

СЫРАЕВА ГУЛЬНАРА ИСЛЯМОВНА  
СОЦИАЛЬНО–ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ  
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт–Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Колбин Алексей Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Романов Борис Константинович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Института фармации и медицинской химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журавлева Марина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский Государственный Медицинский университет»

Защита состоится «12» октября 2023 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо–Маклая, д. 6

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета

ПДС 0300.004, кандидат медицинских наук, доцент

А.А. Шаваров

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Результатами применения лекарств может стать развитие нежелательных лекарственных реакций (НР) различной степени тяжести и серьезности. Развитие НР может привести к формированию так называемых «фармакотерапевтических каскадов», требующих назначения других лекарственных средств и проведение различных медицинских вмешательств для купирования последствий изначального назначения. Данные литературных обзоров указывают на то, что экономические затраты государства на покрытие расходов на НР могут быть сопоставимы, а в ряде случаев и значительно превосходить затраты на лечение первичной причины назначения конкретного лекарственного средства (ЛС). При этом, целый ряд исследований указывают на неуклонный рост затрат не только системы здравоохранения, но и социальной сферы в целом, ассоциированных с НР (Batel Marques F. et al., 2016). На этом фоне необходим системный анализ – изучение «социально–экономического бремени» НР. Анализ социально–экономического бремени относят к вспомогательному методу фармакоэкономических исследований, предоставляющим организаторам здравоохранения информацию об экономических последствиях в связи с тем или иным заболеванием через идентификацию, измерение и оценку прямых, непрямых и косвенных расходов (В.В. Омеляновский и соавт., 2011). В исследованиях такого типа в качестве основного инструмента для калькуляции расчётов необходимо иметь данные о распространенности и основных характеристиках рассматриваемого показателя. Применительно к НР, их регистрация и анализ подразумевает под собой ведение пострегистрационного мониторинга лекарственной безопасности, являющейся неотъемлемой частью системы фармаконадзора. С целью оптимизации работы всех участников обращения лекарств на территории России была внедрена автоматизированная информационная система Росздравнадзора (АИС РЗН), которая в настоящее время является национальной базой данных.

По данным литературных источников, ведущей причиной назначения ЛС во всем мире считают болевой синдром (Mochizuki T. et al., 2015; Thomsen T. et al., 2015). В настоящее время нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают лидирующие позиции по объемам потребления населением, в том числе и для купирования болевого синдрома различного генеза. Уникальность НПВС обусловлена тем, что терапевтический эффект от применения данной группы ЛС является сочетанным и может проявляться противовоспалительным, жаропонижающим, и, для некоторых представителей, антитромботическим эффектами. В тоже время, на фоне применения НПВС достаточно высокая частота развития широкого спектра НР.

### **Степень разработанности темы**

Фармакоэкономические исследования, посвященные оценке бремени болезней проводятся на протяжении последних 20 лет. Ввиду неоднозначности трактовки термина «бремя», а также отсутствия валидизированной методики расчётов, отечественные публикации опираются на данные публикаций, находящихся в открытом доступе, а также данные экспертной трактовки. Исследований с использованием данных российской популяции обнаружено не было.

Настоящая работа сможет помочь в оценке социально–экономического бремени НР медикаментов группы НПВС. Ввиду того, что представители НПВС являются одной из самых потребляемых групп ЛС в мире, данное диссертационное исследование позволит определить общие тенденции и закономерности развития проблем возникновения НР. Проведенный анализ также поможет в определении факторов, оказывающих влияние на «бремя», и в разработке мер для снижения рисков применения НПВС до их клинической манифестации.

### **Цель исследования**

Оценка социально–экономического бремени НР для нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

### **Задачи исследования**

1. Изучение системной характеристики профиля безопасности лекарственных средств группы НПВС с определением основных системно–органных классов (СОК);
2. Апробация модифицированной методологии оценки социально–экономического бремени нежелательных лекарственных реакций в группе НПВС;
3. Оценка затрат на нежелательные явления НПВС в России;
4. Выявление факторов, оказывающих влияние на социально–экономическое бремя нежелательных явлений НПВС;
5. Системный анализ репортирования сообщений о безопасности НПВС со сравнением различных методологий кодирования нежелательных лекарственных реакций в России.

### **Научная новизна**

Впервые на российской популяции проведено изучение социально–экономического бремени НР нестероидных противовоспалительных средств. Проведен систематический анализ характеристик профилей безопасности ЛС группы НПВС в зависимости от их химической структуры. Впервые проведен анализ факторов риска использования НПВС на отечественной популяции пациентов с учётом данных национальной базы «Фармаконадзор» (автоматизированная информационная система Росздравнадзора — АИС РЗН).

Настоящее исследование позволяет сделать вывод относительно разницы в классификационном подходе при кодировании НР с использованием разных классификаторов, в частности, Международного классификатора болезней 10-го пересмотра (МКБ–10) и программы международного стандарта кодирования информации по безопасности — Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), версия 23.0. В работе наглядно демонстрируется, что использование различных классификаторов позволяет отнести НР к различным СОК, что позволяет сделать неоднозначный вывод относительно их стоимости для системы здравоохранения.

Отмечено, что социально–экономическое бремя НР складывается из ряда параметров: прямых медицинских затрат (законченный случай оказания медицинской помощи в условиях стационара, оказание помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии; ОРИТ), прямых немедицинских затрат (выплата пособий по временной нетрудоспособности), непрямых затрат (потери внутреннего валового продукта страны; ВВП). Оценка затрат на обеспечение НР группы НПВС также учитывает факт моделирования в зависимости от «лучшего», основного и «худшего» сценариев при развитии лекарственной ятрогении.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В диссертации разработаны подходы по объективизации сведений, полученных из спонтанных сообщений (СС), которые внесены в АИС РЗН лицами, уполномоченными предоставлять сведения национальную базу данных «Фармаконадзор» (врачи, держатели регистрационных удостоверений).

На основании сведений АИС РЗН, произведена оценка популяции пациентов, которые в качестве лекарственной терапии получали НПВС, оценены исходы и конфаундинг–факторы, оказывающие влияние на развитие НР.

Разработаны методы оценки и прогнозирования стоимости обеспечения НР в группе НПВС, равно, как и комплексной оценки социально–экономического бремени нежелательных явлений со стратификацией данных. Сформированы предложения рекомендательного характера по риск–ориентированному подходу при применении отдельных представителей группы НПВС. Сведения, полученные в рамках диссертационного исследования, могут быть применены при проведении программ модернизации системы фармаконадзора в РФ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Системный анализ СС о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств группы НПВС демонстрирует преобладание распространения поражения кожи и подкожных структур (ангионевротический отёк, тяжелые дерматозы, буллезные дерматиты и пр.);

2. Настоящее исследование определяет социально–экономическое бремя как совокупность прямых медицинских, прямых немедицинских и непрямых затрат с учётом моделирования развития событий в зависимости от «лучшего», основного и «худшего» сценария.

3. Социально–экономического бремя НПВС с учётом прямых медицинских затрат и прямых немедицинских затрат при развитии «лучшего» сценария составило 59 775 397,81 руб., при расчёте основного анализа затраты на обеспечение НР составили 73 480 781,21 руб., в рамках «худшего» сценария затраты составили 150 140 818,42 руб.

4. Факторами риска при применении НПВС являются младший детский возраст (риск нежелательных реакций в целом и серьезных нежелательных реакций), женский пол (риск смертельных исходов), приём двух и более сопутствующих медикаментов (риск нежелательных реакций в целом).

5. Система репортирования и кодирования сообщений в рамках кодировки НР с использованием международного кодировщика MedDRA предпочтительна в сравнении с применением системы кодирования МКБ–10.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения и результаты работы используют на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, а также в практической деятельности медицинских организаций, при работе врачей с национальной системой репортирования случаев НР.

### **Степень достоверности**

Уровень достоверности результатов данной работы определяется объёмом проанализированных СС и применением современных валидированных методик сбора информации, ее кодирования и статистической обработкой данных. Используемые способы анализа соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации логически вытекают из результатов исследования.

### **Апробация результатов**

Апробация диссертации проведена на заседании проблемной комиссии №4 «Фармакология, психиатрия и зависимости» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России 15 февраля 2023 г.

Основные положения исследования доложены на следующих конференциях: XXIII международная медико–биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (2021 г.); V всероссийская научно–практическая конференция с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli nocere!» (2022 г.); XXV научная сессия института

фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (2022 г.).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 работ, из них 4 в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus), и 4 – в изданиях из перечня РУДН/ВАК.

### **Личный вклад автора**

Диссертанту принадлежит существенная роль в выборе направления исследования. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии диссертанта как на этапе постановки цели и задач, апробации методических подходов и их выполнения, так и при анализе первичной информации, статистической обработке результатов, обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи.

### **Объем и структура диссертации**

Оформление диссертации соответствует ГОСТ Р 7.0.11–2011. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 22 таблицы и 13 рисунков. Список литературы включает 104 источника, из них 58 отечественной и 34 зарубежной литературы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование было спланировано как ретроспективное фармакоэпидемиологическое наблюдательное. В анализ включены данные по объёмам потребления и безопасности применения ЛС международных непатентованных наименований (МНН) ацетилсалициловая кислота (АСК), парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид, метамизол натрия. Автор работал с анонимизированными данными, полученными из АИС РЗН за период 2010–2020 гг. Математико–статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2013 с надстройками AtteStat и Statistica 10.0.

Определение валидности СС о нежелательной реакции проводили по критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики фармаконадзора. Симптомы НР и сопутствующие заболевания закодировали с использованием Медицинского словаря для нормативно–правовой деятельности MedDRA.

В рамках аналитического этапа был осуществлен расчёт количественного потребления основных представителей НПВС с применением концепции суточной установочной дозы (Defined Daily Dose; DDD). Было рассчитано общее потребление каждого из обозначенных представителей НПВС в граммах со стратификацией с

учётом временного параметра (расчёт Р, пациенто–год). На основании этих сведений был проведен корреляционный анализ между показателями потребления и количеством СС в национальной базе.

В исследовании были учтены прямые медицинские затраты, прямые немедицинские затраты и непрямые затраты. Прямые медицинские затраты включали: затраты на первоначальное лекарственное обеспечение НПВС, а также на купирование НР вследствие назначения НПВС. Калькуляция прямых немедицинских затрат, обусловленных выплатами по обеспечению нетрудоспособности основана на получении листа нетрудоспособности хотя бы одним человеком, исходя из того, что либо это сам пациент трудоспособного возраста либо лицо, осуществляющее уход за нетрудоспособным членом семьи. Непрямые затраты: недополученный ВВП.

Для объективизации указанных типов затрат каждый случай НР был проанализирована в зависимости от принадлежности к СОК в системе MedDRA v. 23.0. Ввиду того, что кодировка сообщений в АИС РЗН не подразумевает использование МКБ–10, для выбора соответствующей клинко–статистической группы (КСГ) был выбран синонимичный термин.

Каждый из критериев серьёзности проанализированных НР рассматривался в рамках развития «лучшего», основного и «худшего» сценариев (рисунок 1).

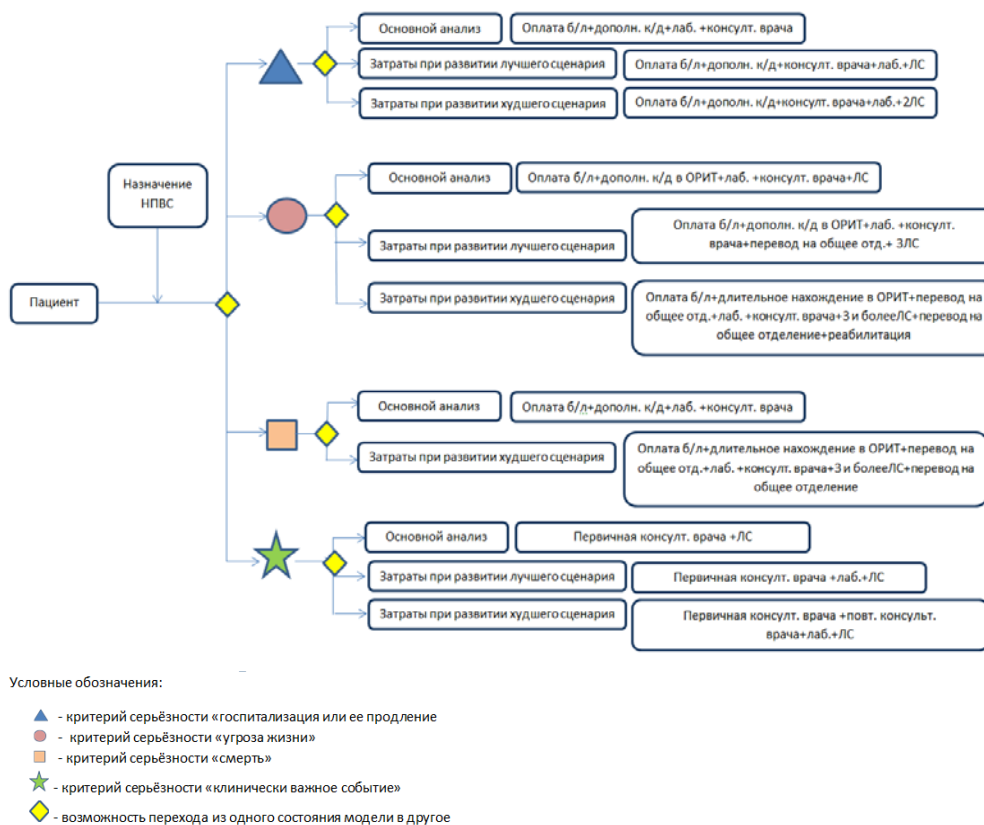


Рисунок 1 – Моделирование стоимости НР при развитии различных сценариев в зависимости от критериев серьёзности



При возникновении НР с одним из критериев серьёзности возможно развитие ряда событий: 1) «госпитализация или ее продление» — в зависимости от «лучшего», «основного» или «худшего» сценариев стоимость обеспечения НР складывается из медицинских затрат на оплату листа нетрудоспособности, койко–дни, проведение дополнительных консультаций, назначение дополнительного лабораторного обследования, назначение дополнительных ЛС; 2) «угроза жизни» — к стоимости обеспечения НР присоединяется стоимость нахождения в ОРИТ; 3) «смерть» — расходы будут представлять собой два возможных состояния модели — это «основной анализ», а также «худший сценарий». Стоимость обеспечения НР, в краткосрочной перспективе, складывалась из прямых медицинских затрат, сопоставимых с критерием серьёзности «угроза жизни». Второй значимый вклад в бремя НР, ассоциированных с данным критерием, будет складываться из непрямых медицинских затрат, связанных с показателем смертности населения.

### **Статистический анализ результатов исследования**

Представление количественных данных осуществлялся с учетом типа распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В том случае если статистика значима ( $p \leq 0.05$ ), то гипотеза о нормальном распределении значений переменной отвергалась. Для представления данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, не приводятся среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные данные представлены в виде абсолютных частот (встречаемость признака, Абс, ед.), относительных частот (Отн, ppb) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Расчет относительных частот и доверительных интервалов проводили на основе усредненных за 10 лет (2010–2020 гг.) данных о количестве потребленных DDDs (суммарно для парентерального и перорального применения) для заявленных представителей группы НПВС.

Для сравнения качественных показателей (долей) и оценки статистической значимости обнаруженных различий в частоте их появления использованы границы доверительных. Для показателей, имеющих статистически значимые различия в частоте появления было также рассчитано отношение шансов (ОШ), для верификации того насколько отсутствие или наличие определённого исхода (развитие НР) связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Количественная и качественная характеристика потребления НПВС на территории РФ в период за 2010–2020 г.**

Были определены шесть основных ЛС, лидирующих по количеству реализованных упаковок за период 2010–2020 гг. в России: АСК (1 344 146 959 уп.);

парацетамол (842 349 790 уп.); ибупрофен (764 991 315 уп.); кеторолак (457 561 106 уп.); нимесулид (385 861 172 уп.).

Далее был осуществлен расчёт средней суточной поддерживающей дозы лекарства при использовании его по основному показанию у взрослых (DDD) для перорального и парентерального применения (таблица 1).

Таблица 1 – Расчет DDDs и P (пациенто–год) для заявленных МНН в России за период 2010– 2020 гг.

МНН	Общее потребление (г), п/о+п/е	Общее количество DDDс	P (пациенто–1 год) суммарно
АСК	5 953 058 854	1 984 352 951	1 984 352 951
Парацетамол	4 635 122 085	1 545 040 695	1 545 040 695
Метамизол	4 172 344 008	1 390 781 336	1 390 781 336
Ибупрофен	3 230 415 088	2 692 012 573	2 692 012 573
Нимесулид	697 617 481,8	3 488 087 409	3 488 087 409
Кеторолак	91 617 809,04	3 053 926 968	3 053 926 968

Распределение по общему потреблению ЛС в граммах (суммарный показатель перорального и парентерального приёма) было следующим: на первом месте АСК (5 953 058 854); на втором — парацетамол (4 635 122 085); на третьем — метамизол (4 172 344 008); на четвертом — ибупрофен (3 230 415 088); на пятом — нимесулид (697 617 481,8); на шестом — кеторолак (91 617 809,04). Данное распределение соответствует объёмам реализованных упаковок.

Перерасчёт по количеству DDDs отличался: на первом месте — нимесулид (DDDс 3 488 087 409), на втором месте — кеторолак (DDDс 3 053 926 968), на третьем месте — ибупрофен (DDDс 2 692 012 573), на четвертом месте — АСК (DDDс 1 984 352 951), на пятом месте — парацетамол (DDDс 1 545 040 695), на шестом месте — метамизол (DDDс 1 390 781 336). Показатель пациенто–год в рамках настоящего анализа отражает количество DDDs, которое получил 1 взрослый человек на территории РФ весом около 70 кг в год. Ввиду того, что в рамках настоящего исследования единица времени составляла 1 год (365 дней), показатель пациенто–год совпадает с общим количеством DDDs.

#### **Анализ национальной базы «Фармаконадзор»**

Изначальная выгрузка из АИС РЗН составила 20 088 сообщений. После анализа идентифицировано 10 118 валидных сообщений. В отношении ряда ЛС количество НР превалировало — метамизол 2919 (28,85%); парацетамол 2249 (22,23%); АСК 1814 (17,93%); ибупрофен 1450 (14,33%); кеторолак 1020 (10,08%) и нимесулид 666 (6,58%).

В рамках следующего этапа работы были сопоставлены данные, полученные по количеству НР из АИС РЗН с уровнем общего потребления в граммах и общего количества DDDs (рисунки 2, 3).

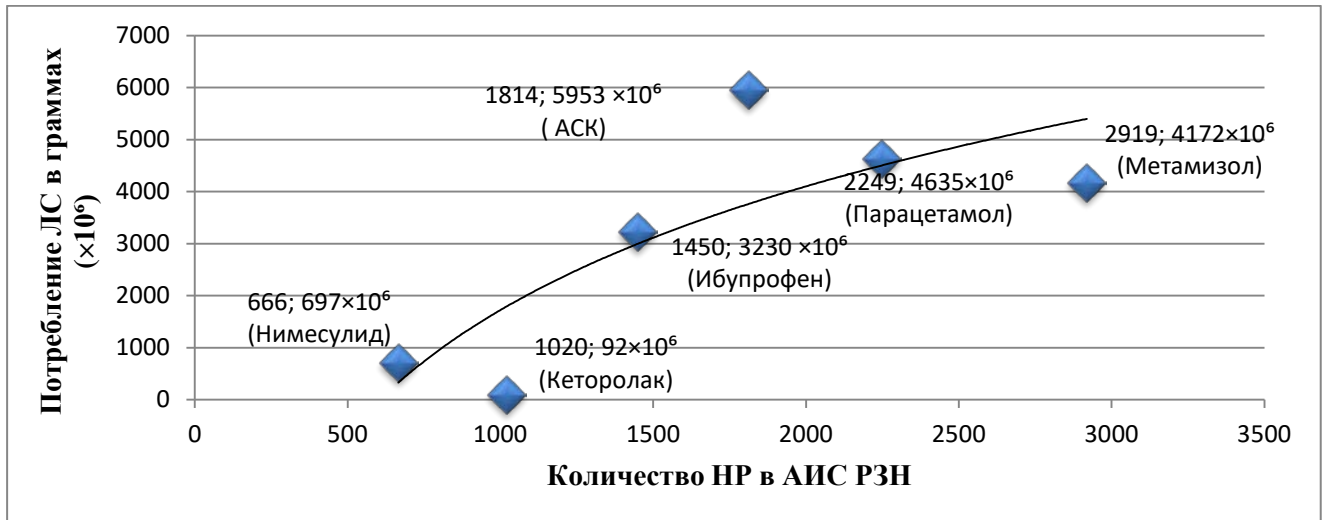


Рисунок 2 – Сопоставление данных о количестве НР в АИС РЗН и общего потребления лекарственных средств (в граммах)

Для большинства МНН наблюдали слабopоложительную корреляцию количества НР от уровня потребления ЛС (коэффициент корреляции  $\approx 0,76$ ).

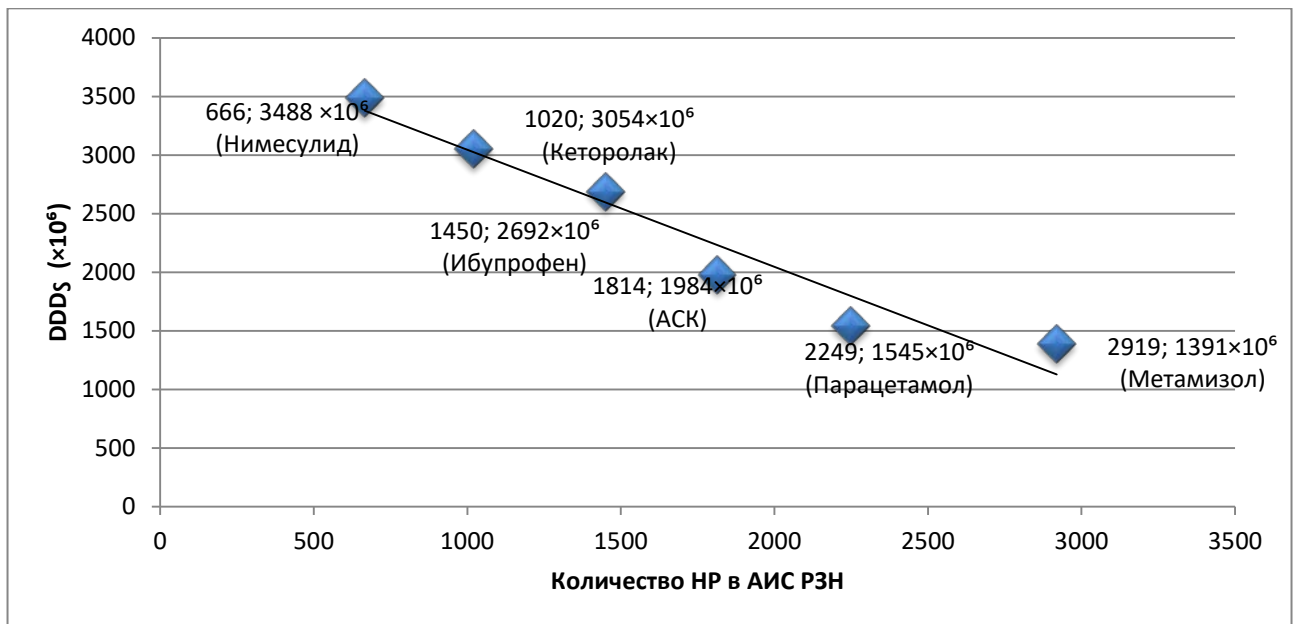


Рисунок 3 – Сопоставление данных о количестве НР в АИС РЗН и потребления лекарственных средств, выраженного в DDDs

Сопоставление сведений относительно количества зарегистрированных НР и количества потребления заявленных МНН с использованием методологии DDDs не обнаружило положительной корреляции (коэффициент корреляции  $\approx -0,97$ ), что является высоким признаком независимости одной величины от другой.

### Описательная статистика НР

В таблице 2 представлена сравнительная характеристики частот встречаемости НР, усредненных за период 2010–2020 гг., для анализируемых МНН с учетом гендерной принадлежности.

Таблица 2 – Сравнительные характеристики усредненных частот встречаемости всех НР различных МНН с учетом гендерной принадлежности за период 2010–2020 гг.

МНН	Женский пол				Мужской пол				Наличие различий <sup>1</sup>
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb	
Все ЛС	568	40.1	36.7	43.5	319	22.5	20.0	25.0	ЕСТЬ
Метамизол	177	127.1	108.0	146.3	86	61.6	48.3	75.0	ЕСТЬ
Парацетамол	114	73.7	59.9	87.5	67	43.1	32.5	53.6	ЕСТЬ
АСК	97	48.8	38.9	58.8	64	32.2	24.1	40.2	НЕТ
Ибупрофен	79	29.4	22.8	36.0	53	19.7	14.3	25.1	НЕТ
Кеторолак	56	18.2	13.3	23.1	36	11.8	7.8	15.7	НЕТ
Нимесулид	45	13.0	9.1	16.9	14	3.9	1.8	6.1	ЕСТЬ

<sup>1</sup> – Если ДИ не пересекаются, различия статистически значимы (ЕСТЬ), если пересекаются – статистически значимые различия не установлены (НЕТ)

Усредненная за 1 год частота НР статистически значимо различалась по гендерной принадлежности как для объединенной группы анализируемых МНН, так и для отдельных ЛС.

Относительная частота встречаемости НР (Отн) в группе «все ЛС» среди лиц женского пола была почти в 2 раза статистически значимо больше по сравнению с аналогичным показателем у лиц мужского пола (40.1 ppb против 22.5 ppb). Аналогичный уровень статистически значимых различий для метамизола, парацетамола и нимесулида составил, соответственно, 2.1, 1.7 и 3.3 раза.

Анализ возраста пациентов (таблица 3) показал, что средний уровень составил 41.7 лет. Медианные значения для лиц женского и мужского пола существенно не различались, и составили 43 и 41 год, соответственно.

Таблица 3 – Возраст анализируемых контингентов с учетом гендерной принадлежности за период с 2010 по 2020 гг.

Пол	Возраст, лет							
	N	M	SD	Min	Max	Me	LQ	UQ
Оба пола	9355	41.7	22.3	0.0	101.0	42.0	24.0	59.0
Женский	5940	–	–	0.0	95.0	43.0	25.0	61.0

Мужской	3294	–	–	0.0	101.0	41.0	24.0	57.0
---------	------	---	---	-----	-------	------	------	------

В таблице 4 представлена сравнительная характеристики частот встречаемости всех НР, усредненных за период 2010–2020 гг., анализируемых МНН.

Таблица 4 – Усредненные частоты встречаемости НР различных МНН за период 2010–2020гг.

МНН	Все возрастные группы			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Метамизол	261	187.5	164.3	210.8
Парацетамол	156	101.3	85.1	117.5
АСК	159	80.1	67.4	92.8
Ибупрофен	130	48.2	39.8	56.7
Кеторолак	89	29.3	23.1	35.5
Нимесулид	57	16.2	11.9	20.5

Наибольший уровень Отн. НР отмечен у метамизола (187.5 ppb), парацетамола (101.3 ppb), АСК (67.4 ppb). Частота НР после приема указанных медикаментов была статистически выше.

#### **Определение основных системно–органных классов зарегистрированных НР**

Усредненная частота встречаемости НР по отдельным системно–органным классам для анализируемых МНН приведена в таблице 5.

Таблица 5 – Усредненные частоты встречаемости НР различных МНН в зависимости от системно–органного класса.

МНН	Системно–органый класс			
	Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
АСК	67	33.6	25.4	41.8
Ибупрофен	56	20.9	15.3	26.4
Кеторолак	58	18.9	14.0	23.9
Метамизол натрия	155	111.6	93.7	129.5
Нимесулид	27	7.8	4.8	10.8
Парацетамол	87	56.4	44.3	68.5
МНН	Системно–органый класс			
	Желудочно–кишечные нарушения			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
АСК	29	14.6	9.2	20.0
Ибупрофен	21	8.0	4.5	11.4

Кеторолак	8	2.7	0.8	4.6
Метамизол натрия	13	9.1	4.0	14.2
Нимесулид	10	2.9	1.1	4.8
Парацетамол	39	25.3	17.2	33.4
МНН	Системно–органный класс			
	Общие нарушения и реакции в месте введения			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
АСК	15	7.5	3.6	11.4
Ибупрофен	13	4.8	2.1	7.4
Кеторолак	6	2.1	0.4	3.8
Метамизол натрия	17	11.9	6.0	17.7
Нимесулид	6	1.7	0.3	3.1
Парацетамол	26	16.6	10.0	23.1
МНН	Системно–органный класс			
	Нарушения со стороны нервной системы			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
АСК	14	6.8	3.1	10.5
Ибупрофен	5	1.8	0.1	3.4
Кеторолак	6	1.8	0.3	3.4
Метамизол натрия	14	9.9	4.6	15.3
Нимесулид	3	0.7	-0.2	1.6
Парацетамол	14	9.2	4.3	14.1
МНН	Системно–органный класс			
	Нарушения со стороны иммунной системы			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
АСК	5	2.4	0.2	4.6
Ибупрофен	7	2.6	0.6	4.5
Кеторолак	1	0.4	-0.3	1.1
Метамизол натрия	29	20.8	13.1	28.5
Нимесулид	3	0.9	-0.1	1.9
Парацетамол	3	1.9	-0.3	4.1

Усреднённая относительная частота встречаемости НР у пациентов с СОК «Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки» после приема метамизола и парацетамола статистически значимо выше в сравнении с другими ЛС (уровень анализируемого показателя — 111.6 и 56.4 ррб, соответственно). Усреднённая относительная частота встречаемости НР у пациентов с СОК «Желудочно–кишечные

нарушения» показала, что применение парацетамола и АСК статистически выше ассоциировано с развитием этих НР – 23.5 ppd и 14.6 ppd, соответственно. Метамизол и парацетамол показали статистически значимые отличия в развитии НР со стороны СОК «Общие нарушения и реакции в месте введения» (11.9 ppd и 16.6 ppd, соответственно), аналогичную статистическую разницу данные МНН также продемонстрировали в группе СОК «Нарушения со стороны нервной системы» (9.9 ppd и 9.2 ppd, соответственно).

Таким образом, данные, полученные в ходе выполнения настоящего диссертационного исследования, позволяют заключить, что качественное описание зарегистрированных НР не соотносится с данными, отраженными в актуальных реферативных источниках.

### **Определение факторов риска, определяющие безопасность применения группы НПВС**

Как было описано ранее, наибольшее количество НР зарегистрировано в женской популяции. Превалирующее количество СС представлено в отношении парацетамола, метамизола и АСК. Кроме того, в отношении ряда МНН (парацетамол и кеторолак) характерны «выбросы» в сторону учащения регистрации НР со стороны младшего детского возраста. Расчёт отношения шансов, в зависимости от пола представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Расчёт отношения шансов, в зависимости от пола.

	Исход есть*	Исхода нет**	Всего	95% ДИ
Фактор риска (женский пол)	A (3 221)	B (1 961)	A+B (5 182)	1,128 –1,347
Фактор риска отсутствует (мужской пол)	C (1 893)	D (1 421)	C+D (3 314)	
Всего	A+C (5 114)	B+D (3 382)	A+B+C+D (8 496)	
$ОШ = \frac{A * D}{B * C} = 1,2$				

\* развитие НР с критерием серьёзности смерть/госпитализация/угроза жизни

\*\* развитие НР с другими критериями серьёзности

Шанс развития НР с критерием серьёзности смерть/госпитализация/угроза жизни среди пациентов, которые имеют фактор риска (женский пол) выше (1,2) в сравнении с популяцией пациентов мужского пола.

Аналогично произведен расчёт шансов развития НР в группе пациентов младшего

детского возраста (парацетамол и кеторолак). Шанс развития НР, где в качестве фактора риска учитывали младший детский возраст составил 1,22 (95% ДИ 1,12–1,33). Отношение шансов для популяции, где в качестве факторов риска указано несколько групп ЛС, составило 2,93 (95% ДИ 2,02–4,23).

### **Расчёт социально–экономического бремени нежелательных лекарственных реакций НПВС**

Расчёт стоимости произведен в зависимости от тарификации по КСГ зарегистрированных НР с критериями серьёзности «смерть» либо «госпитализация или ее продление». Общее количество НР с обозначенными критериями серьёзности следующие: метамизол — 1719; кеторолак — 1069; парацетамол — 835; АСК — 799; ибупрофен — 556; нимесулид 136. За период 2010–2020 гг. определено 5 114 НР с критериями серьёзности «госпитализация или ее продление» или «смерть» при применении ЛС из группы НПВС. Дальнейшее моделирование осуществляли по заявленному ранее алгоритму. «Лучший» сценарий подразумевал законченный случай стационарного лечения с учётом количества зарегистрированных случаев НР без вызова скорой медицинской помощи (СМП). «Основной» сценарий учитывал законченный случай госпитализации и вызов бригады СМП. «Худший» сценарий также подразумевал нахождение пациента в ОРИТ до 24 часов включительно.

Общая стоимость обеспечения НР при применении шести самых востребованных МНН группы НПВС за 10–летний период составила: при развитии «лучшего» сценария — 58 522 580,09 руб., при расчёте «основного» сценария — 72 227 963,49 руб.; в рамках «худшего» сценария — 148 888 000,70 руб.

Медиана возраста по всем МНН составила 43,75 лет, но в то же время довольно большая доля НР оказалась характерной для детей раннего возраста (парацетамол и кеторолак). В расчётах было допущено получение листа нетрудоспособности хотя бы одним из родителей, осуществляющим уход за ребёнком. Учёт расходов на обеспечение листа нетрудоспособности рассчитан исходя из минимального количества дней временной нетрудоспособности. Пособие по временной нетрудоспособности с 1 января 2020 года, рассчитанное на основании минимального размера оплаты труда, составляло: при страховом стаже более 8 лет 100% – 398,79 руб.; при страховом стаже от 5 до 8 лет 80% – 319,03 руб.; при стаже менее 5 лет 60% – 239,27 руб.. В рамках настоящих расчётов были использованы минимальные показатели, а именно – расчёт стоимости листа нетрудоспособности произведен исходя из минимального срока листа нетрудоспособности и при минимальном трудовом стаже. Таким образом, суммарно все прямые немедицинские затраты составили 12 52 817,72 руб.

Основным исходом для НР было выздоровление без последствий (41%), в 37% события завершались улучшением состояния, в 3% состояние было без изменений.



Только в 2% указан летальный исход, в 1% указано выздоровление с последствиями. В 18% случаев информация не указана. Таким образом, недополученный внутренний валовой продукт, ввиду развития таких событий как инвалидизация или уход за недееспособным членом семьи, практически не вносит вклада в оценку социально-экономического бремени.

## ВЫВОДЫ

1. Основным системно-органым классом, по которому предоставляются СС с критериями серьёзности «госпитализация или ее продление» или «смерть» за десять лет является кожа и подкожные структуры (ангионевротический отёк, буллезный дерматит, синдром Лайелла и пр.).

2. При расчете социально-экономического бремени НР необходимо учитывать распространённость обозначенных событий на основании единого регистра и единого классификационного подхода (при сравнении МКБ-10 и MedDRA, последняя имеет ряд преимуществ). Социально-экономическое бремя учитывает прямые и непрямые медицинские затраты, а также может быть смоделировано в зависимости от тяжести течения состояния пациента с учётом лучшего, основного и худшего сценариев.

3. Социально-экономическое бремя НР представителей группы НПВС с учётом прямых медицинских затрат и прямых немедицинских затрат может быть спрогнозировано в зависимости от критерия серьёзности нежелательного явления. Даже с учётом развития самого неблагоприятного сценария развития НР, расходы, покрывающие необходимость устранить последствия нерациональной фармакотерапии при применении НПВС, не превосходят первоначальные затраты на лечение первичной причины назначения и использование обозначенных МНН является экономически оправданным.

4. Системный анализ базы данных позволяет выделить ряд общих факторов, оказывающих влияние на риск развития НР при применении НПВС: большая часть зарегистрированных СС ассоциирована с женским полом; для парацетамола и ибупрофена развитие нежелательных явлений ассоциировано с ранним детским возрастом; для всех НПВС риск развития нежелательных явлений возрастает если пациент принимает два и более сопутствующих ЛС.

5. Объём представленных СС является относительно небольшим, но определяются нежелательные реакции с критериями серьёзности смерть, угроза жизни и госпитализация. Системный анализ этих сообщений демонстрирует несоответствие сведений, представленных в утверждённых реферативных источниках (инструкции по медицинскому применению) и данным пострегистрационных наблюдений по данным реальной клинической практики.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Существующие референтные источники информации, касающиеся обозначенных в настоящем исследовании НПВС, требуют обновления и внесения дополнительных сведений о повышенном риске развития НР со стороны кожи и подкожных структур и повышенном риске развития НР, ассоциированных с ранним детским возрастом и женским полом.

2. Целесообразность социально–экономического применения ЛС должна учитываться при планировании бюджета системы здравоохранения, а также для решения вопросов в приоритетности закупок и назначения в зависимости от экономической оправданности применения у пациентов.

3. Применение различных методологий при кодировании сообщений, ассоциированных с вопросами безопасности лекарств, может приводить к неоднозначной трактовке результатов. В частности, использование МКБ–10 и КСГ вносит большой процент субъективизации сведений, которая пресекается и максимально объективизируется при применении MedDRA.

4. В рамках реальной клинической практики помимо модернизации системы репортирования НР в национальную базу также требуется ведение регистров по отпуску ЛС (например, рецептурный мониторинг) для более корректного мониторинга фармацевтического рынка.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сыраева, Г.И. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии / Г.И. Сыраева, А.С. Колбин, А.В. Матвеев, В.С. Панежина // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 5. – С. 336–344.
2. Kolbin, A. A Real–World Pharmacovigilance Study Using National Russian Database of Adverse Events of COVID–19–Related Drugs: Focus on Hydroxychloroquine. / A.Kolbin, S. Mishinova, G.Syraeva, Y. Polushin // Value in Health. – 2022. – Vol. 25. – № 7. – P.593.
3. Kolbin, A. Analysis of the National Database of the Russian Federation on the Safety of Medicines for Etiopathogenetic Treatment COVID–19 in Clinical Practice (REAL–WORLD DATA; RWD). / A.Kolbin, G.Syraeva, S. Mishinova // Value in Health. – 2022. – Vol. 25. – № 7. – P. 587.
4. Сыраева, Г.И. Количественная и качественная оценка применение нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет / Г.И. Сыраева., А.С. Колбин, С.А.Мишинова, А.А. Каляпин // Качественная клиническая практика. –2022. – № 3. – С.19–30.
5. Сыраева, Г.И. Социально–экономическое бремя нежелательных эффектов парацетамола в Российской Федерации за 10 лет / Г.И. Сыраева., А.С. Колбин, А.А. Каляпин, Ю.Е. Балыкина // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т 31. – № 3. – С. 60–66.
6. Сыраева, Г.И. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных средств: данные национальной базы за 10 лет / Г.И. Сыраева, А.С. Колбин // Качественная Клиническая Практика. – 2021. – № 4. – С.16–26.
7. Василюк В.Б. Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно–поликлиническом этапе / В.Б. Василюк, М.В. Фарапонова, Г.И. Сыраева // РМЖ. – 2020. – №12 – С. 30–34.
8. Сыраева, Г.И. Токсические реакции нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации, анализ национальной базы «Фармаконадзор» / Г.И.Сыраева, В.Б. Василюк, А.Б. Верведа, М.В. Фарапонова, А.С. Колбин, В.Г. Боровская // Качественная клиническая практика. – 2022. – № 4. – С. 73–82.
9. Василюк В.Б. Обзор эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения острого приступа подагрического артрита / В.Б. Василюк., Г.И. Сыраева, М.В. Фарапонова // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2021. – № 52. – С. 96–101.
10. Василюк В.Б. Сравнительный анализ стоимости затрат на ведение нежелательных лекарственных реакций при применении МНН: целекоксиб на до– и

пострегистрационных этапах при планировании бюджета организации / В.Б. Василюк, М.В. Фарапонова, Г.И. Сыраева // Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XV международного научного конгресса. Санкт–Петербург 15–17 октября 2020 г. под общей редакцией Главного клинического фармаколога Комитета по здравоохранению Санкт–Петербурга А.К. Хаджидиса – СПб.: Изд–во СПбГЭУ. – 2020. – С. 23–26.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ADR – Adverse Drug Reaction;

DDD – Defined Daily Dose;

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities;

NSAID – Non–Steroidal Anti–Inflammatory Drug;

АИС РЗН – Автоматизированная система Росздравнадзора;

АСК – Ацетилсалициловая кислота;

КСГ – Клинико–статистическим группа;

ЛС – Лекарственное средство;

МКБ–10 – Международный классификатор болезней 10–го пересмотра;

МНН – Международное непатентованное наименование;

НР – Нежелательная реакция;

НПВС – Нестероидные противовоспалительные средства;

ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии;

СМП – Скорая медицинская помощь;

СОК – Системно–органный класс;

СС – Спонтанное сообщение.

**Сыраева Гульнара Ислямовна (Российская Федерация)**  
**Социально–экономическое бремя нежелательных реакций нестероидных  
противовоспалительных препаратов**

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко применяются пациентами и медицинскими работниками на территории Российской Федерации. Несмотря на устоявшееся общественное мнение о безопасности данной группы лекарственных средств (ЛС), их применение ассоциировано с нежелательными реакциями (НР). В диссертации проанализирована выгрузка национальной базы данных «Фармаконадзор» за период 2010–2020 гг. с определением основных представителей данного класса медикаментов, вызывающих НР. С целью оценки потребления основных международных непатентованных наименований из группы НПВС за аналогичный период из базы данных ООО «Айкьювиа Солюшнс» была выгружена и проанализирована информация об объёме продаж всех торговых наименований, реализованных к продаже в России. В диссертации применён комплексный экспертный подход к разработке и планированию расчётов социально–экономического бремени в зависимости от сценариев развития НР. Социально–экономическое бремя ЛС из группы НПВС с учётом прямых медицинских затрат и прямых немедицинских затрат при развитии «лучшего» сценария составило 59 775 397,81 руб., при расчёте основного анализа затраты составили 73 480 781,21 руб., в рамках «худшего» сценария затраты составили 150 140 818,42 руб. Расходы, даже при условии развития «худшего» сценария, не превосходят первоначальные затраты на лечение первичной причины назначения, таким образом, применение обозначенных медикаментов экономически оправдано. Были определены факторы риска развития НР – это женский пол, младший детский возраст, а также одновременный прием двух и более ЛС.

**Syraeva Gulnara Islyamovna (Russian Federation)**

**Socioeconomic burden of non–steroidal anti–inflammatory drugs adverse reactions**

Non–steroidal anti–inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used by patients and medical workers in Russia. Despite the well–established public opinion about the safety of this drugs, their use is associated with adverse reactions (ADRs). This study analyzed the national database «Pharmacovigilance» for period 2010–2020 with the definition of the main representatives of this class of drugs that cause ADRs. Assessment of the NSAIDs consumption of the main international non–proprietary names were made by analyzing sales volume of all trade names sold in Russia (IQVIA Solutions LLC database). The socio–economic burden of the NSAID group included direct medical costs and direct non-medical costs. The «best» scenario amounted 59,775,397.81 rub., the ADR–main analysis amounted 73,480,781.21 rub., the «worst» scenario amounted 150,140,818.42 rub.. The «worst» scenario, do not exceed the initial costs of treating the primary reason for prescribing NSAID and the use of the indicated drugs is economically justified. Risk factors for the development of ADRs were identified: female gender, younger children's age, as well as the simultaneous use of two or more drugs.