	9	2,76	5,52
9	1,74	10	1,74	3,47
10	1,37	11	1,36	2,73
11	0,92	12	0,92	1,84
12	0,31	13	0,31	0,62
ИТОГО 19,7 года на 100 тысяч детей 6–7 лет				

Экономические выгоды рассчитывались в метриках монетарного эквивалента статистической стоимости года жизни, рассчитанной на основе реального средневзвешенного показателя величин подушевых значений валового регионального продукта (ВРП) в субъектах в ДВФО, в 2019–2021 годах. В последующие годы расчёт проводился на основе прогнозной величины коэффициента инфляции, с учётом особенностей инфляционных ожиданий в 2022 году на уровне 13,4%, в 2023 году — 5,5%, в 2024 году — 4,2%. В последующие годы принят целевой уровень инфляции в 4% [12].

Результат расчётов монетарного эквивалента эпидемиологического выигрыша в связи с предотвращёнными заболеваниями в каждой когорте из 50 тысяч вакцинированных детей 6–7 лет получен путём перемножения показателей эпидемиологического выигрыша в метрике предотвращённых потерь лет жизни на монетарный эквивалент стоимости года жизни в метрике подушевого ВРП в соответствующий год. Результаты расчётов для общей когорты из 100 тысяч вакцинированных в 2023 году детей (допущение) в период сохранения поствакцинального иммунитета представлены в табл. 6.

Таблица 6. Монетарный эквивалент суммарного эпидемиологического выигрыша в связи с предотвращёнными заболеваниями при ревакцинации в 2023 году 100 тысяч детей в возрасте 6–7 лет в метриках подушевого ВРП в ДВФО

Год	Величина подушевого ВРП в соответствующем году, руб.	Суммарный эпидемиологический выигрыш в метрике предотвращённых потерь лет жизни по болезни, лет	Монетарный эквивалент потенциального выигрыша от предотвращённых случаев заболевания, руб.
2023	956721,7	1,75	1671309,71
2024	1009341,4	3,79	3824229,86
2025	1052743,1	5,52	5807659,05
2026	1094852,8	3,47	3803454,49
2027	1138646,9	2,73	3103526,16
2028	1184192,8	1,84	2181051,18
2029	1231560,5	0,62	762068,21
ИТОГО			21153298,66

Экономический выигрыш в связи с потенциально предотвращёнными случаями смерти рассчитывался исходя из значения ожидаемой продолжительности жизни, которую для условий Модели приняли на уровне 80 лет.

В этом случае дети 6 лет, которые были бы вакцинированы в 2023 году, могли бы прожить ещё 74 года, а дети, получившие вакцину в 7-летнем возрасте, — 73 года. Соответственно, монетарный

эквивалент общественного выигрыша от предотвращённой летальности в связи с коклюшной инфекцией составил бы величину, равную прогнозной суммарной стоимости лет оставшейся жизни в метриках регионального ВРП (с учётом инфляции), умноженной на вероятность смерти от этой инфекции в условиях отсутствия ревакцинации (как указывалось выше, принятой за 0,014%). Результаты полученного расчёта представлены в табл. 7.

Таблица 7. Монетарный эквивалент эпидемиологического выигрыша в связи с предотвращёнными случаями смерти в метриках суммарной величины прогнозного подушевого ВРП в оставшиеся годы жизни

Год после вакцинации	50 тысяч детей, подлежащих вакцинации в 6-летнем возрасте		50 тысяч детей, подлежащих вакцинации в 7-летнем возрасте	
	Суммарная стоимость лет оставшейся жизни, руб.	Монетарный эквивалент потенциального выигрыша от предотвращённых случаев смерти, руб.	Суммарная стоимость лет оставшейся жизни, руб.	Монетарный эквивалент потенциального выигрыша от предотвращённых случаев смерти, руб.
1	455082227,3	2559200,81	436642429,5	1957253,37
2	454125505,6	1990902,03	435685707,9	7639686,36
3	453116164,2	7231729,51	434676366,5	6935155,51
4	452063421,2	4544983,78	433623623,4	4355020,40
5	450968568,4	3561582,94	432528770,7	3404199,20
6	449829921,5	2403962,27	431390123,8	2291072,96
7	448645728,7	812084,71	430205931,0	761315,66
	Всего в этой когорте	23104446,05	Всего в этой когорте	27343703,47
ИТОГО на 100 тысяч детей 6-7 лет				50448149,52

При суммировании получаемых макроэкономических выгод в связи с потенциально предотвращёнными случаями болезни и смерти от коклюша в условной когорте из 100 тысяч детей, ревакцинированных рассматриваемой вакциной в 6-7-летнем возрасте, за весь период действия поствакцинального иммунитета в принятых при разработке Модели сценарных условиях получены следующие показатели монетарного эквивалента суммарного эпидемиологического выигрыша в связи с предотвращёнными:

- заболеваниями при ревакцинации 100 тысяч детей в возрасте 6-7 лет в метриках подушевого ВРП в ДВФО — 21 153 298,66 рубля;
- случаями смерти в метриках суммарной величины прогнозного подушевого ВРП в оставшиеся годы жизни — 50448 149,52 рубля.

Таким образом, монетарный эквивалент суммарного общественного выигрыша в связи со снижением заболеваемости и смертности в когорте из 100 тысяч детей 6-7-летнего возраста, вакцинированных, например, в 2023 году, в метриках подушевого ВРП мог бы составить в ДВФО 71 601 448,18 рубля.

Поскольку совокупное число вакцинируемых способствует снижению распространения инфекции, в расчётах необходимо учитывать эффект влияния ревакцинации когорты 6-7-летних детей на заболеваемость детей младшего возраста. В Модели учитывалось возможное влияние вакцинации детей дошкольного возраста на снижение заболеваемости младших детей, рассчитанное по описанной ранее методике [15].

Расчёт экономического выигрыша в связи со снижением заболеваемости младших детей проводился по схеме, аналогичной описанной выше для когорты детей 6 и 7 лет.

Эпидемиологический выигрыш составил 27,55 года жизни, не потерянных в связи с заболеваемостью малышей в период сохранения эффекта ревакцинации старших детей, и 0,1594 предотвращённого случая смерти в расчёте на 100 тысяч детей в младших возрастных группах.

Экономический выигрыш благодаря предотвращённым случаям болезни рассчитывался как произведение числа предотвращённых потерь лет жизни на величину ВРП в соответствующий год.

Экономический выигрыш в связи с потенциально предотвращёнными случаями смерти рассчитывался как произведение числа предотвращённых случаев смерти на суммарную стоимость оставшихся лет жизни для ребёнка соответствующего возраста в каждый год в период сохранения поствакцинального иммунитета старших детей (табл. 8-9). Как следует из приведённых результатов расчётов, суммарная выгода в младшей когорте детей благодаря ревакцинации 100 тысяч детей 6-7 лет потенциально могла бы составить в метриках подушевого ВРП в ДВФО 127 086 566,2 рубля.

Таким образом, общая выгода при ревакцинации в когорте детей 6-7 лет с учётом их влияния на заболеваемость младших детей могла бы потенциально составлять в метриках подушевого ВРП 198 688 014,38 рубля за весь период действия вакцины (7 лет).

Цена одной дозы вакцины, принятая для расчётов в Модели, составляла 1700 рублей с НДС. Ревакцинация 95% из когорты в 100 тысяч детей 6-7 лет в этом случае потребовала бы 161,5 млн рублей. При таких условиях соотношение общественных выгод к затратам составило бы:

$$(198,688 \text{ млн рублей}) \div (161,500 \text{ млн рублей}) = 1,23$$

Таким образом, в рамках принятых условий и входных параметров Модели величина общественных выгод при ревакцинации от коклюша дошкольников в ДВФО могла бы превысить необходимые затраты на закупку вакцины.

Анализ чувствительности при изменённых параметрах Модели подтвердил экономическую целесообразность ревакцинации детей в возрасте 6-7 лет от коклюшной инфекции в ДВФО (табл. 10).

Таблица 8. Экономические выгоды в связи с предотвращённой заболеваемостью детей от коклюша в возрасте 0-5 лет

Возраст детей младшей когорты, лет	Экономические выгоды от предотвращения случаев болезни (руб.)							ИТОГО, руб.
	Период сохранения поствакцинального иммунитета вакцинированных в 2023 году детей 6-7 лет							
	1-й год (2023 г.)	2-й год (2024 г.)	3-й год (2025 г.)	4-й год (2026 г.)	5-й год (2027 г.)	6-й год (2028 г.)	7-й год (2029 г.)	
0	5216325,5	5382273,5	5109108,0	3345519,6	2728894,4	1915683,9	664103,7	24361908,6
1	137341,1	141710,4	134518,2	88084,5	71849,3	50438,2	17485,3	641427,1
2	137341,1	141710,4	134518,2	88084,5	71849,3	50438,2	17485,3	641427,1
3	96196,3	99256,6	94219,1	61696,0	50324,6	35327,9	12247,0	449267,5
4	166157,2	171443,2	162742,0	106565,9	86924,3	61020,9	21153,9	776007,4
5	428510,8	442143,0	419703,0	274827,8	224173,2	157369,6	54554,8	2001282,3
ИТОГО, руб.	6181872,1	6378537,1	6054808,5	3964778,3	3234015,2	2270278,7	787029,9	28871319,9

Таблица 9. Экономические выгоды в связи с предотвращённой смертностью от тяжёлого течения коклюша детей в возрасте 0-5 лет

Возраст детей младшей когорты, лет	Экономические выгоды от предотвращения случаев смерти (руб.)							ИТОГО, руб.
	Период сохранения поствакцинального иммунитета вакцинированных в 2023 году детей 6-7 лет							
	1-й год (2023 г.)	2-й год (2024 г.)	3-й год (2025 г.)	4-й год (2026 г.)	5-й год (2027 г.)	6-й год (2028 г.)	7-й год (2029 г.)	
0	18366551,8	18681943,1	17682859,0	11578998,0	9444829,8	6630270,5	2298493,8	84683946,0
1	464197,8	472169,6	446918,8	292649,0	238709,8	167574,3	58092,4	2140311,8
2	445566,2	453218,6	428981,3	280903,3	229129,0	160848,5	55760,8	2054407,8
3	299534,9	304679,6	288386,0	188839,4	154033,7	108131,7	37485,6	1381090,9
4	496538,2	505067,3	478057,5	313039,1	255341,7	179249,9	62140,0	2289433,6
5	1228867,1	1249977,5	1183131,7	774732,2	631938,4	443620,8	153788,5	5666056,2
ИТОГО, руб.	21301256,1	21667055,8	20508334,2	13429161,1	10953982,4	7689695,6	2665761,2	98215246,3

Таблица 10. Результаты анализа чувствительности при изменении входных параметров Модели

Изменяемый параметр	Характер изменения	Суммарный монетарный эквивалент эффекта ревакцинации для детей 6-7 лет (руб.)	Монетарный эквивалент эффекта ревакцинации для детей 0-5 лет (руб.)	Соотношение выгод/затрат при ревакцинации в 6-7 лет
Исходные параметры		71601448,18	127086566,2	1,23
Недооценка выявляемости у детей 0-7 лет	Увеличение с 5 до 7 раз	75178687,82	177921192,68	1,57
Недооценка выявляемости у детей 0-7 лет	Уменьшение с 5 до 3 раз	68024217,19	76251939,72	0,89
Недооценка выявляемости у детей 8-17 лет	Увеличение с 20 до 30 раз	102954874,49	127086566,20	1,42
Недооценка выявляемости у детей 8-17 лет	Уменьшение с 20 до 10 раз	40264321,36	127086566,20	1,04

Таблица 10. Результаты анализа чувствительности при изменении входных параметров Модели

Изменяемый параметр	Характер изменения	Суммарный монетарный эквивалент эффекта ревакцинации для детей 6–7 лет (руб.)	Монетарный эквивалент эффекта ревакцинации для детей 0–5 лет (руб.)	Соотношение выгод/затрат при ревакцинации в 6–7 лет
Синхронизация с показателями летальности, отмечаемыми для России в базе данных GBD	Увеличение с 0,014% до 0,018%	86015205,18	155148065,15	1,49
Синхронизация с показателями летальности, отмечаемыми в отчёте РПН для ДВФО	Уменьшение с 0,014% до 0%	21153298,66	28871319,87	0,31
Уменьшение уровня планируемой инфляции в период после 2030 г.	Снижение с 4% до 3%	53695042,77	88155654,73	0,88
Сохранение повышенной инфляции до 2027 г.	2023 г. – 7,0% 2024 г. – 5,5% 2025 г. – 5,0% 2026 г. – 4,5% 2027 г. – 4,0%	72317688,88	128090008,62	1,24
Изменение цены одной дозы препарата (руб.)	Увеличение на 10%	71601448,18	127086566,20	1,10
Изменение цены одной дозы препарата (руб.)	Уменьшение на 10%	71601448,18	127086566,20	1,39

Выводы

Данные реальной клинической практики могут быть основой для прогнозирования эпидемиологической ситуации с коклюшной инфекцией и дальнейших расчётов экономической целесообразности бустерной ревакцинации детей.

Ревакцинация в когорте 100 тыс. детей 6–7 лет в течение 7 лет (периода сохранения активного иммунитета) позволит снизить уровень заболеваемости среди этой возрастной когорты наполовину. Кроме того, она позволит предотвращать заболевания и случаи смерти среди детей младшей возрастной группы (0–5 лет), что может сопровождаться предотвращением потери по болезни 27,55 года жизни и 0,1594 предотвращённого случая смерти в расчёте на 100 тысяч детей в младших возрастных группах.

Результаты проведённого моделирования на основе анализа заболеваемости и прогноза эпидеми-

ческого процесса в ДВФО доказывают экономическую целесообразность ревакцинации от коклюшной инфекции у детей в возрасте 6–7 лет.

Монетарный эквивалент суммарного общественного выигрыша от снижения заболеваемости и смертности детей 6 и 7 лет, а также детей младшего возраста за 7 лет после ревакцинации дошкольников в ДВФО может превысить 198 млн рублей в расчёте на 100 тысяч в рассматриваемых возрастных группах детей.

Сопоставление величины монетарного эквивалента общественной выгоды в метриках регионального ВРП с затратами на проведение однократной ревакцинации 100 тыс. детей в возрасте 6–7 лет (161,5 млн руб.) демонстрирует общественный выигрыш в горизонте 7 лет — он потенциально может превысить затраты на вакцинацию в 1,23 раза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declares no conflict of interest.

Ограничения исследования

Моделирование выполнено с учётом предположения о потенциально большей распространённости заболевания в сравнении с имеющимися статистическими данными.

Участие автора. Светличная С. В. — расчёты, анализ, написание статьи; Елагина Л. А. — расчёты; Попович Л. Д. — написание, редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Светличная Светлана Валентиновна — директор Независимого института социальных инноваций, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3977-819X>

Елагина Любовь Александровна — эксперт Независимого института социальных инноваций, Москва, Российская Федерация

e-mail: elaginaluba@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9692-4157>

Попович Лариса Дмитриевна — к. б. н., директор Института экономики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

e-mail: ldpopovich@hse.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>

Study limitations

Modeling was performed considering the assumption of a potentially higher prevalence of the disease compared with the available statistical data.

Participation of author. Svetlichnaya SV — calculations, analysis, writing the article; Elagina LA — calculations; Popovich LD — writing and editing the article.

ABOUT THE AUTHORS

Svetlichnaya Svetlana V. — Head of Independent Institute for Social Innovation, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3977-819X>

Elagina Lybov A. — Expert of the Independent Institute for Social Innovation, Moscow, Russian Federation

e-mail: elaginaluba@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9692-4157>

Popovich Larissa D. — PhD Biological Sci., Head of Institute of Health Care Economics in the National Research University «Higher School of Economics», Moscow, Russian Federation

e-mail: ldpopovich@hse.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>

Литература/References

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году»/Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. [State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021»/Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022].
2. Falkenstein-Hagander K, Appelqvist E, Cavefors AF et al. Waning infant pertussis during COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child.* 2022;107(3):e19. doi: 10.1136/archdischild-2021-323055
3. ЕМИСС Росстат. [EMISS Rosstat]. <https://www.fedstat.ru/indicator/57778> (обращение к ресурсу 16 августа 2022).
4. Cohen R, Ashman M, Taha MK et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021;51(5):418-23. doi: 10.1016/j.idnow. 2021.05.004
5. Matczak S, Levy C, Fortas C et al. Association between the COVID-19 pandemic and pertussis derived from multiple nationwide data sources, France, 2013 to 2020. *Euro Surveill.* 2022;27(25):2100933. doi: 10.2807/1560-7917. ES. 2022. 27.25.2100933
6. Tanaka M, Okubo R, Hoshi SL et al. Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination for preschool children in Japan. *Vaccine.* 2022;40(7):1010-8. doi: 10.1016/j.vaccine. 2022.01.001
7. Langsam D, Kahana D, Shmueli E, Yamin D. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination Schedule in Israel. *Vaccines (Basel).* 2021;9(6):590. doi: 10.3390/vaccines9060590
8. Таточенко В. К. Коклюш — недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(2):78-82.
9. Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V et al. Nucleic Acid amplification tests for diag-

- nosis of Bordetella infections. *J Clin Microbiol* 2005;43:4925-9. doi: 10.1128/JCM. 43.10.4925-4929.2005
10. Басов А. А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе: автореф. дис.... канд. мед. наук/А. А. Басов. — М., 2016. — 20 с.
11. https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/WB_EuropeCentralAsia/IHME_GBD_WorldBank_EuropeCentralAsia_FullReport_RUSSIAN.pdf (обращение к ресурсу 12 января 2023).
12. Витрины данных Росстат [Электронный ресурс]. <https://showdata.gks.ru/report/278936/> (обращение к ресурсу 2 августа 2022).
13. Формы статистического наблюдения №2 Роспотребнадзора.
14. Bell CA, Russell ML, Drews SJ, et al. Acellular pertussis vaccine effectiveness and waning immunity in Alberta, Canada: 2010-2015, a Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Vaccine*. 2019 Jul 9;37 (30):4140-6.
15. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Михеева И.В. и др. Моделирование потенциального эффекта ревакцинации против коклюша детей в 6-7 и 14 лет в рамках национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20 (5):4-20. <https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-5>. myRWD

Потребность в видах стационарного лечения и прогнозирование бюджета для больных раком лёгкого с впервые установленным диагнозом

Юркова Ю. П. , Мерабишвили В. М. , Левченко Е. В. 

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Создание моделей заболевания на основе реальных клинических данных с момента установления диагноза является важной задачей системы здравоохранения, они позволяют прогнозировать количественную потребность в госпитализациях с различными вариантами необходимого лечения и рассчитать ориентировочную сумму необходимого финансирования. *Цель исследования* — создание модели, позволяющей спрогнозировать потребность в объёмах различных видов стационарного лечения рака лёгкого и рассчитать ориентировочный объём финансирования для них. *Материалы и методы*. Модель объединяет анонимизированные данные из территориального фонда обязательного медицинского страхования и отдела высокотехнологичной медицинской помощи по всем случаям рака лёгкого и метастазов любой локализации (код МКБ-10: C34 и C77-78) по жителям Санкт-Петербурга, которым оказывалась медицинская помощь с 2011 по 2020 год, а также данные из базы популяционного ракового регистра по всем больным раком лёгкого в Санкт-Петербурге с 2000 года. *Результаты*. Нами было установлено, что более 75% госпитализаций приходится на 1-й год от момента установления диагноза, из них 68% — химиотерапевтическое лечение, 17% — хирургическое лечение, 3% — лучевая терапия. Среднее количество госпитализаций в первый год при I и II стадии — 2, III и IV стадии — 3. Число госпитализаций на группу больных 2236 человек с впервые установленным диагнозом «рак лёгкого» в Санкт-Петербурге на основе моделирования за пять лет составит 7108. Оплата стационарной помощи на основании тарифов федерального фонда 2022 года за пять лет обойдётся системе здравоохранения в 1,1 млрд руб.; более 74% этой суммы — это затраты 1-го года лечения. На хирургическое лечение за 5 лет потребуется более 145 млн руб., на химиотерапевтическое — более 898 млн руб., на лучевое — 37 млн руб. *Выводы*. Построенная на основании ретроспективных данных реальной клинической практики по Санкт-Петербургу модель позволяет осуществить прогноз количества госпитализаций, а также затрат, связанных с оказанием помощи пациентам с раком лёгкого.

Ключевые слова: рак лёгкого; госпитальное и стационарное лечение; стоимость стационарного лечения; прямые медицинские затраты; оценка технологий здравоохранения; реальная клиническая практика

Для цитирования:

Юркова Ю. П., Мерабишвили В. М., Левченко Е. В. Потребность в видах стационарного лечения и прогнозирование бюджета для больных раком лёгкого с впервые установленным диагнозом. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(1):20 — 29. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-28>.

Поступила: 14 февраля 2023 г. **Принята:** 16 февраля 2023 г. **Опубликована:** 09 марта 2023 г.

The need for types of inpatient treatment and budget forecasting for lung cancer patients with a first established diagnosis

Yurkova Yu. P. , Merabishvili V. M. , Levchenko E. V. 

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Creating a disease models based on real-world clinical data from the moment of diagnosis is an important task of the healthcare system, it allows to simulate the quantitative need for hospitalizations with various options for necessary treatment and calculate the approximate amount of necessary funding. *The study aims* to build a model calculating the necessary volumes of medical care and funding for inpatient treatment of patients with lung cancer. *Materials and methods*. Anonymized data from the territorial compulsory medical insurance fund and the Department of high-tech medical care for all cases of lung cancer and metastases of any localization (ICD-10: C34 and C77-78) for residents of St. Petersburg, who received medical care from 2011 to 2020. Data from the population cancer registry database for all lung cancer patients in St. Petersburg since 2000. *Results*. More than 75% of hospitalizations occur within 1 year from the moment of diagnosis: 68% — chemotherapeutic treatment, 17% — surgery, 3% — radiotherapy. In the first year, 1 patient with stages I and II has an average of 2 hospitalizations, III and IV — 3. The calculated by the model number of hospitalizations in the 2236 lung cancer patients in 5 years is 7108. Payment for inpatient care based on the tariffs of the federal fund of 2022 and the number of newly diagnosed lung cancer diagnoses for five years will cost the

healthcare system 1.1 billion RUR, and more than 74% of this amount is the cost of 1 year of treatment. During the 5 years, surgery will cost 145 million RUR, chemotherapy — more than 898 million RUR, and radiotherapy — 37 million RUR. *Conclusion.* The developed on the real-world clinical data model can be used to calculate the necessary healthcare needs and its costs.

Keywords: lung cancer; hospital treatment; cost of inpatient treatment; direct medical costs; health technology assessment; real-world clinical data

For citation:

Yurkova YuP, Merabishvili VM, Levchenko EV. The need for types of inpatient treatment and budget forecasting for lung cancer patients with a first established diagnosis. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(1):20 — 29. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-28>.

Received: February 14, 2023. **Accepted:** February 16, 2023. **Published:** March 09, 2023.

Введение

Рак трахеи, бронхов и лёгкого (РЛ) в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в России занимает третье место (9,7% в 2021 году) и первое место в структуре смертности от ЗНО (2021 г. — 16,8%). Более 90% заболевших — это мужчины [1]. С учётом ежегодно растущего бюджета, выделяемого на борьбу с онкологическими заболеваниями, актуальной темой является оценка экономического бремени от ЗНО, расчёт клинико-экономической эффективности от внедрения новых методов диагностики, хирургического лечения или лекарственных препаратов.

Для борьбы с онкологическими заболеваниями в РФ из средств федерального бюджета в 2019 году по сравнению с 2018 годом планировалось увеличение суммы на 70 млрд руб., в 2020 году на 120 млрд руб., в 2021 году — 140 млрд руб. Бюджетом 2020 года на оказание помощи онкологическим больным по ОМС в РФ было предусмотрено 271,3 млрд руб. [2, 3].

По данным территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Санкт-Петербурга, расходы на онкологическую помощь в 2020 году по сравнению с 2019 годом увеличились на 38,6% и составили 11,2 млрд руб. (10,4% в структуре территориальной программы), но и этого недостаточно [4].

Для сокращения финансовой нагрузки предлагается развивать профилактику и диспансеризацию, так начиная с 2019 года граждане РФ могут проходить профилактический осмотр ежегодно. Постоянно разрабатываются новые методы онкоскрининга [2, 5].

Остаётся вопрос, как изменится структура затрат при изменении распределения больных ЗНО по стадиям с увеличением доли ранних стадий. Предполагается, что всё это должно привести к снижению как прямых, так и косвенных затрат [6]. Но для возможности прогнозирования требуемых изменений, изначально необходимо определить объёмы медицинской помощи на реальных клинических данных.

Создание модели позволит спрогнозировать потребность в количестве госпитализаций по го-

дам с различными видами стационарного лечения и рассчитать ориентировочную сумму необходимого объёма финансирования для них.

Материалы и методы

Для исследования использовались анонимизированные данные о случаях лечения по всем жителям Санкт-Петербурга, которым оказывалась медицинская помощь во всех медицинских организациях города по диагнозам РЛ и метастазов любой локализации (код по МКБ-10: C34 и C77-78) с 2011 по 2020 год, полученные из базы данных ТФОМС Санкт-Петербурга. По тем же локализациям и за заявленный временной период была получена информация из отдела высокотехнологичной медицинской помощи медицинского информационно-аналитического центра (ВМП МИАЦ) Санкт-Петербурга о случаях оказания ВМП пациентам с диагнозом РЛ. Из базы Популяционного ракового регистра (ПРР) были получены данные по всем больным РЛ в Санкт-Петербурге с диагнозом, установленным с 2000 года. В среде Microsoft Access была сформирована общая информационная база данных (БД), содержащая сведения об оказанной пациентам медицинской помощи, а также дате смерти.

В результате проведённых сопоставлений и обобщения информации из указанных выше источников в базу данных были включены сведения о лечении 39955 пациентов, получавших медицинскую помощь с 2011 по 2020 год с диагнозами по коду МКБ-10 (C34 или C77-C78).

Из сформированной базы данных были исключены:

- сведения о лечении 18670 пациентов, т. к. они не получали стационарную медицинскую помощь;
- сведения о лечении 3025 человек, т. к. дата установления диагноза была ранее 01.01.2011 г.;
- сведения о лечении 2928 пациентов, т. к. у этих пациентов отсутствовал диагноз C34.

Итоговая выборка, используемая для построения модели, включала в себя сведения о 34268 случаях лечения (из них 33153 случая стационарного лечения) в группе из 9025 пациентов (см. рис. 1).

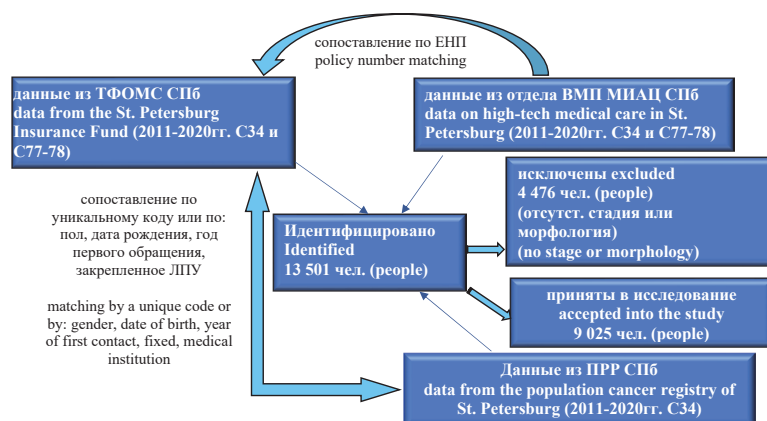


Рис. 1. Алгоритм сбора и обработки данных для включения в исследование
Fig. 1. Algorithm of collection and processing of data for inclusion in the study

Группы немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) и мелко-клеточного РЛ (МРЛ) рассматривались отдельно.

9025 пациентов, включённых в исследование, были разделены на 8 групп в соответствии с морфологией и стадией заболевания:

- НМРЛ I ст. — 1659 чел., НМРЛ II ст. — 1329 чел., НМРЛ III ст. — 2708 чел. и НМРЛ IV ст. — 2142 чел.;
- МРЛ I ст. — 41 чел., МРЛ II ст. — 107 чел., МРЛ III ст. — 538 чел. и МРЛ IV ст. — 501 чел.

Для возможности проведения анализа госпитализаций с учётом применяемых в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) классификаторов и клинической литературы нами были выделены 7 групп с различными вариантами лечения [7-11]:

1. хирургическое лечение с целью постановки диагноза;
2. хирургическое лечение с целью проведения основного хирургического лечения;
3. хирургическое лечение, связанное с осложнениями;
4. симптоматическое или паллиативное хирургическое лечение;
5. химиотерапевтическое лечение в стационаре;
6. лучевое лечение;
7. терапевтическое симптоматическое лечение в стационаре, связанное с предшествующим лечением или течением основного заболевания.

Было рассчитано отношение количества госпитализаций каждого варианта лечения к числу больных РЛ по каждой стадии и морфологии. Такой расчёт был выполнен на каждый год от момента установления диагноза в течение пяти лет. Каждый последующий год после первого расчёт отношения осуществлялся с учётом числа умерших за предыдущий период. Для возможности прогнозирования бюджета по всем госпитальным этапам лечения был определён источник финансирования.

В финансовой структуре прямых медицинских затрат стационарная помощь составляет 74% [12]. Стоимость стационарного лечения рассчитывалась на основании клинических рекомендаций ЗНО бронхов и лёгкого 2021 года и тарифов на госпитализацию, утверждённых ФФОМС на 2022 г., в соответствии с этапами предложенной модели [13-15].

Ввиду того, что для различных вариантов стационарного лечения периодически происходит смена источника финансирования, так, например, с 2011 по 2013 годы отсутствовал такой источник финансирования, как ВМП, включённая в базовую программу ОМС, а в 2020 году большой объём лучевого лечения был переведён из ВМП, не включённой в ОМС, в ВМП, включённую в ОМС, для расчёта доли по каждому источнику финансирования был взят 2019 год.

Для химиотерапевтического лечения за 2020-2021 гг., для каждой схемы был вычислен процент её применения у больных РЛ и выполнено сопоставление с тарифами 2022 г. на это лечение.

На основании клинических рекомендаций ЗНО бронхов и лёгкого — 2021 был рассчитан средний тариф по химиотерапевтическому лечению для НМРЛ и МРЛ. Для НМРЛ III-IV стадии средняя стоимость лечения по химиотерапии учитывала долю неoadъювантной химиотерапии. При прогнозировании на основании предложенных групп для НМРЛ и МРЛ была рассчитана доля каждой группы госпитализации для каждой стадии заболевания в течение пяти лет.

Для возможности прогнозирования необходимых потребностей на основании первичной заболеваемости на госпитальном этапе нами было взято число заболевших РЛ в Санкт-Петербурге в 2019 г. — 2236 человек [1].

Достоверная и максимально полная информация о распределении ЗНО по стадиям и морфоло-

гии заболевания может быть получена только из баз раковых регистров. По данным ПРР в Санкт-Петербурге, в 2019 году I ст. — 18,51%, II ст. — 11,48%, III ст. — 26,44%, IV ст. — 33,95% и без указания стадии — 9,62%. С учётом доли МРЛ 8,2% (2015-2018 гг.), в общем объёме заболевших РЛ было сформировано 2 группы: МРЛ и НМРЛ, в каждой из которых было выделено 5 групп по установленным стадиям [16].

В результате распределения впервые выявленных больных РЛ в 2019 году по группам, предусмотренным в исследовании, из 2236 человек группа НМРЛ составила 2053 человека, с I ст. — 380 человек, II ст. — 236 человек, III ст. — 543, IV ст. — 697 и без указания стадии — 197. МРЛ 183 человека: I ст. — 34 человека, II ст. — 21, III ст. — 48, IV ст. — 62 и без указания стадии — 18.

Полученное количество человек по каждой из групп было умножено на результат отношения, полученный в контрольной группе, и среднюю стоимость, в результате получено прогнозируемое число госпитализаций каждого вида и их стоимость.

Количество человек в каждой группе стационарного лечения рассчитывали по формуле:

$$I = \frac{M \cdot P}{X - D},$$

где

I — количество пациентов в модели, получавших медицинскую помощь;

M — количество госпитализаций каждого вида в году по данным сформированной базы 2011-2020 гг.;

P — количество первичных больных РЛ в каждой группе в зависимости от стадии и морфологии, по данным 2019 года;

X — число больных в каждом году в зависимости от стадии и морфологии, по данным базы 2011-2020 гг.;

D — число умерших больных в предыдущий год в зависимости от стадии и морфологии, по данным базы 2011-2020 гг.

Средние затраты на стационарное лечение по каждому виду рассчитывали по формуле:

$$Z \text{ вид. леч.} = C * I,$$

где

Z — средние затраты (руб.) на 1 год лечения;

C — средняя стоимость медицинской помощи одному пациенту (по каждому виду медицинской помощи отдельно);

I — количество пациентов в модели, получавших медицинскую помощь.

Результаты

Полученное распределение всех случаев стационарного лечения по источнику финансирования представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение госпитализаций по видам оплаты (2011–2020 гг.)

Table 1. Distribution of hospitalizations by types of financing (2011–2020)

№	Группа госпитального лечения* Hospital treatment group	Вид финансирования Type of financing in the Russian Federation			
		ОМС Compulsory health insurance	ВМП, включённая в ОМС High-tech medical care in the system of compulsory medical insurance	ВМП, не включённая в ОМС High-tech medical care not included in compulsory health insurance	Число госпитализаций Number of hospitalizations
1	Хир. лечение с целью постановки диагноза Surgical treatment to make a diagnosis	1748			1748
2	Хир. лечение с целью основного лечения Surgical treatment for the main treatment	697	722	1493	2912
3	Хир. лечение, связанное с осложнениями Surgical treatment associated with complications	469			469
4	Симптом. или паллиативное хир. лечение Symptomatic or palliative surgical treatment	116	103	36	255
5	Химиотерапевтическое стационарное лечение Chemotherapy treatment in hospital	22653	22	15	22690
6	Лучевое лечение Radiation treatment	790	123	417	1330
7	Терапевтическое симптом. лечение в стационаре Therapeutic symptomatic treatment in a hospital	3749			3749
Число госпитализаций Number of hospitalizations		30222	970	1961	33153

Примечания: * Хир. — хирургическое; симптом. — симптоматическое

Рассчитанная средняя стоимость лечения по каждой выделенной группе модели, с учётом доли вида финансирования, приведена в таблице 2. Для

химиотерапевтического лечения дополнительно был применён процент использования по каждой схеме лечения (табл. 2).

Таблица 2. Рассчитанная средняя стоимость каждой группы стационарного лечения по тарифам ФФОМС 2022 г. (руб. за 1 госпитализацию)
Table 2. Estimated average cost per inpatient treatment group at 2022 Federal Health Insurance Fund rates (rubles per hospitalization)

№	Группа госпитального лечения* Hospital treatment group	НМРЛ Non-small cell LC	МРЛ Small cell LC
1	Хир. лечение с целью постановки диагноза Surgical treatment to make a diagnosis	30818,43	30818,43
2	Хир. лечение с целью постановки диагноза Surgical treatment to make a diagnosis	197694,23	197694,23
3	Хир. лечение с целью основного лечения Surgical treatment for the main treatment	86556,58	86556,58
4	Хир. лечение, связанное с осложнениями Surgical treatment associated with complications	148229,18	148229,18
5	Симптом. или паллиативное хир. лечение Symptomatic or palliative surgical treatment		
	I-II стадия (stage)	228524,32	122983,55
	III-IV стадия (stage)	190575,47	
6	Лучевое лечение Radiation treatment	136866,04	136866,04
7	Терапевтическое симптом. лечение в стационаре Therapeutic symptomatic treatment in a hospital	24327,45	24327,45

Примечания: * Хир. — хирургическое; симптом. — симптоматическое

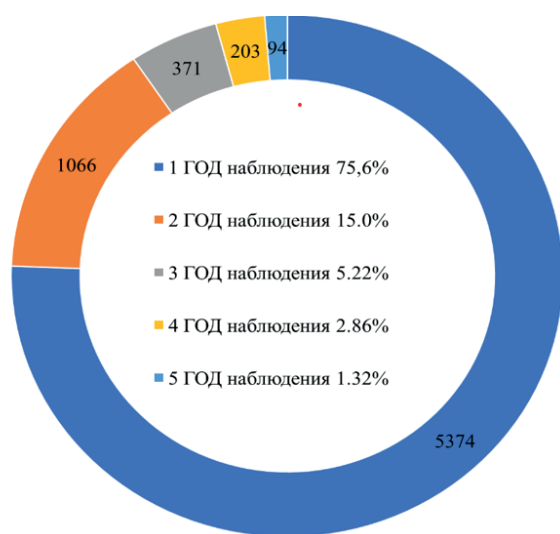


Рис. 2. Число госпитализаций больных РЛ I-IV стадий за пять лет от момента установления диагноза
Fig. 2. The number of hospitalizations of patients with LC stage I-IV for five years from the moment of diagnosis

Созданная модель позволяет учесть популяционную летальность, долю пациентов с различной стадией заболевания, морфологию опухоли и спрогнозировать необходимую медицинскую помощь и её объём во времени, затраты на лечение. Более 75%

госпитализаций приходится на первый год от момента установления диагноза РЛ, в группе больных с впервые установленным диагнозом (рис. 2).

В среднем на 1 больного с диагнозом РЛ в первый год от момента установления диагноза приходится 3 госпитализации (I и II стадия — 2, III и IV стадия — 3). Если применить «Показатель частоты предоставления», предложенный в клинических рекомендациях, к выделенным группам стационарного лечения, то наибольшая частота предоставления в группе больных с I стадией заболевания приходится на госпитализации с целью основного хирургического лечения и составляет 0,65, для групп больных II-IV стадии это госпитализации для выполнения химиотерапевтического лечения: II — 1,31, III — 2,42, IV — 1,89.

Из общего числа госпитализаций 3455 приходится на химиотерапию — 64,29% от всех госпитализаций анализируемой группы за первый год. Второе место занимают госпитализации, выделенные в группу «терапевтическое симптоматическое лечение в стационаре, связанное с предшествующим лечением или течением основного заболевания», 672 госпитализации — 12,5%.

Третье место — это госпитализации с целью проведения основного хирургического лечения: 589 госпитализаций — 10,97% (рис. 3).



Рис. 3. Количество госпитализаций больных РЛ I-IV стадий за три года от момента установления диагноза по каждой группе стационарного лечения

Fig. 3. The number of hospitalizations of patients with LC stage I-IV for three years from the moment of diagnosis for each group of inpatient treatment

При прогнозировании бюджета для оплаты проведённого стационарного лечения впервые учтённых больных РЛ на основании тарифов ФФОМС 2022 года на пять лет потребуется 1,1 млрд рублей, без учёта индексации и изменения тарифов. Более 74% этой суммы необходимы в первый год лечения (821 178 тыс. руб.), из них 639 119 тыс. руб. на опла-

ту химиотерапевтического лечения — 77,83% от общего бюджета на первом году лечения, второе место по объёму необходимого на оплату бюджета за первый год — 116 504 тыс. руб. — принадлежит госпитализациям с целью основного хирургического лечения — 14,19%, в то время как по числу госпитализаций эта группа на третьем месте (см. рис. 4).



Рис. 4. Стоимость стационарного лечения больных РЛ I-IV стадий за три года, от момента установления диагноза в группе впервые зарегистрированных

Fig. 4. The cost of inpatient treatment of patients with LC stage I-IV for three years, from the moment of diagnosis in the group of newly registered

Обсуждение

Растущее число новых методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, с учётом их высокой стоимости, особенно иммунотерапии и молекулярно-направленного лечения, требует от системы здравоохранения значительного еже-

годного увеличения бюджета, выделяемого для предоставления больным ЗНО качественной медицинской помощи [3, 17-19].

Из-за отсутствия единой базы данных, учитывающей все клинические и финансовые аспекты лечения больных ЗНО, большинство исследований

строится на основе сведений о фактическом числе медицинских услуг и оплате по ним, отсутствующие данные моделируются на основании статистической отчётности, рассчитываются усреднённые показатели, по которым нельзя проследить реальный медицинский путь каждого больного и почти невозможно учесть клинические данные по ЗНО (морфологию, стадию) [12].

Публикации, основанные на данных реальной клинической практики, в которых бы рассчитывалась количественная потребность в госпитализациях с различными вариантами необходимого лечения для больных РЛ и ориентировочная потребность финансирования для данного лечения, отсутствуют, поэтому оценить достаточность выделяемых средств на лечение РЛ и тем более спрогнозировать потребность прямых медицинских затрат при изменении доли ранних стадий не представляется возможным [20-21].

Информационная база, включающая в себя все данные индивидуально по каждому больному о ЗНО, объёмы оказанной медицинской помощи по всем видам финансирования и произведённую оплату, с учётом затраченных на диагностику и лечение личных средств больного, позволила бы достоверно прогнозировать многие аспекты, учесть особенности лечения и финансирования в каждом субъекте РФ. Но на данный момент такая база отсутствует и собирать данные приходится из различных источников. Так, персонифицированная единая информационная системы (ЕИС) учёта медицинских услуг в системе ОМС отражает даты и полученное больным лечение, объём оплаты, диагноз, по которому проводилось лечение, известен исход лечения. ПРР позволяют получить информацию по стадии заболевания, дате установления диагноза и дате смерти, но информация о проводимом лечении в полном объёме не представлена. В связи с различными видами финансирования оказываемой медицинской помощи, информация о получаемой больными ВМП учитывается в отдельной базе данных [22].

Эти базы данных имеют разные цели и задачи, ведутся различными ведомствами и во многом не пересекаются и не согласуются между собой. Так, ЕИС ОМС и система ВМП предусмотрены для

обеспечения управленческого и финансового учёта, а ПРР позволяют анализировать заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний, оценивать другие клинические аспекты (распределение по стадиям, морфологию, выживаемость, возрастно-половые особенности и др.). Отдельно стоит отметить ограничение доступа к этим ресурсам для возможности их использования, и даже при получении данных из описанных источников возникает проблема их сопоставления, так как они не согласованы и могут быть предоставлены только в обезличенном виде.

Отсутствие единых идентификаторов больных во всех перечисленных системах учёта создаёт большие сложности для прослеживания реального клинического пути больного, также в модель не были включены пациенты без стадии или морфологии РЛ (в нашем случае 9,62% — 215 человек). Не представляется возможным учесть личные расходы граждан на диагностику и лечение и определить даже примерный их объём как медицинской помощи, так и финансовых затрат.

Выводы

На основании созданной модели пациентов с диагнозом РЛ было установлено, что число госпитализаций на группу больных с диагнозом, впервые установленным в 2019 г., в Санкт-Петербурге за пять лет лечения составило 7108, из них более 68% (4817 госпитализаций) — это госпитализации для проведения химиотерапевтического лечения и почти 17% (1130 госпитализаций) — все госпитализации, связанные с хирургическим лечением, число госпитализаций для проведения лучевой терапии за пять лет составит порядка 272 случаев (3%).

Затраты системы здравоохранения, на оплату данных госпитализаций, за пять лет составят 1,1 млрд руб. На хирургическое лечение за 5 лет будет требоваться более 145 млн руб., на химиотерапевтическое лечение более 898 млн руб., на лучевое лечение — 37 млн руб.

С учётом того, что расчёты модели РЛ производились отдельно по каждой стадии и морфологии, в дальнейшем планируется спрогнозировать необходимые затраты медицинских услуг при увеличении доли ранних стадий в структуре РЛ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Соблюдение этических стандартов

Ретроспективное сплошное когортное исследование не предполагало эксперимента на группе больных и не требовало заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

Ограничения исследования

Данное исследование не позволяет включить в модель пациентов без стадии или морфологии новообразования, также отсутствие единых идентификаторов больных во всех системах учёта вносит сложности в построение пути лечения.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Юркова Ю.П. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, составление списка литературы; Мерабишвили В.М. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Левченко Е.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы подтверждают окончательный вариант статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юркова Юлия Петровна — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку

e-mail: yurkova@nioncologii.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-5448-8115>

eLibrary SPIN-код: 4697-6433

Мерабишвили Вахтанг Михайлович — д. м. н., проф., руководитель научной лаборатории онкологической статистики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: MVM@nioncologii.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>

eLibrary SPIN-код: 5705-6327

Левченко Евгений Владимирович — д. м. н., проф., член-корр. РАН, зав. торакальным отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: onco.lev@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>

eLibrary SPIN-код: 2743-8968

ADDITIONAL INFORMATION

Compliance with ethical standards

A retrospective continuous cohort study did not involve an experiment on a group of patients and did not require the conclusion of a biomedical ethics committee or other documents.

Study limitations

This study does not allow inclusion in the model of patients without a stage or morphology of the neoplasm, and the lack of uniform patient identifiers in all accounting systems, makes it difficult to build a path to treatment.

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Acknowledgments

The study had no sponsorship.

Participation of authors. Yurkova YuP — material collection and processing, statistical processing, collection of literature data, writing the text, compilation of the list of literature; Merabishvili VM — research concept and design, writing the text, editing; Levchenko EV — research concept and design, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

ABOUT THE AUTHORS

Yurkova Yulia P. — National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: yurkova@nioncologii.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-5448-8115>

eLibrary SPIN-code: 4697-6433

Merabishvili Vakhtang M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Laboratory of Oncological Statistics of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: MVM@nioncologii.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>

eLibrary SPIN-code: 5705-6327

Levchenko Evgeny V. — Doctor of Medical Sciences, Prof., Corresponding Member RAS, head. Thoracic Department of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: onco.lev@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>

eLibrary SPIN-code: 2743-8968

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)/под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality)/Edited by AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova. — M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2022. — 252 p. (In Russ.)].
2. ФФОМС рассказал, сколько денег стоит один российский сколболоной. <https://medrussia.org/22973-ffoms-rasskazal-skolko-deneg-stoit-o> (дата доступа: 27.04.2022).
3. ФФОМС отчитался о росте средней стоимости лечения онкозаболеваний. <https://vademec.ru/news/2020/06/28/ffoms-otchi-tal-sya-o-roste-sredney-stoimostilecheniya-onko-zabolevaniy> (дата доступа: 27.04.2022).
4. ТФОМС Санкт-Петербурга прогнозирует перевыполнение плана по онкопомощи в 2020 году. <https://vademec.ru/news/2020/06/25/tfoms-sankt-peterburga-prognoziruet-perevypolnenie-plana-po-onkopomoshchiv-2020-godu/> (дата доступа: 27.04.2022).
5. Барчук А. А., Арсеньев А. И., Барчук А. С., Левченко Е. В., Щербakov А. М., Гагуа К. Э., Нефедов А. О. Новые возможности скрининга рака легкого. *Поволжский онкологический вестник*. 2011;1(1):17-8. [Barchuk AA, Arseniev AI, Barchuk AS, Levchenko EV, Shcherbakov AM, Gagua KE, Nefedov AO. New opportunities for lung cancer screening. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2011;1(1):17-8. (In Russ.)].
6. Барчук А. А., Арсеньев А. И., Левченко Е. В. Скрининг рака лёгкого. *Вопросы онкологии*. 2009;55(1):7-14. [Barchuk AA, Arsenyev AI, Levchenko EV. Lung cancer screening. *Issues of oncology*. 2009;55(1):7-14. (In Russ.)].
7. Арсеньев А. И., Аристидов Н. Ю., Барчук А. С., Левченко Е. В. и соавт. Сравнительная оценка эффективности лечения больных раком лёгкого. *Вопросы онкологии*. 2012;58 (3):398-402. [Arseniev AI, Aristidov NYu, Barchuk AS, Levchenko EV et al. Comparative evaluation of the effectiveness of treatment of patients with lung cancer. *Issues of oncology*. 2012;58(3):398-402. (In Russ.)].
8. Барчук А. С., Левченко Е. В., Арсеньев А. И. и др. Актуальные вопросы комбинированного лечения рака лёгкого. *Вопросы онкологии*. 2012;58(2):253-9. [Barchuk AS, Levchenko EV, Arseniev AI et al. Topical issues of combined treatment of lung cancer. *Issues of Oncology*. 2012;58(2):253-9. (In Russ.)].
9. Барчук А. С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака лёгкого. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. 2003;1:3-7. [Barchuk AS. Standards for the treatment of non-small cell lung cancer. *Bulletin of RONTs n. a. N.N. Blokhin*. 2003;1:3-7. (In Russ.)].
10. Черных А. В. Современные варианты лечения немелкоклеточного рака лёгкого. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;11(2):150-63. [Chernykh AV. Modern options for the treatment of non-small cell lung cancer. *Bulletin of St. Petersburg University*. 2009;11(2):150-63. (In Russ.)].
11. Шинкарёв С. А., Ратнов С. А., Черных А. В. Современные варианты лечения немелкоклеточного рака лёгкого. *Поволжский онкологический вестник*. 2013;2:38. [Shinkarev SA, Ratnov SA, Chernykh AV. Modern options for the treatment of non-small cell lung cancer. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2013;2:38. (In Russ.)].
12. Авксентьева М. В., Горкавенко Ф. В., Никитина А. В., Савилова А. Г., Герасимова К. В., Мусина Н. З., Омеляновский В. В. Оценка социально-экономического бремени рака лёгкого в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;4(34):63-75. [Avksent'eva MV, Gorkavenko FV, Nikitina AV, Savilova AG, Gerasimova KV, Musina NZ, Omelyanovsky VV. Assessment of the socio-economic burden of lung cancer in the Russian Federation. *Medical technologies. Evaluation and choice*. 2018;4 (34):63-75. (In Russ.)].
13. Клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого» МЗ РФ 2021 г. [Clinical recommendations «Malignant neoplasm of the bronchi and lung» of the Ministry of Health of the Russian Federation 2021. (In Russ.)].
14. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования. МЗ РФ; Федеральный фонд обязательного медицинского страхования №00-10-26-2-06/750 от 02.02.2022. [Guidelines on how to pay for medical care at the expense of compulsory medical insurance. Ministry of Health of the Russian Federation; Federal Compulsory Medical Insurance Fund No. 00-10-26-2-06/750 dated 02.02.2022. (In Russ.)].
15. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. №2505 «О Программе государ-

- ственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 года». [Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2021 N 2505 «On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2022 and for the Planning Period of 2023 and 2024». (In Russ.)].
16. Мерабишвили В.М., Барчук А.С., Барчук А.А., Атрощенко А.А., Щербakov А.М., Тарков С.А., Арсеньев А.И., Дёмин Е.В., Мерабишвили Э.Н., Преис В.Г., Харитонов М.В., Чепик О.Ф. Заболеваемость, диагностика, динамика гистологической структуры, эффективность лечения больных раком лёгкого различных возрастно-половых групп на современном этапе. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015;3(56):88-97. [Merabishvili VM, Barchuk AS, Barchuk AA, Atroshchenko AA, Shcherbakov AM, Tarkov SA, Arseniev AI, Demin EV, Merabishvili EN, Preis VG, Kharitonov MV, Chepik OF. Incidence, diagnosis, dynamics of histological structure, effectiveness of treatment of patients with lung cancer of different age and sex groups at the present stage. *Preventive and clinical medicine*. 2015;3(56):88-97. (In Russ.)].
 17. Федяев Д.В., Игнатьева В.В., Деркач Е.В., Зырянов С.К., Лактионов К.К., Семиглазова Т.Ю. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения афатиниба и gefitiniba при лечении рака лёгкого. *Вопросы онкологии*. 2017;63(1):38-51. [Fedyayev DV, Ignatieva VV, Derkach EV, Zyryanov SK, Laktionov KK, Semiglazova TYu. Comparative pharmacoeconomic evaluation of the use of afatinib and gefitinib in the treatment of lung cancer. *Issues of oncology*. 2017;63 (1):38-51. (In Russ.)].
 18. Федяев Д.В., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ применения афатиниба и gefitiniba при лечении рака лёгкого. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;1 (31):68-84. [Fedyayev DV, Zyryanov SK. Clinical and economic analysis of the use of afatinib and gefitinib in the treatment of lung cancer. *Medical technologies. Evaluation and choice*. 2018;1 (31):68-84. (In Russ.)].
 19. Рякин С. Удорожание терапии онкологических заболеваний неизбежно. *Фармацевтический вестник*. 31.07.2019. <https://pharmvestnik.ru/content/news/Udorojanie-terapii-onkologicheskikh-zabolevanii-neizbejno.html> (дата доступа: 27.04.2022). [Ryakin S. Rise in the cost of cancer therapy is inevitable. *Pharmaceutical Bulletin*. 07/31/2019. (Date of access: 04/27/2022). (In Russ.)].
 20. Концевая А.В., Баланова Ю.А., Мырзаматова А.О., Худяков М.Б., Муканеева Д.К., Драпкина О.М. Экономический ущерб онкологических заболеваний, ассоциированных с модифицируемыми факторами риска. *Анализ риска здоровью*. 2020;1:133-41. doi: 10.21668/health.risk/2020.1.15. [Kontsevaya AV, Balanova YuA, Myrzammatova AO, Khudyakov MB, Mukaneeva DK, Drapkina OM. Economic damage of oncological diseases associated with modifiable risk factors. *Health risk analysis*. 2020;1:133-41. (In Russ.)].
 21. Фаррахов А.З., Омеляновский В.В., Сисигина Н.Н. Проблемы формирования модели финансового обеспечения национальной системы здравоохранения. *Финансовый журнал*. 2015;1(23):5-16. [Farrakhov AZ, Omelyanovsky VV, Sisigina NN. Problems of formation of the model of financial provision of the national health care system. *Financial magazine*. 2015;1(23):5-16. (In Russ.)].
 22. Игнатьева В.И., Деркач Е.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Методические проблемы оценки экономического бремени злокачественных новообразований в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012;2 (8):79-86. [Ignatieva VI, Derkach EV, Omelyanovsky VV, Avksentieva MV. Methodological problems of assessing the economic burden of malignant neoplasms in the Russian Federation. *Medical technologies. Evaluation and choice*. 2012;2 (8):79-86. (In Russ.)]. 

Оценка рисков злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики

Пчелинцев М. В. 

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

Аннотация

В обзоре приведены данные из зарубежных медицинских публикаций, посвящённых наркогенному (аддиктивно-му) потенциалу сильных опиоидов. Приводятся оценки рисков развития зависимости от применения сильных опиоидов, его диверсификации (утечки) в нелегальный оборот для немедицинского применения. Данные оценки имеют сравнительный характер со многими опиоидами. В рассматриваемых статьях авторами использовались различные методические подходы к определению наркогенности (аддиктивности) сильных опиоидов, в частности анализ результатов популяционных когортных исследований, крупных баз данных, аккумулирующих в себе сведения о злоупотреблении различными лекарственными средствами, включая опиоиды, сведения об отравлениях препаратами группы и ряд других. На основании опубликованных статей с анализом потенциальных рисков применения сильных опиоидов даётся оценка организации их учёта и выписки в России.

Ключевые слова: боль; опиоиды; аддиктивность; злоупотребление; зависимость; оксикодон; гидрокодон; оксиморфон; гидроморфон; морфин; трамадол; тапентадол; бупренорфин

Для цитирования:

Пчелинцев М. В. Оценка рисков злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(1):30 — 40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-29>.

Поступила: 30 января 2023 г. **Принята:** 01 февраля 2023 г. **Опубликована:** 09 марта 2023 г.

Assessing the risks of abuse of opioids in real-world data

Pchelintsev M. V. 

Abstract

In the review, data from foreign medical publications are presented, which are dedicated to the narcogenic potential of a strong opioid. Risk assessments of drug addiction development, of its diversification into illegal trafficking for non-medical use are given. Assessment data have a comparative character with opioids. In analyzed articles, the authors used different methodological approaches to the assessment of strong opioids narcogenicity, in particular to the evaluation of the results of population-based cohort studies, to the analysis of large databases accumulating data on different drug abuse, including opioids, data on intoxication with preparations of the group, and some others. Based on the analysis of published assessment results of potential risks of strong opioids use, the author gives the evaluation of the organization of its accountability and prescription in the Russian Federation.

Keywords: pain; opioids; tapentadol; addiction; abuse; misuse; dependence; oxycodone; hydrocodone; oxymorphone; hydromorphone; morphine; tramadol; tapentadol; buprenorphine

For citation:

Pchelintsev MV. Assessing the risks of abuse of opioids in real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(1):30 — 40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-29>.

Received: January 30, 2023. **Accepted:** February 01, 2023. **Published:** March 09, 2023.

Актуальность

Адекватное обезболивание — это одна из важнейших задач в работе врача. Болевой синдром слабой интенсивности эффективно купируется ненаркотическими анальгетиками безрецептурного отпуска или нестероидными противовоспалительными препаратами. Но при острой и хронической боли средней и высокой интенсивности опиоиды остаются безальтернативными средствами анальге-

тической терапии. К сожалению, опиоидным анальгетикам присущ ряд нежелательных реакций, которые ограничивают их применение. Одним из самых существенных недостатков препаратов группы является способность вызывать пристрастие, что приводит к злоупотреблению этими веществами и развитию зависимости от них. Помимо медицинских рисков для пациента, наркогенный (аддиктивный)

потенциал опиатов и опиоидов вызывает интерес к ним у нелегальных потребителей психотропных препаратов — больных наркоманией (наркозависимых). Потенциальный риск перехода препаратов из легального в нелегальный оборот с целью немедицинского использования наркозависимыми лицами (диверсификация) является причиной строгой регламентации порядка применения сильных опиатов и опиоидов в медицинской практике. Сравнительные оценки выраженности наркогенного (аддиктивного) потенциала препаратов группы весьма важны при их использовании для лечения пациентов, а также для определения необходимой степени административной регламентации учёта, контроля, формы выписки рецепта и т. п.

В полной мере оценить способность психотропного препарата вызывать зависимость можно только при наблюдении и сборе информации на этапе после регистрации, то есть в условиях реальной клинической практики. Отпускаемые по рецепту врача лекарства, которыми пациенты могут начать злоупотреблять, включают опиоидные анальгетики, психостимуляторы, седативные, снотворные средства, противосудорожные средства и другие классы препаратов. Надзор за этими лекарственными препаратами отличается от надзора за лекарствами, не обладающими психоактивными свойствами, поскольку пациент скрывает их злоупотребление, чтобы избежать его обнаружения, и не сообщает врачу о проблеме. Пациент, у которого развивается зависимость, для получения большего количества психотропного препарата от врача может усиливать описание симптомов заболевания. Очень маловероятно, чтобы больной симулировал, например, симптомы гипертонической болезни, чтобы получить дополнительную дозу антигипертензивного лекарства, а вот люди, злоупотребляющие опиоидными анальгетиками, симулируют или преувеличивают боль, чтобы получить дополнительный рецепт на лекарственный анальгетический препарат.

Обычно заболевания имеют объективные показатели эффективности терапии (например, оценка уровня глюкозы в крови, целевые показатели артериального давления и т. п.). Уникальным аспектом лечения боли является её субъективность, то есть то, что оценка интенсивности боли в значительной степени определяется пациентом (интенсивность боли практически невозможно объективизировать). Врач опирается на жалобы больного при назначении лечения и при оценке его результатов. Пациент может при желании увеличить потребление опиоидных препаратов (легальную выписку их врачом), преувеличив выраженность боли.

При надзоре после регистрации, в условиях реальной клинической практики за злоупотреблением психотропных препаратов, включая опиоидные анальгетики, необходима интеграция результатов различных подходов оценки злоупотребления, где каждый подход имеет разные и не связанные между собой источники, что позволяет снизить ошибки в интерпретации получаемых данных, которые возникают в связи с ограничениями тех или иных методических подходов [1, 2]. Этот интегративный подход в полной мере используется для наблюдения за выявлением и оценки степени злоупотребления опиоидами. Например, отравление лекарствами этой группы может вызвать необходимость обращения в токсикологический центр или в службу скорой и неотложной помощи. Соответственно, число людей, пострадавших от смертельной передозировки, фигурирует в статистических данных о смертности. Человек может официально пройти курс лечения от расстройства, связанного со злоупотреблением опиоидов, и попасть в базу данных пациентов с наркозависимостью. К этим источникам можно добавить использование анонимного сбора данных (анонимные опросы). Многие пользователи наркотиков охотно предоставляют информацию о своём злоупотреблении психоактивными веществами, в том числе опиоидами, до тех пор, пока их нельзя идентифицировать. Так, в США проводится финансируемое из федерального бюджета обследование населения по вопросам употребления наркотиков и злоупотребления ими. Также проводится опрос о немедицинском использовании отпускаемых по рецепту лекарств. Это анонимный национальный веб-опрос, на который ежегодно поступает 60 000 ответов [3]. Из результатов каждого опроса можно получить подробную информацию об используемых наркотиках, их утечке и методах злоупотребления. Другим примером является интернет-ресурс StreetRx.com, бесплатный общедоступный веб-сайт, где потребители наркотиков могут сообщать о препаратах, которые они купили на улице, и о том, сколько они за них заплатили. На сайте они могут видеть, сколько другие наркозависимые заплатили за наркотики, продававшиеся нелегально на улице, какие и где. Наконец, в базах правоохранительных органов регистрируются люди, задержанные или арестованные по подозрению в участии в утечке наркотиков в нелегальный оборот или злоупотреблении ими. Полученные с использованием этих разнообразных подходов данные используются для анализа рисков злоупотребления тем или иным препаратом (см. таблицу).

Таблица. Данные, оценка которых позволяет определить риски и степень злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики

№№	Вид данных
1	Информация о степени использования препарата в легальном и нелегальном обороте
2	Информация о частоте и степени утечки (диверсификации) препарата из легального в нелегальный оборот
3	Данные об отравлениях препаратами вследствие передозировки
4	Данные о смертности от препарата вследствие передозировки
5	Анонимные опросы (в том числе в Интернете) о злоупотреблении препаратами
6	Анализ дискуссий на web-сайтах, в которых участвуют наркозависимые
7	Сбор информации о цене на лекарственную форму препарата, за которую он предлагается в рамках нелегальной продажи «на улице»

В США факты, позволяющие оценить риски развития зависимости от психотропных препаратов, включая опиоиды, входящие в различные базы данных, включены в систему RADARS® (англ. The Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance; Исследование результатов надзора за злоупотреблением, диверсификацией в нелегальный оборот и развитием зависимости, связанной с употреблением препаратов). Система RADARS® — это национальная пострегистрационная некоммерческая система общественного здравоохранения по надзору за злоупотреблением отпускаемыми по рецепту лекарствами, неправильным

их использованием и утечкой в нелегальный оборот. Система RADARS® была создана в 2001 году и в настоящее время состоит из семи программ, каждая из которых предназначена для предоставления различных взаимодополняющих данных о злоупотреблении отпускаемыми по рецепту в США лекарствами. Данные системы RADARS® показывают, что, по результатам 20 лет мониторинга, наиболее часто злоупотребляли следующими опиоидными препаратами (см. рис. 1) [1]:

гидрокодон = оксикодон > метадон =
бупренорфин = трамадол = фентанил >
морфин > гидроморфон = оксиморфон

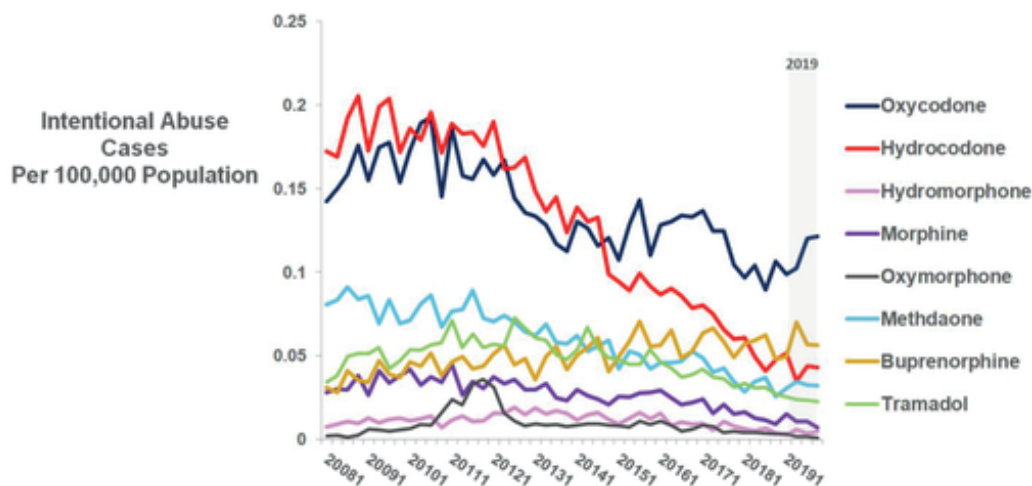


Рис. 1. Случаи преднамеренного злоупотребления опиоидами на 100000 населения США

Другим важным наблюдением в рамках системы RADARS® была оценка роли различных лекарственных форм опиоидных препаратов: формы с немедленным высвобождением (англ. immediate release; IR; немедленного, быстрого высвобождения действующего вещества из таблетки) и формы с пролонгированным высвобождением (англ. extended-release; ER; замедленного, пролонгированного высвобождения действующего вещества

из таблетки) — в развитии злоупотребления [4]. Составы ER более привлекательны для злоупотребления, поскольку содержат гораздо большее количество опиоида в таблетке, чем содержится в таблетке в форме IR. Но, хотя они желательны для диверсификации, их доступность для неправильного использования низка по сравнению с опиоидами IR, потому что общий объем продаж опиоидов в форме ER мал по сравнению с опиоидами

в форме IR. Также важно учитывать, что первыми опиоидами, которые стали применять для лечения боли, были IR. Опиоиды в форме IR часто используются для лечения хронической боли. Если потребность в опиоидном анальгетике сохраняется, тогда пациент может быть переведён при хронической боли на препарат в форме ER, хотя данные свидетельствуют о том, что большинство людей с хронической болью постоянно лечат препара-

ми в форме IR [5]. Большая доступность составов IR продемонстрирована в исследованиях, которые изучали конкретные продукты, используемые не по назначению (для диверсификации). В США на опиоиды в форме IR выписывают в 12-16 раз больше рецептов, чем на опиоиды в форме ER [5]. Данные токсикологических центров показывают, что в большинстве случаев передозировки принимаются препараты IR (см. рис. 2) [1].

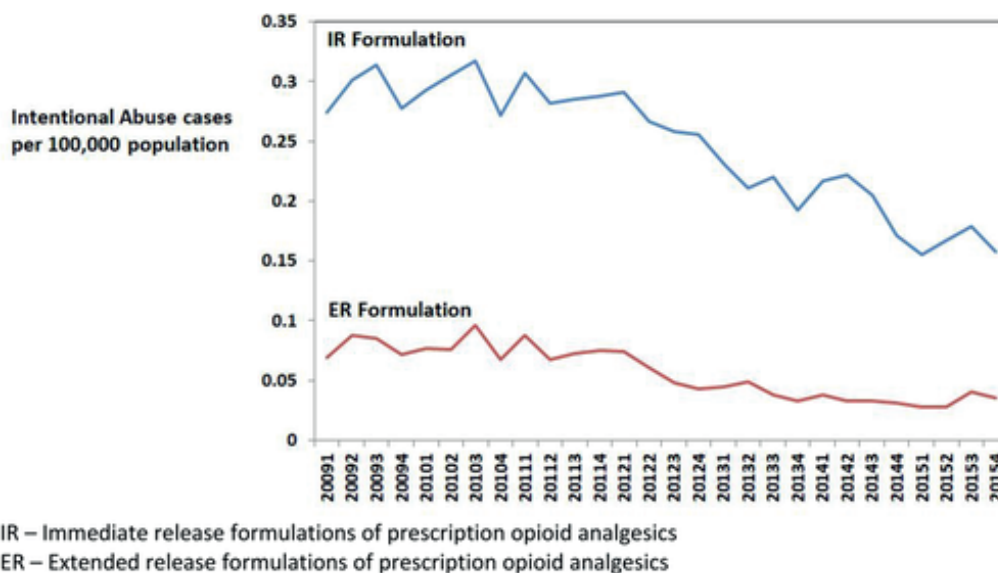


Рис. 2. Случаи преднамеренного злоупотребления на 100000 населения США опиоидами в формах IR (immediate release; немедленного, быстрого высвобождения действующего вещества из таблетки) и ER (extended-release; замедленного, пролонгированного высвобождения действующего вещества из таблетки)

Данные исследований утечки наркотиков в нелегальный оборот также указывают, что составы IR являются самыми распространёнными продуктами, продаваемыми на улице [6].

В настоящей статье хотелось бы подробно остановиться на оценке рисков злоупотребления тапентадолом, новым сильным опиоидом, с двойным механизмом анальгетического эффекта. Эти оценки сделаны по материалам из реальной клинической практики с помощью различных методических подходов, упоминавшихся выше. Необходимо ещё раз напомнить, что исследования препаратов на пострегистрационном этапе в условиях реальной клинической практики сегодня признаны очень важными для глубокой оценки как эффективности, так и безопасности лекарственных средств [7, 8].

Результаты

Тапентадол является одним из последних введённых в клиническую практику сильных опиоидов, который начал широко применяться для лечения умеренной и интенсивной острой и хронической боли в России и других странах мира. Препарат был создан немецкой фармацевтической компанией

Grünenthal в конце 80-х годов XX века под руководством *Buschmann Helmut* [9]. В качестве отправной точки для его создания была использована молекула трамадола. При разработке тапентадола пытались сделать препарат, который обладал бы достаточно сильным агонизмом в отношении μ -опиоидных рецепторов и одновременно сильным ингибированием обратного захвата норадреналина, но минимально вмешивался бы в обмен серотонина. В отличие от трамадола, тапентадол — фармакологически высокоактивная молекула с сильным анальгетическим действием, метаболизм которой в печени проходит без участия ферментов-цитохромов P450, в частности цитохрома 2D6. В 2008 году тапентадол получил одобрение FDA для клинического применения и поступил на рынок США. В 2010 году тапентадол был одобрен для применения в Европе. В 2011 году лекарственная форма с пролонгированным высвобождением тапентадола была зарегистрирована в США для лечения умеренной и сильной хронической боли, а в 2012 году препарат получил одобрение FDA для лечения нейропатической боли, связанной с диабетической периферической полиневропатией. В России тапентадол был регистри-

рован в 2014 г. под коммерческим названием «Палексия». С 2018 года препарат поставляется в страну. На сегодняшний день в России зарегистрированы таблетки с быстрым высвобождением препарата в дозе 50, 75, 100 мг и таблетки пролонгированного действия в дозах 50, 100, 150, 200 и 250 мг. Тапентадол вошёл в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по терапии хронической боли у взрослых пациентов паллиативного профиля [10]. Согласно этим рекомендациям он может быть использован для лечения умеренной боли (2-я ступень «анальгетической лестницы ВОЗ»), в дозе до 200 мг/сут, и для лечения сильной боли (3-я ступень «анальгетической лестницы ВОЗ») в диапазоне доз от 200 до 500 мг/сут. Учитывая, что тапентадол за рубежом широко применяется в клинической практике с 2008 года, к настоящему времени в медицинских журналах опубликованы оценки рисков возможности злоупотребления, привыкания, зависимости и утечки в нелегальный оборот данного препарата. Эти оценки опираются на опыт его практического использования на большом контингенте пациентов. В имеющихся зарубежных публикациях оценены различные данные, включая результаты надзорных общенациональных программ, предназначенных для изучения и предотвращения зависимости, проведён анализ аптечных и медицинских баз данных, онлайн-дискуссионных форумов в Интернете и ряд других [11]. Как уже упоминалось выше, система RADARS® включает комбинацию нескольких программ для мониторинга немедицинского применения опиоидов и их утечки в нелегальный оборот на всех этапах возможного злоупотребления наркотиками в США. С помощью RADARS® была проведена оценка возможностей немедицинского использования тапентадола в течение первых 24 месяцев (с июля 2009 г. по июнь 2011 г.) после начала его применения в форме IR [12]. Результаты показали, что общие популяционные показатели (на 100 000 населения) злоупотребления и утечки тапентадола IR были ниже по сравнению с таковыми для оксикодона и гидрокодона. Когда были проанализированы показатели злоупотребления и утечки на 1000 пациентов, которые получали опиоиды, то оказалось, что частота преднамеренного злоупотребления тапентадолем IR была низкой: от 0,003 до 0,02 случая на 100 000 населения (от 0,3 до 0,33 на 1000 лечившихся тапентадолем) в течение оцениваемого периода времени. В другой работе этого автора [13] исследовались показатели немедицинского использования тапентадола IR среди студентов с помощью программы College Survey (программа входит в систему RADARS®). В программе отражаются результаты интернет-опроса студентов колледжей США. Ответы студентов с июля 2009 г. по сентябрь 2011 г. были проан-

ализированы на предмет уровня немедицинского использования тапентадола IR. Из 13 514 респондентов, 1626 (12%) сообщили о немедицинском употреблении различных рецептурных опиоидов в течение предшествующих 90 дней и только 101 (0,7%) учащийся сообщил о немедицинском употреблении тапентадола IR. После пикового использования тапентадола IR (0,013 на 100 000 населения в четвертом квартале 2009 г.), то есть вскоре после введения препарата в медицинскую практику, его последующее использование снизилось до 0,004 на 100 000 населения в третьем квартале 2011 г.

Выполненный анализ данных с октября 2011 г. по сентябрь 2014 г. с использованием двух программ из системы RADARS® (программы Drug Diversion и StreetRx), исследовавших злоупотребление тапентадолем в формах IR и ER по сравнению с другими опиоидными препаратами (оксикодон, гидроморфون, оксиморфон, морфин, метадон), показал, что тапентадол редко продавался незаконно, а при незаконной продаже имел низкую розничную «уличную» цену. Средние розничные цены за миллиграмм тапентадола ER и IR составляли 0,10 и 0,18 доллара США соответственно, обе эти цены были значительно ниже, чем средняя цена за миллиграмм других опиоидов в формах IR и ER. Средняя ежеквартальная частота утечки составила 0,003 на 100 000 населения для тапентадола IR и 0,001 на 100 000 населения для тапентадола ER. Для других таблеток опиоидов в формах IR и ER показатель составил 1,495 на 100 000 населения. Показатель для тапентадола ER был достоверно ниже, чем для других опиоидов в форме ER (скорректированный $p < 0,001$). У тапентадола IR скорректированный показатель p был равен 0,004 [14]. Возможность злоупотребления тапентадолем (как для формы IR, так и для формы ER) была оценена с октября 2011 г. по июнь 2016 г. в статье *Vosburg SK, Severtson SG, Dart RC, et al.* [15]. В этом ретроспективном когортном исследовании склонность пациентов к злоупотреблению различными лекарственными формами тапентадола сравнивалась со злоупотреблением аналогичными лекарственными формами опиоидов, содержащими оксикодон, гидрокодон, оксиморфон, гидроморфон, морфин и трамадол. Сравнение проводилось с использованием трёх программ, входящих в систему RADARS® (Poison Center, Drug Diversion, Opioid Treatment). Частота случаев злоупотребления и утечки тапентадола в обеих лекарственных формах была ниже, чем у всех других опиоидов сравнения ($< 0,5$ случая на 100 000 населения).

Также для оценки аддиктивности тапентадола была использована Национальная программа вмешательства и профилактики наркомании (*англ.* The National Addictions Vigilance Intervention and

Prevention Program; NAVIPPRO). Она обеспечивала пострегистрационный надзор за применением лекарств с помощью мультимедийной версии индекса тяжести зависимости (*англ.* Addiction Severity Index-Multimedia Version; ASI-MV). Для проведения оценки собирают данные о лицах, у которых было выявлено наличие проблем, связанных с употреблением психоактивных веществ [16]. ASI-MV — это структурированное, самостоятельно проводимое пациентом компьютеризированное интервью, которое позволяет оценить и измерить серьёзность проблем злоупотребления наркотиками и алкоголем, медицинским и психиатрическим статусом, семейными/социальными отношениями, правовым статусом и занятостью. В исследовании, посвящённом оценке самоотчётов о злоупотреблении тапентадолом IR, тапентадолом ER и 16 другими опиоидными препаратами (оксикодоном, оксиморфоном, гидрокодом, гидроморфоном, морфином, фентанилом, трамадолом, бупренорфином и рядом других) среди 113914 человек в период с января 2011 г. по сентябрь 2012 г., о злоупотреблении тапентадолом сообщалось достоверно реже, чем о злоупотреблении опиоидами сравнения. Распространённость злоупотребления тапентадолом IR была достоверно ниже, чем у опиоидов сравнения в формах IR. Также распространённость злоупотребления тапентадолом ER была ниже, чем у всех опиоидов сравнения в формах ER, за исключением гидроморфона. Скорректированный по назначению риск злоупотребления тапентадолом (на 10000 назначений) был значительно ниже для тапентадола IR ($p < 0,001$) по сравнению со всеми препаратами сравнения, кроме трамадола IR, а относительный риск для тапентадола ER был достоверно ниже, чем для всех препаратов сравнения в форме ER, кроме гидроморфона ER [17]. Ещё в одной работе [18], выполненной с использованием мультимедийной версии индекса тяжести зависимости (ASI-MV), были проанализированы данные, собранные с января 2014 г. по декабрь 2017 г. в 776 центрах, расположенных в 43 штатах США. Данные показали, что тапентадол ER имел более низкие показатели злоупотребления, чем препараты сравнения. Также при диверсификации препарат редко использовался альтернативными путями введения, особенно вдыханием порошка, изготовленного из таблеток, или курением, его принимали преимущественно внутрь.

В ежегодном отчёте Национальной информационной системы судебно-медицинской лаборатории США (*англ.* National Forensic Laboratory Information System; NFLIS) за 2017 год, в котором собраны результаты химических анализов наркотиков, взятых правоохранительными органами, тапентадол не был указан среди девяти самых популярных пре-

паратов-опиоидов, используемых для злоупотребления, о которых сообщалось в отчёте: фентанил, оксикодон, гидрокодон, бупренорфин, трамадол, карфентанил, морфин, фуранилфентанил и кодеин [19]. В ретроспективном наблюдательном исследовании обращений в Национальную систему данных о ядах (*англ.* National Poison Data System; NPDS), в которой хранятся сведения из 55 национальных токсикологических центров США, за 6-летний период (с 1 ноября 2008 г. по 31 декабря 2013 г.) показано, что воздействие тапентадола на детей и подростков было редкостью по сравнению с другими опиоидами, отпускаемыми по рецепту [20]. Из 104 обращений по поводу передозировок тапентадола, о которых сообщается в NPDS, 93 случая были определены как непреднамеренные передозировки, 3 были связаны с употреблением тапентадола с целью злоупотребления; 2 случая связаны с преднамеренным неправильным использованием по иным причинам, чем достижение психотропного эффекта; 3 случая были признаны попытками самоубийства. Таким образом, результаты анализа различных национальных программ пострегистрационного надзора показывают, что риск злоупотребления препаратами тапентадола в формах IR и ER был низким по сравнению с риском злоупотребления другими опиоидами.

Интересные результаты были получены при анализе базы данных LRx (*англ.* Longitudinal prescription database; база данных о рецептах, выписанных врачами за определённый промежуток времени). LRx — это общенациональная база данных, в которой содержится информация о врачах, назначающих рецепты на психотропные препараты, включая опиоиды. Также туда входят данные обо всех розничных аптеках и обо всех отпускаемых лекарствах, включая способ оплаты лекарств (т.е. наличные или страховка). На основе использования этой базы данных, было проведено ретроспективное когортное исследование сравнения риска развития так называемого покупательского поведения при приобретении опиоидов (то есть желания и попыток пациента получения дополнительных рецептов на опиоиды сразу от нескольких врачей, выписывающих эти рецепты). Оценивалось возникновение «покупательского поведения» у пациентов, ранее не получавших опиоиды, которые лечились тапентадолом IR или оксикодоном IR в период с июля 2009 г. по декабрь 2010 г. [21]. В общей сложности 112821 человек получали оксикодон и 42940 человек — тапентадол. «Покупательское поведение» наблюдалось у 0,8% субъектов в группе оксикодона и у 0,2% субъектов в группе тапентадола при скорректированном отношении шансов (ОШ) 3,5 [95% ДИ, 2,8-4,4]. Результаты показывают, что риск развития «покупательского

поведения» значительно ниже при приёме тапентадола, чем при приёме оксикодона. Ещё в одном ретроспективном когортном исследовании 2010 года сравнили риск злоупотребления тапентадолом IR и оксикодоном IR с использованием двух баз данных (Optum и MarketScan). Субъекты, которые в последнее время не употребляли опиоиды, получали тапентадол IR или оксикодон IR, наблюдались в течение 1 года. В Optum было 13 814 субъектов (11 378 принимавших оксикодон, 2 436 принимавших тапентадол). В MarketScan было 25 553 субъекта (21 728 получавших оксикодон, 3 825 получавших тапентадол). Риск злоупотребления был выше при приёме оксикодона, чем в группе больных, принимавших тапентадол, при анализе каждой базы данных. Сводная скорректированная оценка вероятности злоупотребления была на 65% ниже при приёме тапентадола, чем при приёме оксикодона (ОШ 0,35 [95% ДИ, 0,21-0,58]) [22]. В популяционном когортном исследовании [23] оценивались риски развития «покупательского поведения» и злоупотребления опиоидами среди не применявших ранее опиоиды пациентов. Части этих пациентов был назначен тапентадол IR, а другим — оксикодон IR. Пациенты наблюдались в период с января 2010 г. по июль 2011 г. Оценки проводились на основе связанных баз данных рецептов (IMS LRx) и базы данных диагнозов (IMS DX). В обеих базах данных тапентадол IR был связан с меньшим количеством диагнозов злоупотребления опиоидами по сравнению с оксикодоном IR. Частота обращений к врачу за опиоидами была ниже в группе тапентадола IR по сравнению с группой оксикодона IR — 0,25 против 0,66% соответственно; скорректированное ОШ: 0,45 [95% ДИ, 0,36-0,55]. Частота злоупотребления также была ниже в группе тапентадола IR по сравнению с группой оксикодона IR — 0,28 против 0,83% соответственно; скорректированное ОШ: 0,44 [95% ДИ, 0,37-0,54]. В целом, анализ баз данных продемонстрировал, что риск «покупательского поведения» и злоупотребления препаратами был ниже для тапентадола по сравнению с оксикодоном. Одним из способов оценки наркотичности лекарственных средств является мониторинг и анализ записей на интернет-форумах, на которых потребителями наркотиков обсуждается злоупотребление рецептурными препаратами. На этих форумах можно получить не прошедшую цензуру информацию о тенденциях и предпочтениях немедицинского употребления опиоидов в режиме реального времени среди лиц, злоупотребляющих опиоидами и препаратами из других групп. Это интересный и, по-своему, уникальный источник данных для оценки склонности к злоупотреблению теми или иными лекарствами, включая опиоиды. В анализе, охватившем около 2 000 000 (!) сообщений, размещённых

наркозависимыми на онлайн-форумах в период с 1 января 2011 г. по 30 сентября 2012 г., доля сообщений, обсуждающих тапентадол, составила 0,0003 и была самой низкой по сравнению с другими препаратами группы (оксикодон, оксиморфон, гидроморфон, гидрокодон, морфин, бупренорфин, трамадол и фентанил). Кроме того, число авторов, публиковавших на форуме обсуждения тапентадола, было значительно ниже по сравнению с количеством авторов, обсуждавших другие опиоиды [24]. Для того чтобы охарактеризовать мотивацию и последствия немедицинского использования тапентадола, был проведён интернет-опрос наркозависимых на онлайн-форуме с января по май 2017 года [25]. Опрос 78 взрослых участников показал, что уровни утечки тапентадола были низкими. Средние рейтинги «желательности для злоупотребления» тапентадола IR и ER составили 41 балл и 37 баллов соответственно, по 100-балльной шкале, где 100 баллов указывает на «лучшее лекарство, которое только можно представить себе для немедицинского применения». Сходство оценок желательности для злоупотребления тапентадола в лекарственных формах IR и ER потенциально указывает на то, что желательность злоупотребления связана с молекулой тапентадола, и лекарственная форма препарата не оказывает на этот показатель существенного влияния. В то же время для оксиморфона IR рейтинг составил 96 баллов, для оксиморфона ER — 86 баллов, для оксикодона ER — 80 баллов, для фентанила — 62 балла.

Очень интересные результаты веб-опроса, посвящённого немедицинскому применению тапентадола, представлены в статье *Vosburg Suzanne K, Dailey-Govoni T, Beaumont J et al.* [26]. В рамках ответов на вопросы, в общей сложности 78 участников сообщили, что тапентадол для немедицинского использования был получен от друзей и членов семьи (ER 11/30, 37%; IR 18/67, 27%), через Интернет (ER 11/30, 37%; IR 12/67, 18%) или выписывался на рецептах врачом (ER 9/30, 30%; IR 17/67, 25%). Целями немедицинского использования тапентадола наркозависимыми было облегчение боли (ER 18/30, 60%; IR 33/67, 49%) и получение психотропных эффектов, включая расслабление (ER 13/30, 43%; IR 29/67, 43%), уменьшение симптомов депрессии или тревоги (ER 7/30, 23%; IR 30/67, 45%), получение эйфории (ER 12/30, 40%; IR 33/67, 49%). Тапентадол в основном принимали внутрь (ER 22/30, 73%; IR 55/67, 82%), хотя некоторые наркозависимые его ингалировали (ER 2/30, 7%; IR 8/67, 12%) или вводили в инъекциях в форме кустарного раствора (ER 2/30, 7%; IR 5/67, 8%). Предпочтительная доза для немедицинского применения составляла 100 мг (как ER, так и IR). Участники сообщили об использова-

нии тапентадола и совместно с бензодиазепинами (ER 12/21, 57%; IR 28/47, 60%). Причины прекращения немедицинского использования тапентадола в форме IR включали отсутствие доступа к получению препарата (26/55, 47%) и найденные лучшие, с точки зрения наркозависимого, варианты препаратов для немедицинского применения (IR 21/55, 38%). Авторами исследования был сделан вывод, что несмотря на имеющиеся факты немедицинского применения, тапентадол не получил большого распространения для этой цели.

Были также проанализированы веб-сообщения, созданные в Австралии в период с 2017 по 2019 год [27]. Сообщения собирали с помощью исследовательской программы веб-мониторинга системы наблюдения за злоупотреблениями, диверсификациями и зависимостью. Результаты интернет-обсуждений и опросов показали, что наркозависимые, злоупотребляющие опиоидами, менее заинтересованы в обеих лекарственных формах тапентадола по сравнению с другими препаратами этой группы. Было зарегистрировано 31 сообщение о незаконных продажах тапентадола (средняя цена за миллиграмм: 0,12 австралийских доллара, или 0,09 долл. США) и 756 сообщений о незаконных продажах оксикодона (средняя цена за миллиграмм: 1,28 австралийских доллара, или 0,91 долл. США). Мнения жителей Австралии в Интернете в веб-постах свидетельствуют о том, что тапентадол менее привлекателен для злоупотребления, чем оксикодон. В целом, рассмотрение интернет-обсуждений и опросов показало, что наркозависимые, злоупотребляющие опиоидами, менее заинтересованы в обеих лекарственных формах тапентадола по сравнению с другими препаратами этой группы. Также в Австралии изучение наркогенности тапентадола в форме ER прошло в рамках пострегистрационного исследования [28]. В ходе него был выполнен анализ данных о продажах в медицинском обороте с 2011 по 2017 г. одиннадцати опиоидов, включая тапентадол. За этот же период времени анализировались обращения людей в три токсикологических центра, связанные с опиоидами и получившие трактовку сотрудников центров как «неправильное использование» или «злоупотребление» препаратами. Проводились и анализировались интервью с потребителями инъекционных наркотиков (n = 888). Было выяснено, доступность тапентадола ER для населения Австралии в рамках медицинского использования увеличилась с момента его выхода на рынок. Препарат составлял шестую по величине рыночную долю всех продаж опиоидов и третью по величине долю в пероральном эквиваленте морфина в миллиграммах, проданных в декабре 2017 года. Несмертельная передозировка после применения тапентадола была отмечена ме-

нее чем в 1% (95% ДИ 0,1-0,8) случаев. В период с 2013 по 2017 г. 1,1% (n = 25) обращений, которые трактовались как «неправильное использование/злоупотребление» опиоидами, были связаны с тапентадолом, и преимущественно с ER-формой. При интервью лишь немногие респонденты сообщили о нерецептурном применении препарата с немедицинскими целями в течение последних 6 месяцев. Авторы интерпретировали полученные результаты как низкий уровень наркогенного (аддиктивного) воздействия тапентадола с пролонгированным высвобождением на популяции людей, сведения о которых вошли в проанализированные базы данных [28].

Основные выводы

По результатам рассмотренных публикаций, оценивающих риски наркогенности (аддиктивности) при применении тапентадола в условиях реальной клинической практики, можно сделать вывод, что этот уровень, оценённый с использованием различных методологических подходов, является достаточно низким. Как тапентадол IR, так и тапентадол ER демонстрируют низкие показатели немедицинского использования, утечки в нелегальный оборот и злоупотребления по сравнению с другими опиоидами. Это позволяет предположить, что лечение тапентадолом боли средней и высокой интенсивности представляет меньшую опасность по формированию зависимости у пациентов, что особенно важно для больных с неонкологической природой боли, которые имеют хороший прогноз на продолжительность жизни. Также применение тапентадола несёт меньшие риски для структур здравоохранения и общества в целом по диверсификации препарата, его утечки в нелегальный оборот с целью немедицинского использования. В то же время недостаточный контроль за применением тапентадола, несомненно, таит в себе возможность его диверсификации, о чём свидетельствует опыт Индии, в которой препарат отпускался без рецепта, в том числе в виде большого числа несанкционированных дженериков [29].

В нашей стране на сегодня выписка и учёт препарата регламентируется приказом Минздрава России от 24 ноября 2021 года № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учёта и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов». Тапентадол входит в перечень лекарственных средств,

подлежащих предметно-количественному учёту, который утверждён приказом Минздрава России от 22 апреля 2014 года № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учёту»; раздел IV «Иные лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учёту». Для выписки тапентадола должен использоваться рецептурный бланк формы № 148-1/у-88 (подпункт 4 пункта 9 приказа № 1094н).

Учитывая изложенные в обзоре факты по изучению уровней риска применения тапентадола за рубежом с точки зрения его наркогенного (аддитивного) потенциала и отсутствие этих исследований на сегодня в России, можно считать существую-

щие организационные и административные меры по учёту и выписке тапентадола пациентам вполне адекватными и достаточными.

Несомненно, что необходимо активно проводить сбор данных в нашей стране о потенциальных рисках, связанных с использованием препарата, выявлять факты злоупотребления им и факты его утечки в нелегальный оборот. Также необходимо продолжать мониторинг и анализ публикаций в зарубежной медицинской литературе, посвящённых данной проблеме. Получение новых российских и зарубежных данных обеспечит снижение возможных рисков при применении препарата и обеспечит разумную и адекватную систему контроля за его медицинским оборотом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие автора. Пчелинцев М. В. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пчелинцев Михаил Владимирович — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3878-8265>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of author. Pchelintsev MV — text writing, editing; article design.

ABOUT THE AUTHORS

Pchelintsev Mikhail V. — Cand.Sci. Med., Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE named after I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3878-8265>

Литература/References

1. Dart RC, Iwanicki JL, Black JC, Olsen HA, Severtson SG. Measuring prescription opioid misuse and its consequences. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Apr;87(4):1647-53. doi: 10.1111/bcp.14791. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33606888.
2. Micallef J, Jouanous É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Détection des signaux du réseau français d'addictovigilance: méthodes innovantes d'investigation, illustrations et utilité pour la santé publique [Safety signal detection by the French Addictovigilance Network: Innovative methods of investigation, examples and usefulness for public health]. *Thérapie*. 2019;74 (6):579-90. French. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.09.005>. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31694770.
3. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B, Green JL. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):241-8. doi: 10.1056/NEJMs1406143. PMID: 25587948.
4. Hwang CS, Kang EM, Ding Y, Ocran-Appiah J, McAninch JK, Staffa JA, Kornegay CJ, Meyer TE. Patterns of Immediate-Release and Extended-Release Opioid Analgesic Use in the Management of Chronic Pain, 2003-2014. *JAMA Netw Open*. 2018 Jun 1;1(2):e180216. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0216. PMID: 30646061; PMCID: PMC6324408.
5. Iwanicki JL, Severtson SG, McDaniel H, Rosenblum A, Fong C, Cicero TJ, Ellis MS, Kurtz SP, Buttram ME, Dart RC. Abuse and Diversion of Immediate Release Opioid Analgesics as Compared to Extended Release Formulations in the United States. *PLoS One*. 2016 Dec 9;11(12):e0167499. doi: 10.1371/journal.pone.0167499. PMID: 27936038; PMCID: PMC5147916.
6. Hockenhull J, Black JC, Haynes CM, Rockhill K, Dargan PI, Dart RC, Wood DM. Nonmedical use of benzodiazepines and Z-drugs in the UK.

- Br J Clin Pharmacol.* 2021 Apr;87(4):1676-83. doi: 10.1111/bcp. 14397. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32472941.
7. Исследования реальной клинической практики/А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, С.К. Зырянов, В.В. Омеляновский, Д.А. Сычёв, А.Л. Хохлов, С.Л. Плавинский, Б.К. Романов, М.В. Журавлёва, Е.В. Вербицкая, Е.А. Вольская, Д.А. Рождественский, С.В. Глаголев, М.Ю. Фролов, А.В. Рудакова, А.В. Павлыш, Ю.Е. Балыкина, А.А. Курылёв, А.В. Иванов, Д.С. Козлов, С.Б. Васильченко, Т.И. Галимов, О.А. Логиновская, С.А. Мишинова, Т.А. Гольдина, В.А. Булатов, Е.В. Лаврентьева, В.В. Горин, Л.А. Худова, В.В. Секачёв, И.В. Ефименко, Л.И. Карпенко, А.А. Поликарпова. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. [Real-world clinical practice/AS Kolbin, DYu Belousov, SK Zyryanov, VV Omelyanovsky, DA Sychev, AL Khokhlov, SL Plavinsky, BK Romanov, MV Zhuravleva, EV Verbitskaya, EA Volskaya, DA Rozhdestvensky, SV Glagolev, MYu Frolov, AV Rudakova, AV Pavlysh, YuE Balykina, AA Kurylev, AV Ivanov, DS Kozlov, SB Vasilchenko, TI Galimov, OA Loginovskaya, SA Mishinova, TA Goldina, VA Bulatov, EV Lavrentiev, VV Gorin, LA Khudova, VV Sekachev, IV Efimenko, LI Karpenko, AA Polikarova. — M.: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2020. — 208 p.: ill. — ISBN 978-5-4465-2902-5. (In Russ.)]. <https://izdat-ok.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki>.
 8. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Краткий отчёт о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2022;2(1):1-9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-6>. [Kolbin AS, Belousov DYU. A brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real-World Data & Evidence.* 2022;2(1):1-9].
 9. Buschmann H. Tapentadol — From Morphine and Tramadol to the Discovery of Tapentadol. Chapter 12 in *Analogue-based Drug Discovery III*, First Edition. Edited by Janos Fischer, C. Robin Ganellin, and David P. Rotella. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2013. ISBN 9783527651108.
 10. Клинические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи. 2019. [Clinical guidelines for the treatment of chronic pain in adult patients with palliative care. 2019. (In Russ.)]. <http://cr.rosminzdrav.ru>.
 11. Fudin J. Tapentadol: A Real-World Look at Misuse, Abuse, and Diversion. *Pract Pain Manag.* 2019;19(7). <http://www.practicalpainmanagement.com/issues>.
 12. Dart RC, Cicero TJ, Surratt HL, et al. Assessment of the abuse of tapentadol immediate release: the first 24 months. *J Opioid Manag.* 2012;8(6):395-402.
 13. Dart RC, Bartelson BB, Adams EH. Nonmedical use of tapentadol immediate release by college students. *Clin J Pain.* 2014 Aug;30(8):685-92. doi: 10.1097/AJP. 0000000000000001. PMID: 24042351.
 14. Dart RC, Surratt HL, Le Lait MC, Stivers Y, Berbarta VS, Freifeld CC, Brownstein JS, Burke JJ, Kurtz SP, Dasgupta N. Diversion and Illicit Sale of Extended Release Tapentadol in the United States. *Pain Med.* 2016 Aug;17(8):1490-6. doi: 10.1093/pm/pnv032. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26814267; PMCID: PMC4975014.
 15. Vosburg SK, Severtson SG, Dart RC, Cicero TJ, Kurtz SP, Parrino MW, Green JL. Assessment of Tapentadol API Abuse Liability With the Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance System. *J Pain.* 2018 Apr;19(4):439-53. doi: 10.1016/j.jpain. 2017.11.007. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29224919.
 16. Butler SF, Budman SH, Licari A, Cassidy TA, Lioy K, Dickinson J, Brownstein JS, Benneyan JC, Green TC, Katz N. National addictions vigilance intervention and prevention program (NAVIPPRO): a real-time, product-specific, public health surveillance system for monitoring prescription drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Dec;17(12):1142-54. doi: 10.1002/pds. 1659. PMID: 18932173.
 17. Butler SF, McNaughton EC, Black RA. Tapentadol Abuse Potential: A Postmarketing Evaluation Using a Sample of Individuals Evaluated for Substance Abuse Treatment. *Pain Medicine.* 2015;16(1):119-30. <https://doi.org/10.1111/pme.12524>.
 18. Vosburg SK, Beaumont J, Dailey-Govoni ST, Butler SF, Green JL. Evaluation of Abuse and Route of Administration of Extended-Release Tapentadol Among Treatment-Seeking Individuals, as Captured by the Addiction Severity Index — Multimedia Version (ASI-MV). *Pain Medicine.* 2020;21(9):1891-901. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz250>.
 19. National Forensic Laboratory Information System. NFLIS-Drug 2017 Annual Report. Spring-

- field, VA: US Department of Justice. Drug Enforcement Administration; 2018.
20. Borys D, Stanton M, Gummin D, Drott T. Tapentadol toxicity in children. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):e392–6. doi: 10.1542/peds.2014-2096. PMID: 25601980.
 21. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of opioid doctor shopping for tapentadol and oxycodone: a cohort study. *J Pain*. 2013 Feb;14(2):158-64. doi: 10.1016/j.jpain.2012.10.012. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23253635.
 22. Cepeda MS, Fife D, Ma Q, Ryan PB. Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: results from a cohort study. *J Pain*. 2013 Oct;14(10):1227-41. doi: 10.1016/j.jpain.2013.05.010. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23850177.
 23. Cepeda MS, Fife D, Kihm MA, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. *Clin J Pain*. 2014 Dec;30(12):1051-6. doi: 10.1097/AJP.000000000000067. PMID: 24370606; PMCID: PMC4232297.
 24. McNaughton EC, Black RA, Weber SE, Butler SF. Assessing abuse potential of new analgesic medications following market release: an evaluation of Internet discussion of tapentadol abuse. *Pain Med*. 2015 Jan;16(1):131-40. doi: 10.1111/pme.12547. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25244069.
 25. Dailey-Govoni T, Beaumont JL, Cassidy T. Profiling non-medical use of tapentadol products among recreational drug abusers. Presented at PAINWeek 2017; September 5-9, 2017; Las Vegas, NV.
 26. Vosburg SK, Dailey-Govoni T, Beaumont J, Butler SF, Green JL. Characterizing the Experience of Tapentadol Nonmedical Use: Mixed Methods Study. *JMIR Form Res*. 2022 Jun 10;6(6):e16996. doi: 10.2196/16996. PMID: 35687397; PMCID: PMC9233245.
 27. Black J, Margolin ZR, Bau G, Olson R, Iwanicki JL, Dart RC. Web-Based Discussion and Illicit Street Sales of Tapentadol and Oxycodone in Australia: Epidemiological Surveillance Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2021 Dec 20;7(12):e29187. doi: 10.2196/29187. PMID: 34932012; PMCID: PMC8726044.
 28. Peacock A, Gisev N, Memedovic S, Larance B, Brown J, Cairns R, Buckley N, Farrell M, Degenhardt L. Opioid use and harms associated with a sustained-release tapentadol formulation: A post-marketing surveillance study. *Drug Alcohol Depend*. 2020 Jan 1;206:107697. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107697. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31869601.
 29. Mukherjee D, Shukla L, Saha P, Mahadevan J, Kandasamy A, Chand P, Benegal V, Murthy P. Tapentadol abuse and dependence in India. *Asian J Psychiatr*. 2020 Mar;49:101978. doi: 10.1016/j.ajp.2020.101978. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32120298. [myRWD](#)

Ведение пациентских регистров, на основании которых регуляторные органы могут принимать решения в отношении лекарственных препаратов

Иванов А. В.  Семькин В. Н. 

АО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Использование данных и доказательств реальной клинической практики (RWD/RWE) становится всё более и более актуальным запросом системы здравоохранения, при принятии важнейших решений в области регулирования обращения лекарственных средств, а также принятия решений о включении или невключении лекарственного средства в государственные программы финансирования.

В данной статье рассматривается роль клинических регистров как одного из важнейших источников RWD/RWE. Даны определения терминологии, описаны различные виды регистров по типу собираемой информации, методам её сбора, хранения и обработки. Также показаны возможности использования регистров при принятии решений, описаны механизмы консолидации информации из различного типа регистров, а также получения данных для анализа из других источников, показана важность корректного сбора и валидации данных, собираемых в регистр.

Также в статье кратко описан отечественный опыт разработки, внедрения и ведения регистров на примере ряда нозологий.

Статья подготовлена с использованием материалов руководства, подготовленного Управлением медицинской политики Центра по оценке и изучению лекарственных препаратов в сотрудничестве с Центром по оценке и изучению биологических препаратов и Центром совершенства в онкологии Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США.

Ключевые слова: пациентский регистр; лекарственный регистр; элементы данных; регуляторные органы; данные реальной клинической практики; оценка технологий здравоохранения; RWD; RWE

Для цитирования:

Иванов А. В., Семькин В. Н. Ведение пациентских регистров, на основании которых регуляторные органы могут принимать решения в отношении лекарственных препаратов. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3 (1):41 — 50. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-30>.

Поступила: 27 февраля 2023 г. **Принята:** 28 февраля 2023 г. **Опубликована:** 12 марта 2023 г.

Maintaining patient registries, on the basis of which regulatory authorities can make decisions regarding medicines

Ivanov A. V.  Semykin V. N. 

АО «Aston Consulting», Moscow, Russian Federation

Abstract

The use of data and evidence from real clinical practice (RWD/RWE) is becoming more and more relevant to the healthcare system when making critical decisions in the field of drug circulation regulation, as well as making decisions on the inclusion or non-inclusion of a drug in government funding programs.

This article discusses the role of clinical registries as one of the most important sources of RWD/RWE. Definitions of terminology are given, and various types of registers are described according to the type of information collected, methods of its collection, storage, and processing. It also shows the possibility of using registers in decision-making, describes the mechanisms for consolidating information from various types of registers, as well as obtaining data for analysis from other sources, shows the importance of correct collection and validation of data collected in the register.

The article also briefly describes the local experience in the development, implementation, and maintenance of registers on the example of a number of disorders.

It was prepared using guidelines prepared by the Office of Medical Policy of the Center for Drug Evaluation and Research in collaboration with the Center for Biological Evaluation and Research and the US Food and Drug Administration's Center of Excellence in Oncology.

Keywords: patient registry; drug registry; data elements; regulators; real-world data; RWD; RWE

For citation:

Ivanov A. V., Semykin V. N. Maintaining patient registers, on the basis of which regulatory authorities can make decisions regarding medicines. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3 (1):41 — 50. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-30>.

Received: February 27, 2023. **Accepted:** February 28, 2023. **Published:** March 12, 2023.

Введение

RWD — это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или оказанию медицинской помощи, регулярно собираемые из различных источников.

RWE — это клинические данные об использовании и потенциальных преимуществах или рисках медицинского продукта, полученные на основе анализа RWD.

В данной статье рассмотрены следующие темы:

- Вопросы, касающиеся возможности использования регистра при принятии регуляторных решений (акцент делается на атрибуты регистра, способствующие сбору актуальных и надёжных данных).
- Вопросы, касающиеся связи регистра с другим источником данных с целью получения дополнительной информации, например данных о свойствах препарата, электронных медицинских карт (ЭМК), цифровых технологий здравоохранения или других регистров.
- Вопросы, связанные с рассмотрением регулятором заявок, включающих данные из регистров.

Возможность использования данных регистра при принятии регуляторных решений зависит от характеристик, способствующих сбору актуальных и достоверных данных (описанных в данной статье), а также от дополнительных аспектов научного характера, связанных с разработкой и проведением исследований, выходящих за рамки этой статьи.

Общая информация

Определением регистра в рамках данной статьи является база данных, в которой собираются клинические и другие данные в стандартизированном формате о той или иной популяции пациентов с конкретным заболеванием, нарушением или подходом к терапии.

Регистры, как правило, подразделяются на:

- регистры заболеваний, где в качестве критерия включения используется состояние конкретного заболевания или нарушения;
- регистры медицинских услуг, где критерием является определённая медицинская услуга, получаемая пациентом;

- регистры препаратов, где описывается, как пациент получает тот или иной лекарственный препарат.

Создание регистров предполагает включение в них заранее определённой популяции пациентов и сбор предварительно согласованных данных о состоянии каждого пациента из этой популяции (данные на уровне пациента).

Данные об этой популяции пациентов можно вносить непосредственно в регистр (например, результаты, сообщённые врачом), а также включать дополнительные данные, связанные с другими источниками, которые характеризуют участников регистра. Такие внешние источники данных могут включать данные из медицинских отчётов, из баз данных аптек и/или лабораторий, а также из электронных медицинских карт, банков крови и/или результатов инструментальных исследований в формате выгрузки показаний медицинских приборов. Вовлечённый в работу с регистром персонал должен следовать стандартным операционным процедурам по сбору и обработке данных.

Регистры различаются по сложности в отношении объёма и детализации собираемых данных и способа их обработки. Например, для регистров, используемых в целях обеспечения качества оказываемой медицинской помощи в конкретном медицинском учреждении или в системе здравоохранения, как правило, собирают ограниченное количество данных, связанных с оказанием медицинской помощи. Регистры, созданные для решения конкретных исследовательских вопросов, как правило, систематически собирают данные клинического исследования в определённой популяции пациентов с учётом факторов, характеризующих клиническое состояние пациентов, получаемое ими лечение и последующие клинические явления. Данные, собранные в том или ином регистре, а также процедуры сбора данных должны быть актуальными на момент рассмотрения вопроса о том, как можно использовать данные регистра.

Регистры имеют большой потенциал для разработки медицинских продуктов, а имеющиеся в них данные можно использовать для подготовки дизайна исследований и их поддержки, то есть проведения интервенционных (клинических) или неинтервенционных (наблюдательных) исследований. Примеры такого использования включают следующие случаи:

- Описание *естественного развития заболевания*¹.
- Предоставление информации, которая может помочь определить размер выборки, критерии отбора и конечные точки² исследования при планировании интервенционного исследования.
- Выбор когорты пациентов для исследования на основе таких факторов, как демографические характеристики, продолжительность или тяжесть заболевания, а также история болезни или ответ на предшествующую терапию, для включения в интервенционное (например, рандомизированное) исследование, в рамках которого назначают препарат для оценки его безопасности или эффективности.
- Выявление биомаркеров или клинических характеристик, которые связаны с важными клиническими результатами, имеющими значение для планирования интервенционных и неинтервенционных исследований.
- Помощь в подготовке, в соответствующих клинических обстоятельствах, выводов о безопасности и эффективности в следующих случаях:
 - неинтервенционное исследование, в рамках которого оценивают препарат, полученный в ходе обычной медицинской практики и включённый в регистр;
 - *внешнее контролируемое исследование*, включающее данные регистра (в качестве данных о внешней контрольной группе)³.

Существующий регистр можно использовать для сбора данных в иных целях, чем предполагалось изначально, а повторное использование инфраструктуры регистра для обоснования нескольких интервенционных и неинтервенционных исследований может повысить их качество и результативность. Перед разработкой дизайна и началом интервенционного или неинтервенционного

исследования с использованием данных регистра для принятия регуляторных решений спонсорам следует проконсультироваться с экспертами и экспертными организациями в области RWD/RWE относительно целесообразности использования конкретного регистра в качестве источника данных из реальной клинической практики.

Обсуждение

Обоснование регуляторных решений на основе данных регистра

Данные регистра могут иметь различную степень ценности в регуляторном контексте в зависимости от нескольких факторов, в том числе:

- как эти данные предполагается использовать в регуляторных целях;
- популяция пациентов, включённых в регистр;
- собранные данные;
- как создают, поддерживают, курируют и анализируют наборы данных регистра.

Данные регистра, собранные изначально для одной цели (например, для получения полной клинической информации о пациентах с определённым заболеванием), могут подходить или не подходить для использования в других целях (например, для изучения результатов совместного назначения нескольких препаратов и клинических эффектов у подгруппы этих пациентов).

Следует учитывать как преимущества, так и ограничения использования регистров в качестве источника данных для получения доказательств при принятии регуляторных решений. Регистры могут иметь преимущества перед другими источниками реальных клинических данных, учитывая, что в них накапливаются структурированные и заранее определённые **элементы данных**⁴.

Кроме того, регистры могут иметь преимущества в связи с тем, что они содержат длительно

¹ В рамках данной статьи, исследование естественного развития заболевания — это неинтервенционное (обсервационное) исследование, направленное на отслеживание течения заболевания для таких целей, как выявление демографических, генетических, экологических и других (например, лечение) переменных, которые коррелируют с развитием и исходами заболевания. Исследования естественной истории болезни, скорее всего, будут включать пациентов, получающих действующий стандарт лечения и/или неотложную помощь, что может повлиять на некоторые проявления заболевания. Регистры болезней являются распространёнными платформами для получения данных для исследований естественного развития заболевания.

² **Конечная точка** — это точно установленная переменная, предназначенная для отражения интересующего результата, который подвергается статистическому анализу для решения конкретного вопроса исследования. В точном определении конечной точки обычно указывают тип выполненных оценок, время проведения этих оценок, используемые инструменты и, при необходимости, другие сведения.

³ В ходе *внешне контролируемого исследования* как одного из видов клинических исследований сравнивают результаты в группе участников, получающих экспериментальное лечение, с результатами в группе, внешней по отношению к исследованию, а не с внутренней контрольной группой из той же популяции, которой назначено другое лечение. Внешней контрольной группой может быть группа, получавшая или не получавшая лечение в более ранний период (исторический контроль), или группа, получавшая или не получавшая лечение в тот же период времени (параллельный контроль), но в других условиях.

⁴ **Общие элементы данных** — это дискретные, чётко определённые и многократно используемые единицы сбора данных [1].

собираемые контролируемые данные об определённых популяциях пациентов, соответствующих заболеваниям, осложнениям и медицинской помощи. Кроме того, регистры позволяют систематически собирать данные, которые могут отсутствовать в базах данных медицинских отчётов или базах данных ЭМК.

Регистры могут иметь ограничения при использовании в регуляторном контексте. Например, в имеющихся регистрах внимание может быть сосредоточено на одном заболевании, при этом информация о сопутствующих заболеваниях может быть ограничена, даже после установления связи с другими источниками данных. Кроме того, пациенты, чьи данные были внесены в регистр, могут оказаться нерепрезентативными для изучаемой целевой популяции ввиду проблем, связанных с привлечением и удержанием пациентов. Например, пациентов с более тяжёлым заболеванием могут с большей вероятностью включить в регистр, нежели пациентов с более лёгким заболеванием; или у включённых в регистр пациентов могут быть различия в подходах к практике ухода за собой, социально-экономическом положении или уровне поддерживаемой терапии по сравнению с исследуемой популяцией. Подобные факторы могут внести погрешность в анализ при использовании данных регистра. Возможные ограничения регистров также могут быть связаны с неоднородностью данных (например, различные клинические характеристики в различных популяциях) и различиями в подходах, которые применяются для обеспечения качества данных.

В целом, регистры лучше подходят в качестве источника данных для регуляторных целей в случаях, когда спонсоры стремятся зафиксировать объективные конечные точки, такие как летальный исход или госпитализация. Субъективные конечные показатели, такие как боль, могут быть отражены в регистре, однако стандартизация таких измерений сопряжена с дополнительными трудностями. Кроме того, регистр, созданный для сбора данных с целью получения ответа на конкретный исследовательский вопрос, может обладать своими преимуществами перед существующим регистром, который был разработан для другой цели и впоследствии был перепрофилирован для решения

того же вопроса. Ключевое преимущество регистра, созданного для ответа на конкретный вопрос исследования, заключается в том, что разработчики такого регистра могут заранее прогнозировать сбор конкретной информации о клинических конечных точках и результатах, тогда как для существующего регистра может потребоваться привязка к другим источникам данных.

Прежде чем использовать любые RWD, включая регистры, для принятия регуляторных решений, необходимо рассмотреть вопрос о возможности использования этих данных, оценив их актуальность и надёжность. Термин «актуальность» включает наличие ключевых элементов данных (различные данные о пациенте, терапии, исходах) и достаточного количества репрезентативных пациентов для исследования, а термин «надёжность» включает **точность**⁵, **полноту данных**⁶, **происхождение**⁷ и **отслеживаемость данных**⁸.

Актуальность данных регистра

При рассмотрении вопроса об использовании существующего регистра⁹ в регуляторных целях, при общей оценке актуальности данных регистра следует учитывать, является ли данный регистр актуальным для использования в научных целях. В рамках такой оценки необходимо внимательно изучить элементы данных, фиксируемых в регистре.

Конкретные элементы данных, которые необходимо отразить в регистре, зависят от планируемого организатором использования этого регистра. Например, минимальный набор элементов данных в регистре может быть более полным, если организатор намерен использовать данные регистра для внешней контрольной группы в исследовании с внешним контролем, нежели когда он намерен использовать регистр для включения участников в интервенционное исследование. В регистре должна храниться информация, документирующая любые элементы данных, которые уже не собирают, или новые элементы данных, которые начинают собирать. Организаторам также следует разработать план по снижению потерь данных участников регистра, выбывающих из исследования, которые, возможно, будут нужны для их отдалённого анализа.

⁵ **Точность** — это правильность сбора, передачи и обработки данных.

⁶ **Полнота данных** — наличие необходимых данных для решения задач в сфере исследования, разработки и анализа [2].

⁷ **Происхождение** — это аудиторский след, который «отражает происхождение части данных (в базе данных, документе или хранилище), а также объясняет, как и почему они оказались здесь» [3].

⁸ **Отслеживаемость данных** — позволяет понять взаимосвязь между результатами анализа (таблицами, списками и рисунками в отчёте об исследовании), наборами данных анализа, наборами табличных данных и исходными данными [4].

⁹ Существующий регистр можно использовать как есть или изменить под конкретные исследовательские цели, например добавив модуль для фиксации результатов исследования для более длительного последующего наблюдения.

Оценка релевантности данных зависит от контекста. Например, при рассмотрении возможности использования регистра в регуляторных целях спонсоры должны учитывать методики отбора пациентов и влияние этих методик на репрезентативность популяции в регистре. В частности, критерии включения и исключения, используемые для включения пациентов в регистр, могут привести к тому, что популяция пациентов в регистровом исследовании будет отличаться от целевой популяции в программе спонсора по разработке лекарственного препарата. Кроме того, пациенты, которые остаются включёнными в регистр, могут отличаться от тех, кто выбывает из него (например, в случае возникновения различных нежелательных явлений).

В регистры в основном вносят элементы данных, которые содержат информацию о характеристиках пациента, полученном лечении и результатах относительно состояния здоровья пациентов, включённых в регистр. К такой информации, как правило, относятся:

- уникальный идентификатор пациента;
- дата согласия пациента на включение в регистр;
- исходные характеристики пациента на тот момент (такие как персональные данные, сопутствующие заболевания, история болезни и другая информация).

Организаторам регистра следует рассмотреть, какие элементы данных должны содержаться в регистре, исходя из целей его использования.

Ниже приведены примеры данных, которые могут быть включены в регистр (список не является исчерпывающим):

- Демографическая и клиническая информация:
 - Демографические данные пациента (в том числе дата рождения, пол, национальная и этническая принадлежность, рост, масса тела, вредные привычки (курение, употребление алкоголя, применение антипсихотических препаратов и его длительность)).
 - Основной изучаемый диагноз (в том числе дата постановки диагноза, сам диагноз, результаты анализов и методов инструментального обследования, код диагноза, генетическое или другое тестирование, если было); особый подход к определению степени, тяжести и/или бремени заболевания и важных этапов течения болезни.
 - Сопутствующие заболевания пациента, включая текущее состояние (например, осложнения, проявления заболевания) этих заболеваний, даты проведения обследований и методы лечения отдельных сопутствующих заболеваний.
 - Дополнительная значимая информация о ха-

рактеристиках, которые, предположительно, могут влиять на тяжесть или прогрессирование заболевания.

- Информация о лечении исследуемого заболевания (если применимо):
 - Международное непатентованное название и коммерческое наименование одного препарата или нескольких препаратов.
 - Состав и дозировка, даты начала и окончания каждого курса лечения и причина прекращения лечения (если имеется).
 - Тип и дата операций, процедур, манипуляций, их осложнения, если такие были.
- Сведения, связанные с состоянием здоровья:
 - Определённые клинические события (например, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация, смерть), входящие в круг интересов исследователей, и дата их наступления.
 - Другие клинические результаты (например, прогрессирование заболевания, рецидив, инвалидность, функциональное состояние, показатель качества жизни) и дата их наступления.
 - Изменения в ведении пациента, с указанием их даты.
- Информация, связанная с беременностью, если предполагается сбор данных, связанных с беременностью или её результатами:
 - История предыдущих беременностей.
 - Дата последней менструации (если она известна) и результаты УЗИ, позволяющие определить срок беременности.
 - Срок беременности на момент первого приёма препарата.
 - Дородовые симптомы (в том числе преэклампсия, эклампсия и т.д.).
 - Исход беременности (в том числе живорождение, мертворождение, выкидыш и т.д.).
 - Исходы для плода (в том числе основные врождённые пороки развития, низкая масса тела для данного гестационного возраста, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, любые другие соответствующие неблагоприятные исходы для плода и т.д.).

Надёжность данных регистра

При рассмотрении возможности использования существующего регистра или необходимости создания нового регистра следует обеспечить наличие процессов и процедур, регулирующих работу регистра, обучение и подготовку сотрудников, занимающихся ведением регистра, планирование ресурсов и общепринятую практику, которые помогают обеспечить надлежащее качество данных регистра. Такие атрибуты управления помогают обеспечить

достижение целей регистра и должны в том числе включать следующее:

- Утверждённый словарь данных и правила **валидации**¹⁰ запросов и контроля результатов редактирования данных регистра (если применимо), которые должны быть доступны для тех, кто планирует использовать данные регистра для проведения анализов.
- Соответствующие процессы и процедуры для регистра, такие как:
 - Сбор, курирование¹¹, управление и хранение данных, включая процессы, обеспечивающие подтверждение данных в регистре с помощью исходных данных (если это применимо) для данного регистра.
 - Порядок доступа и взаимодействия пациентов, исследователей и врачей с данными регистра и системами сбора данных регистра.
 - Условия использования данных другими лицами, помимо создателя регистра (например, условия, которые должен выполнить спонсор, чтобы разрешить объединение данных регистра с данными из другого источника).
- Соответствие требованиям 21 CFR, части 11 (если применимо), включая обеспечение контроля доступа и **аудиторского следа**¹², демонстрирующего происхождение данных регистра и обеспечивающего **отслеживаемость данных**¹³.

Организаторы также должны удостовериться, что при формировании регистра и разработке протоколов для последующего использования сведений из этого регистра соблюдаются действующие требования по защите прав пациента, включая защиту конфиденциальности медицинской информации пациентов. Рекомендуется участие юриста на стадии планирования регистра, формирования списка собираемых данных и других активностей,

связанных с регистром. Это нужно, чтобы учесть все требования текущего законодательства.

Факторы, которые необходимо рассматривать при оценке надёжности данных регистра, включают способ сбора данных (**накопление данных**¹⁴). Важно также учитывать, обеспечивают ли сотрудники, занимающиеся ведением регистра, и процессы, применяемые во время сбора и анализа данных, достаточную гарантию минимизации ошибок и обеспечения **целостности данных**¹⁵. Организаторам следует обратить внимание на то, имеются ли в регистре средства контроля, обеспечивающие сохранение конфиденциальности и безопасности данных [5].

Для обеспечения сбора достоверных данных словарь данных регистра должен включать следующее:

- Элементы данных и порядок их определения.
- Диапазоны и допустимые значения для элементов данных.
- Ссылку на исходные данные для элементов данных.

Рекомендуется использовать **общие элементы данных**¹⁶ для обеспечения стандартизированного, последовательного и универсального сбора данных. Такой подход может облегчить сопоставление или соотнесение данных регистра с данными из других источников. По возможности необходимо обеспечить единообразие этой стандартизированной терминологии и соответствующих **стандартов данных**¹⁷ в регистре и терминов и стандартов, например, как это организовано FDA в США [6].

Для обеспечения надёжности данных регистра необходимо предусмотреть соответствующие политики и процедуры, включая предварительное определение правил валидации данных для запросов и проверки редактирования данных регистра, а также валидации электронных систем, использу-

¹⁰ **Валидация** — это процесс установления того, что та или иная методика является надёжной или что данные изменены корректно.

¹¹ **Курирование данных** — это применение стандартов (например, Консорциум по стандартам обмена клиническими данными (CDISC), стандарт Health Level 7, ICD-10-CM) к исходным данным; например, присвоение кодов неблагоприятным событиям, стадированию заболевания, прогрессированию болезни и другим медицинским и клиническим концепциям в ЭМК.

¹² **Аудиторский след** — это процесс, позволяющий фиксировать подробную информацию, такую как добавления, удаления или изменения в электронной записи, не скрывая исходную запись. Аудиторский след облегчает восстановление последовательности деталей, относящихся к электронной записи.

¹³ Дополнительное обсуждение использования электронных записей и подписей согласно части 11 см. в проекте отраслевого руководства «Использование электронных записей и подписей в клинических исследованиях согласно 21 CFR, части 11 — вопросы и ответы» (июнь 2017 г.). В окончательной редакции данное руководство будет отражать текущее видение FDA по этому вопросу.

¹⁴ **Накопление данных** — это процесс, с помощью которого были собраны данные.

¹⁵ **Целостность данных** — это полнота, последовательность и точность данных.

¹⁶ **Элемент данных** — это фрагмент данных, соответствующий одному пациенту в пределах поля данных.

¹⁷ **Стандарт данных** — это набор правил, описывающих, как определённый тип данных должен быть структурирован, определён, отформатирован или передан из одной компьютерной системы в другую.

мых для сбора данных регистра¹⁸. Необходимо разработать дополнительные политики и процедуры, позволяющие как представителям регулятора, так и научным сотрудникам иметь возможность оценить качество данных в регистрах, включая помощь в решении таких вопросов, как ошибки в кодировании или интерпретации исходного документа или документов, а также ошибки ввода, передачи или **преобразования данных**¹⁹. Форматы и определения данных, вносимых в регистр, должны быть хронологически **последовательными**²⁰, а любые изменения в диагностических критериях или клинических определениях со временем необходимо учитывать и документировать.

Регистры, представленные в виде электронной базы данных, должны быть обеспечены мерами защиты, включая стратегии управления данными, предусматривающими сохранность данных. Стратегии управления данными должны включать процессы и процедуры, позволяющие выполнять следующее:

- Осуществлять и поддерживать контроль версий вносимых данных путём документирования даты, времени и источника данных, к которым относятся лица, системы, устройства и инструменты [5], внесённых в регистр; выполнять профилактические и/или корректирующие действия для устранения изменений в данных (включая пометку неверных данных без удаления этих данных, а также вставку исправленных данных для последующего использования); описывать причины любых изменений в данных, не скрывая предыдущие записи.
- Обеспечивать сохранность данных при их переносе из других форматов или систем таким образом, чтобы данные не были изменены в процессе миграции.
- Предусмотреть возможность интеграции в регистр данных, которые ранее были получены с использованием устаревших форматов данных или технологий (например, операционных систем, оборудования, программного обеспечения).

- Учитывать изменения в клинической информации с течением времени (например, критерии диагностики заболеваний, стадирование злокачественных новообразований).
- Разъяснять используемые правила и методы аудита, а также стратегии смягчения последствий, применяемые для снижения числа ошибок.
- Описать типы ошибок, выявленных по результатам аудита, и способы исправления данных.

Показатели соответствия, точности и полноты данных следует периодически оценивать, причём частота оценки зависит от целей использования данных регистра (например, исключительно для упрощения набора участников рандомизированного контролируемого исследования или для использования данных регистра в анализе интервенционных или неинтервенционных исследований). Необходимо проводить рутинный описательный статистический анализ для выявления недостающих или противоречивых данных, существенных отклонений и утраченных данных для последующего наблюдения.

Рекомендации по соотнесению регистра с другим регистром или другой системой данных

Если в регистре не отражена вся необходимая информация для ответа на интересующий вопрос в рамках интервенционного или неинтервенционного исследования, организаторы могут рассмотреть возможность получения дополнительной информации из другого источника. Например, рассмотреть возможность установления связи между данными о пациенте в одном регистре и данными о том же пациенте в другой системе (или системах) данных, таких как другой регистр, ЭМК, база данных медицинских отчётов, или полученными с помощью **цифровых технологий здравоохранения (ЦТЗ)**²¹, таких как датчики, позволяющие непрерывно или периодически регистрировать физиологические и/или поведенческие данные (например, кровяное давление, физическую активность, уровень глюкозы), или программные приложения, ра-

¹⁸ Валидация электронных систем может включать (но не ограничиваться) демонстрацию корректной установки электронной системы и её тестирование, что позволяет убедиться, что она функционирует должным образом. Данная тема также обсуждается в проекте отраслевого руководства «Использование электронных записей и подписей в клинических исследованиях согласно 21 CFR, части 11 — вопросы и ответы».

¹⁹ **Преобразование данных** — включает в себя извлечение, очистку и интеграцию данных.

²⁰ **Последовательность данных** — это соответствующее единообразие данных на площадках клинических исследований, в учреждениях, отделах, подразделениях внутри учреждений, у поставщиков или других экспертов.

²¹ **Цифровые технологии здравоохранения (ЦТЗ)** — это система, использующая вычислительные платформы, возможности подключения, программное обеспечение и датчики, применяемые в здравоохранении и для смежных целей. Эти технологии охватывают широкий спектр применения, от использования в сфере обеспечения всеобщего благосостояния до применения в качестве медицинского изделия. К ним относятся технологии, предназначенные для использования в качестве медицинского продукта, в составе медицинского продукта или в качестве дополнения к другим медицинским продуктам (устройствам, лекарственным препаратам и биопрепаратам). Кроме того, их можно использовать при разработке или изучении медицинских продуктов [7].

ботающие на вычислительных платформах общего назначения.

Если регистр будет пополняться данными из другой системы данных, нужно рассмотреть возможное воздействие дополнительных данных на общую целостность данных регистра. Следует применять нужные стратегии при коррекции избыточных данных, устранении любых несоответствий в данных и решении других потенциальных проблем, таких как возможность защиты конфиденциальности пациента при безопасной передаче данных. Рекомендуется подготовить план по обеспечению корректности связей между данными на уровне пациента (т.е. необходимо убедиться, что сопоставляются данные по одному и тому же пациенту).

Также необходимо рассмотреть вопрос о совместимости связываемых источников данных и обеспечить поддержку соответствующих стратегий работы с информацией для обеспечения интеграции данных. Технические специалисты должны обеспечить такие условия, чтобы: (1) было проведено соответствующее тестирование для демонстрации совместимости связываемых систем данных, (2) автоматизированная электронная передача элементов данных в регистр была последовательной и воспроизводимой и (3) данные передавались точно, последовательно и в полной мере. Для подтверждения того, что данные в регистре были точно получены из связанного источника данных и что операционные определения связанных переменных согласованы, следует использовать заданные правила проверки логической согласованности и диапазонов значений.

Документация о процессе, который использовали для подтверждения передачи данных, должна быть доступна для проверки во время проведения инспекций. Организаторы также должны убедиться, что обновления программного обеспечения в базе данных регистра или дополнительные источники данных не повлияют на целостность данных, передаваемых в регистр. Например, следует рассмотреть такие вопросы, как корректное согласование по времени связываемых данных и данных регистра.

Целесообразность использования дополнительных источников данных также зависит от того, как организатор намерен использовать связанные данные, а также от возможности получения аналогичных данных для всех пациентов. Например, в отношении каждого потенциального источника данных

надо рассмотреть следующие вопросы:

- Соответствуют ли связываемые данные предлагаемому предмету исследования (например, дополнительный источник данных предоставляет соответствующую клиническую информацию и/или информацию о долгосрочном наблюдении)?
- Могут ли данные быть точно сопоставлены с пациентами в регистре и возможно ли точно осуществить привязку записей между двумя (или более) базами данных?
- Имеют ли изучаемые переменные значения в регистре и дополнительных источниках данных, соответствующие определения и безопасные подходы к их определению?
- С достаточной ли точностью, последовательностью и полнотой для достижения целей регистра собраны данные?

После принятия решения об использовании дополнительного источника (или источников) данных в дополнение к регистру организатор должен разработать подход и алгоритмы, необходимые для привязки этих данных к регистру. Кроме того, организатор должен определить, как будет оцениваться целостность данных, в том числе как будет проводиться оценка любых неточностей, вносимых в результате привязки (например, несовпадение значений в тех или иных показателях). Организатор также должен использовать соответствующие методы ввода, кодирования, очистки и преобразования данных для каждого связанного источника данных.

Рекомендации по проверке регуляторным органом

Организаторы регистров, заинтересованные в использовании конкретного регистра в качестве источника данных для обоснования регуляторного решения, должны предварительно связаться с соответствующим отделом контролирующего учреждения, прежде чем проводить исследование, в котором будут использованы данные регистра²². Они должны обсудить с представителями регулятора следующие вопросы:

- 1) возможность точного определения и оценки целевой популяции на основе запланированных критериев включения и исключения;
- 2) какие элементы данных будут поступать из регистра (в отличие от других источников данных), их достоверность, а также частоту и сроки сбора данных;

²² Например, в случае проведения неинтервенционных исследований организаторы могут запросить встречу типа C. FDA выпустило проект отраслевого руководства по официальным встречам с FDA «Официальные встречи FDA со спонсорами или заявителями в рамках Закона о плате за регистрацию рецептурных препаратов (PDUFA)» (декабрь 2017 г.).

- 3) планируемый подход к привязке регистра к другому регистру или другой системе данных, если такая привязка предполагается;
- 4) планируемые методы определения и подтверждения результатов, включая требования к диагностике и уровень подтверждения или оценки результатов, который, по мнению регулятора, необходим;
- 5) планируемые методы подтверждения диагноза изучаемого заболевания.

Организаторы регистра должны представить протоколы и планы статистического анализа регулятору для рассмотрения и комментирования до проведения интервенционного или неинтервенционного исследования с использованием данных из регистров. Все основные элементы дизайна, анализа и проведения исследования регистра должны быть заранее определены, а по каждому элементу исследования в протоколе должно быть указано, как этот элемент будет получен из выбранного источника или источников RWD.

Организаторы исследования, намеревающиеся использовать данные регистра для подтверждения эффективности и безопасности препарата в заявке на регистрацию, должны обеспечить представление данных на уровне пациентов регулятору в соответствии с применимыми правовыми и регуляторными требованиями²³. Если данные регистра принадлежат третьим лицам и контролируются ими, то они должны иметь соглашения с этими лицами, чтобы гарантировать, что все соответствующие данные на уровне пациентов могут быть представлены регулятору и что исходные записи, необходимые для проверки RWD, будут доступны для проверки, если такая потребность²⁴.

Пример опыта Aston Health в работе с клиническими регистрами в эндокринологии

Aston Health обладает большим опытом организации клинических регистров в эндокринологии в области таких заболеваний, как сахарный диабет I и II типа, центральный несахарный диабет, опухоли гипоталамо-гипофизарной области, а также других заболеваний, требующих консультации эндокринолога (гипогонадизм, остеопороз, эндометриоз).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы работают в АО «Астон Консалтинг».

Экспертиза Aston Health в области эндокринологии подтверждена опытом успешной реализации более 50 проектов.

Пример масштабного эпидемиологического проекта — Всероссийское исследование распространённости сахарного диабета (Nation), реализованное более чем в 60 субъектах РФ. Цель исследования — изучение реальной распространённости сахарного диабета с учётом социально-демографических и клинических особенностей на всей территории РФ. Распространённость заболевания устанавливалась на основании лабораторных данных.

С 2011 года Aston Health является официальным техническим оператором Государственного Регистра больных сахарным диабетом.

Регистр является современной единой системой учёта пациентов, позволяющей проводить объективную оценку и анализ основных эпидемиологических показателей заболевания. Проект осуществляется под эгидой головной организации ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, куратор — И. И. Дедов.

В конце февраля 2015 года Aston Health запустил специализированный портал для эндокринологов — <http://sd.diaregistry.ru/>, который представляет собой коммуникационную площадку специалистов, работающих в Регистре больных сахарным диабетом.

На сайте размещена актуальная информация: новости мировой и отечественной эндокринологии, научные публикации ведущих специалистов, информация об образовательных мероприятиях, новости компаний-производителей.

На сегодняшний день Aston Health разработал и занимается управлением следующих клинических регистров в области эндокринологии:

- Государственный Регистр больных сахарным диабетом;
- Регистр пациентов с синдромом диабетической стопы;
- Регистр больных медуллярным раком щитовидной железы;
- Регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области;
- Регистр центрального несахарного диабета.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors work at AO «Aston Consulting».

²³ См., например, 21 U.S.C. 355, 42 U.S.C. 262, и 21 CFR 314.50 и 601.2.

²⁴ См. 21 CFR 312.58.

Участие авторов. Иванов А. В., Семыкин В. Н. — сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы, редактирование. Все соавторы подтверждают окончательный вариант статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Александр Викторович — начальник отдела стратегического консалтинга ЗАО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

e-mail: a.ivanov@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3487-928X>

Семыкин Владислав Николаевич — руководитель группы инновационных проектов ЗАО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: V. Semykin@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3250-8522>

Литература/References

1. Kush RD, Warzel D, Kush MA, Sherman A, Navarro EA, Fitzmartin R, Pétavy F, Galvez J, Becnel LB, Zhou FL, Harmon N, Jauregui B, Jackson T, Hudson L. FAIR data sharing: The roles of common data elements and harmonization. *J Biomed Inform.* 2020 Jul;107:103421. doi: 10.1016/j.jbi. 2020.103421. Epub 2020 May 12. PMID: 32407878.
2. Assessing Data Quality for Healthcare Systems Data Used in Clinical Research [Internet]. Available from: https://dcricollab.dcri.duke.edu/sites/NIH-KR/KR/Assessing-data-quality_V1%200.pdf.
3. Gupta A (2009). Data Provenance. In: Liu L, Özsu MT (eds.). *Encyclopedia of Database Systems*. Springer, Boston, MA. Available from: https://doi.org/10.1007/978-0-387-39940-9_1305.
4. Study Data Technical Conformance Guide — Technical Specifications Document (2009). Available

Participation of authors. Ivanov A. V., Semykin V. N. — material collection and processing, writing the text, compilation of the list of literature, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

ABOUT THE AUTHORS

Ivanov Alexander V. — Head of Strategic Consulting Department, ZAO «Aston Consulting», Moscow, Russian Federation

e-mail: a.ivanov@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3487-928X>

Semykin Vladislav N. — Head of the group of innovative projects, ZAO «Aston Consulting», Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: V. Semykin@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3250-8522>

from: <https://www.fda.gov/media/131872/download> (accessed 27.02.2023).

5. Electronic Source Data in Clinical Investigations (2013) [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/electronic-source-data-clinical-investigations>.
6. Study Data Standards Resources [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/forindustry/data-standards/studydatastandards/default.htm>.
7. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>. Co-published by National Institutes of Health (US), Bethesda (MD). 

Сергей Кенсаринович Зырянов: к 50-летию со дня рождения

От редакции

10 марта 2023 г. Сергей Кенсаринович Зырянов — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», заместитель главного врача по терапии ГКБ № 24 Департамента здравоохранения (ДЗ) города Москвы — отмечает своё 50-летие.

На протяжении многих лет С.К. Зырянов успешно сочетает научную, преподавательскую и лечебную деятельность. Основными направлениями научной деятельности С.К. Зырянова являются клиническая фармакология современных лекарственных средств, фармакоэкономика, клинические исследования и фармаконадзор. В сферу научных интересов С.К. Зырянова входят фундаментальные исследования в области метаболизма и возраст-ассоциированных изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов; разработка инновационных подходов к персонализации фармакотерапии на основе изучения полиморфизма генов системы цитохрома P450 и проведения терапевтического лекарственного мониторинга с использованием моделей популяционной фармакокинетики; методологические основы организации службы фармаконадзора и оценки клинико-экономических последствий использования таргетных лекарственных средств.

С.К. Зырянов — автор и соавтор более 480 научных статей, 10 монографий, 22 учебных и учебно-методических пособий, входит в авторский коллектив национальных руководств России (Клиническая фармакология, ГЭОТАР, 2009; Гериатрия, ГЭОТАР, 2018). Под редакцией С.К. Зырянова подготовлен первый в РФ Формуляр лекарственных средств в паллиативной медицине (2016). Является одним из авторов ежегодно издаваемого Федерального руководства по использованию лекарственных средств, Федеральных клинических рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». Имеет авторские свидетельства на 4 изобретения и 2 рационализаторских предложения.

Под научным руководством С.К. Зырянова подготовлено 5 докторских и 11 кандидатских диссертаций. Он является главным редактором журнала «Качественная клиническая практика», заместителем главного редактора «Реальная клиническая



практика: данные и доказательства», членом редколлегии многих отечественных журналов: «Академия медицины и спорта», «Практическая аллергология», «Фарматека», «Терапия», «Безопасность и риск фармакотерапии», «Клинический разбор в общей медицине», «Хирург», «Лечебное дело», «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», «Эндодонтия Today», научный редактор журнала «Практическая пульмонология».

С.К. Зырянов — президент Санкт-Петербургского отделения ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), которое дважды, по итогам 2018 и 2019 годов, признавалось лучшим в мире. Также он активно участвует в работе European Respiratory Society и ряда российских научных обществ и ассоциаций: Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Межрегиональной общественной организации

«Ассоциация клинических фармакологов», Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского межрегионального общества фармакоэкономических исследований. С.К. Зырянов является членом рабочей группы экспертов по фармакоэкономике, членом президиума профильных советов по пульмонологии и ревматологии.

С 2019 года под председательством С.К. Зырянова ежегодно проводится научно-практическая конференция с международным участием «Современные вызовы терапии инфекций», которая неизменно вызывает большой интерес у широкого круга специалистов здравоохранения. С докладами по актуальным вопросам фармакотерапии, фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии С.К. Зырянов неоднократно выступал на российских и международных конгрессах и конференциях.

С 2016 года С.К. Зырянов заведует кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН». В последние годы кафедра уверенно занимает лидирующие позиции в Медицинском институте РУДН по научной и публикационной активности. Расширяется сфера педагогической деятельности: проводится обучение не только студентов, ординаторов и аспирантов по утвержденным учебным планам, но, начиная с 2022 года, и магистров по профилю «Клиническая фармакология» и «Фармаконадзор». С.К. Зырянов состоит членом 4-х диссертационных советов при ФГАОУ ВО РУДН (2) и ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И Пирогова (2); с 2014 по 2022 гг. был членом Экспертного Совета ВАК РФ по терапевтическим наукам.

Много времени С.К. Зырянов уделяет работе в практическом здравоохранении. Как заместитель главного врача ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы он не только активно способствует внедрению в клиническую практику новых технологий диагностики и лечения, контролирует качество оказания медицинской помощи, но и сам в ежедневном режиме консультирует самых трудных и тяжелых пациентов. Особенно ярко организаторские и профессиональные способности С.К. Зырянова проявились в пандемии COVID-19. В этот период он являлся профессором-консультантом одного из самых мощных специализированных инфекционных стационаров по лечению COVID-19 — госпиталя «Спасение» на ВДНХ. С его участием проводились обходы в терапевтических (более 1200 коек) и реанимационных (более 250 коек) отделениях.

С.К. Зырянов является национальным координатором исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности вакцины Гам-КОВИД-Вак («Спутник V»). Результаты промежуточного анализа данного исследования с участием более чем 33 000 пациентов были опубликованы в журнале «Lancet». С.К. Зырянов продолжает координи-

ровать и другие исследования по изучению вакцины Гам-КОВИД-Вак (детская популяция 12-17 лет и 6-12 лет, назальная форма вакцины). Он также в статусе главного исследователя участвует в нескольких научных проектах по изучению свойств новых противовирусных препаратов для лечения COVID-19 (фавипиравир, нобазит, асунерцепт, элсультавирин).

Наряду с научной, клинической, педагогической, учебно-методической деятельностью, С.К. Зырянов проводит большую общественную и организаторскую работу, являясь главным внештатным специалистом-экспертом Росздравнадзора по Центральному Федеральному округу, главным внештатным специалистом по клиническим исследованиям ДЗ г. Москвы, членом профильной комиссии по клинической фармакологии Министерства здравоохранения РФ, членом рабочей группы вышеупомянутой комиссии по фармакоэкономике и лекарственному обеспечению. Входит в состав комиссии Министерства здравоохранения РФ по формированию перечней лекарственных средств. Член рабочей группы по мониторингу правоприменительной практики Правил формирования перечней лекарственных препаратов Министерства здравоохранения РФ. С.К. Зырянов — член постоянно действующей рабочей группы по совершенствованию методов организации проведения комплексной оценки лекарственных препаратов ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ.

За высокие достижения в научной и лечебной работе С.К. Зырянов награжден Почётной грамотой Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (2001), Почётной грамотой ВАК РФ (2022), Почётной грамотой РУДН (2023), отмечен Благодарностью Мэра Москвы (2020). Общественное признание его заслуг в сфере клинической фармакологии выразилось в присуждении премии Министерства здравоохранения РФ и Первого канала «Призвание» лучшим врачам России в номинации «За вклад в развитие медицины представителям фундаментальной науки и немедицинских профессий» (2021). С.К. Зырянов также является лауреатом общенациональной премии Российского профессорского собрания «Профессор года» в номинации «Медицинские науки» (2021).

Коллективы кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И Пирогова, члены редколлегии журнала «Реальная клиническая практика: данные и доказательства», коллеги и ученики от всей души поздравляют С.К. Зырянова с юбилеем, желают крепкого здоровья, новых творческих достижений и реализации всех поставленных целей.

