

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

СЫРАЕВА ГУЛЬНАРА ИСЛЯМОВНА

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ  
РЕАКЦИЙ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Колбин Алексей Сергеевич

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Бремя заболеваний .....	13
1.1.1. Глобальное бремя заболеваний.....	13
1.1.2. Социально-экономическое бремя заболеваний.....	14
1.2. Существующие системы сбора информации по вопросам безопасности лекарственных средств ...	17
1.2.1. Централизованный тип организации мониторинга безопасности лекарственных средств .....	18
1.2.2. Децентрализованный тип системы фармаконадзора .....	19
1.2.3. Смешанный тип системы фармаконадзора.....	20
1.3. Клинико-фармакологическая характеристика.....	21
1.4. Основные показания к назначению НПВС, применяемых в РФ .....	24
1.5. Описание проблем безопасности НПВС.....	26
1.5.1. Обзор безопасности НПВС по данным клинических исследований.....	27
1.5.2. Обзор безопасности НПВС по данным утвержденных инструкций по применению на территории РФ .....	34
1.6. Потребление лекарственных средств .....	39
1.6.1. Исследования потребления лекарственных средств.....	39
1.6.2. Методология оценки потребления лекарственных средств .....	40
1.7. Моделирование.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	44
2.1. Распространённость и уровень потребления ЛС из группы нестероидных противовоспалительных препаратов населением РФ.....	45
2.2. Анализ количественного потребления ЛС группы нестероидных противовоспалительных средств в РФ .....	49
2.3. Национальная база данных «Фармаконадзор».....	50
2.3.1. Описательная статистика.....	55
2.3.2. Корреляционный анализ.....	56
2.4. Моделирование.....	57
2.5. Расчёт стоимости социально-экономического бремени нежелательных лекарственных реакций нестероидных противовоспалительных средств .....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	65
3.1. Количественная и качественная характеристика потребления НПВС на территории РФ в период за 2010-2020 г. ....	65
3.2. Анализа национальной базы «Фармаконадзор».....	74

3.2.1. Сопоставление сведений по уровню потребления 6 лидирующих МНН группы НПВС с количеством НР .....	75
3.2.2. Описательная статистика нежелательных реакций, зарегистрированных в АИС РЗН период 2010-2020 гг. для НПВС .....	78
3.2.3. Определение основных системно-органных классов .....	87
3.2.4. Анализ исходов и критериев серьёзности зарегистрированных нежелательных реакций .....	92
4. Расчёт социально-экономического бремени нежелательных лекарственных реакций НПВС .....	97
4.1. Расчёт прямых затрат на лекарственное обеспечение при выявлении НР у НПВС за период 2010-2020 гг. ....	97
4.2. Расчёт прямых немедицинских затрат .....	115
4.3. Расчёт непрямых затрат .....	131
4.4. Общие показатели социально-экономического бремени лекарственных средств группы НПВС за период 2010-2020 гг. ....	132
4.5. Определение факторов риска, определяющие безопасность применения группы НПВС .....	134
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	137
ВЫВОДЫ .....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	149
Приложения .....	163
Приложение 1. ....	163

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Применение лекарств зачастую влечет за собой возникновение нежелательных лекарственных реакций различной степени тяжести (НР), требующих, иногда, проведения дополнительной фармакотерапии. Потенциальные риски от назначения лекарственного средства (ЛС) недооцениваются как со стороны самих пациентов, так и со стороны медицинских работников [92]. Для борьбы с последствиями инициального назначения ЛС могут потребоваться дополнительные назначения медикаментов либо проведения других корректирующих мероприятий. При этом, экономические потери вследствие нерационального применения ЛС могут значительно превысить стоимость первичного назначенного лечения [94; 28].

Затраты системы здравоохранения, связанные с применением ЛС и медицинских технологий, могут быть прогнозируемыми, что позволяет планировать бюджет медицинской организации. Данное обстоятельство способствует расставить приоритеты при покупке определенных лекарств, в том числе исходя из их профиля безопасности. Краткосрочная перспектива экономических потерь от НР может складываться, к примеру, из таких показателей как стоимость дополнительного лекарственного обеспечения для медикаментозной корректировки НР, дополнительные койко-дни, связанные с удлинением госпитализации, дополнительные консультации и диагностические процедуры и пр. В долгосрочной перспективе оценка экономических потерь складывается из таких показателей, как смертность, инвалидизация, качество и длительность прожитой жизни и т.д. При системном анализе, позволяющем квалифицировать главные предпосылки становления НР, можно определить те секторы общественного здравоохранения, которые требуют вмешательства. Следовательно, системами здравоохранения можно эффективно управлять, оценивая первичные показатели экономических издержек от нерационального назначения лекарственных средств.

Открытие литературные источники указывают на то, что финансовые издержки государства на покрытие затрат на нерациональное потребление ЛС (не по назначению, самолечение, ошибки длительности назначения, неверная дозировка, развитие НР) будут сопоставимы, а в ряде случаев могут значительно превосходить затраты на лечение инициальной причины назначения конкретного ЛС [63; 85; 10]. Исследования, посвященные систематическому обзору наблюдательных исследований, отраженных в открытых источниках информации, таких как MEDLINE, Кокрановская библиотека и Embase за период с 1995 по 2015 гг., указывают на неуклонный рост затрат системы здравоохранения, ассоциированных с НР [63]. Исследование 2015 года, инициированное и проведенное J.C. Bouvy et al. и посвященное оценке эпидемиологии лекарственного ятрогенеза в Европе, определяет эту область, как отрасль медицины, требующей дальнейшего изучения, особенно в условиях амбулаторной медицинской помощи [64]. Однако, следует также указать на то факт, что авторы публикаций указывают на методологическую неоднородность при измерении экономического ущерба, вызванного нерациональной фармакотерапией [85]. Следует также указать на то обстоятельство, что недостаточный пострегистрационный контроль за обращением и применением ЛС значительно затрудняет оценку лекарственной безопасности (в частности, из-за безрецептурного отпуска), своевременное выявление и профилактику возникновения НР [11]. Таким образом, формируется необходимость в системном анализе оценки ущерба при применении лекарственных средств и использования ресурсов системы здравоохранения, т.е. сформирована необходимость оценки «социально-экономического» НР. Данная концепция демонстрирует, согласовывается ли итоговая сумма расходов на медикаменты установленному бюджету, связан ли перерасход или недостаточное освоение бюджета с какими-либо определенными медикаментами или сопоставимо ли использование лекарственных средств с прогнозируемой или желаемой эффективностью лечения.

Методологические подходы к оценке «социально-экономического» находятся в плоскости экспертной оценки специалистов здравоохранения [26]. Количество исследований, посвящённых оценке социально-экономического бремени НР на территории РФ ограничены. Систематизируя данные по существующим методологиям расчёта социально-экономического бремени заболеваний, можно сделать вывод, что в методологии оценки показателей должны быть использованы качественные и количественные характеристики, т.е. распространенность заболеваний (или НР), а также их описание (код по МКБ-10, степень тяжести и пр.).

Одной из первопричин обращения за медицинской помощью является развитие болевого синдрома. Данные литературных обзоров свидетельствуют о том, что именно развитие болевого синдрома сопряжено с назначением безрецептурных ЛС [79; 86]. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают одно из первых мест на фармацевтическом рынке в РФ по объемам потребления населением. В соответствии с данными, опубликованными в открытых литературных источниках, около тридцати миллионов человек принимают НПВС постоянно, порядка 300 миллионов пациентов принимают их периодически (из них до 200 млн. приобретают лекарственные препараты самостоятельно без рецепта от врача) [23]. Востребованность населением группой НПВС обусловлена широким перечнем показаний к применению, разнообразными путями введения и безрецептурным отпуском [93]. Клиническая эффективность применения НПВС неоспорима, все же фармакотерапия данной группой ЛС имеет некоторые ограничения — даже кратковременное применение этих ЛС в малых дозах может привести к развитию НР. Частота развития побочных реакций может возникать приблизительно в 25% случаев [34].

#### Степень разработанности темы исследования

Фармакоэкономические исследования, посвященные оценке бремени болезней проводятся на протяжении последних 20 лет [76; 75]. Ввиду неоднозначности трактовки термина «бремя», а также отсутствия валидизированной методики расчётов, отечественные публикации, в большей

степени опираются на данные публикаций, находящихся в открытом доступе, и данные экспертной трактовки полученных результатов. Исследований с использованием данных российской популяции обнаружено не было.

Настоящая работа сможет помочь в трактовке и оценке социально-экономического бремени нежелательных реакций группы НПВС. Ввиду того, что представители НПВС являются одной из самых потребляемых групп медикаментов в условиях реальной российской клинической практики, данное диссертационное исследование позволит определить общие тренды в вопросах развития НР и систематизировать полученные закономерности. Анализ полученных сведений будет способствовать идентификации факторов, влияющих на «бремя», и поспособствует разработке мер снижения рисков применения НПВС до их клинической манифестации.

Цель исследования — оценка социально-экономического бремени нежелательных лекарственных реакций для нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

#### Задачи исследования

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

## Научная новизна

Впервые на российской популяции проведено изучение социально-экономического бремени нежелательных лекарственных реакций нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации. Проведен систематический анализ характеристик профилей безопасности лекарственных средств группы НПВС в зависимости от их химической структуры. Впервые проведен анализ факторов риска использования НПВС на отечественной популяции субъектов с учётом данных национальной базы «Фармаконадзор» (АИС РЗН).

Настоящее исследование позволяет сделать вывод относительно разницы в классификационном подходе при кодировании реакций, ассоциированных с вопросами безопасности, с использованием разных классификаторов, в частности, Международный классификатор болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и программа международного стандарта кодирования информации по безопасности — Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), версия 23.0, ранжирование состояние в зависимости от клинико-статистических групп (КСГ). В данной работе по результатам анализа национальной базы наглядно демонстрируется, что использование различных классификаторов позволяет отнести НР к различным системно-органным классам, что в свою очередь позволяет сделать неоднозначный вывод относительно предвиденности определённых реакций и по-разному оценить их стоимость [78].

Отмечено, что социально-экономическое бремя НР складывается из ряда параметров, а именно — прямых медицинских затрат (законченный случай оказания медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара, оказание помощи в условиях реанимации и интенсивной терапии; ОРИТ). Прямые немедицинские затраты подразумевают выплату пособий по временной нетрудоспособности, общие 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 рамках настоящей работы разработаны подходы по объективизации сведений, полученных из спонтанных сообщений, которые внесены в АИС РЗН лицами, уполномоченными предоставлять сведения национальную базу данных «Фармаконадзор» (российские врачи и держатели регистрационных удостоверений).

В последние годы разработка методологии получения доказательств клинической эффективности и безопасности ЛС на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики (real-world data (RWD) и real-world evidence (RWE)) становится крайне актуальной. В настоящем исследовании также применяется методология RWD, предполагающая использование национального регистра по безопасности медикаментов. На основании сведений, отраженных в национальном регистре АИС РЗН, произведена оценка популяции пациентов, которые в качестве лекарственной терапии получали НПВС, оценены исходы и конфаундинг-факторы (вмешивающихся факторов), оказывающие влияние на развитие/тяжесть течения НР.

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

## Внедрение результатов в практику

Основные положения и результаты работы используют в материалах лекций на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ, на кафедре фармакологии Медицинского факультета СПбГУ, а также в практической

деятельности медицинских организаций, при работе врачей с национальной системой репортирования случаев НР.

#### Материалы и методы исследования

Разработаны подходы по объективизации сведений, полученных из спонтанных сообщений от лиц, уполномоченных предоставлять сведения в АИС РЗН (российских врачей и держателей регистрационных удостоверений).

На основании сведений, отраженных в национальном регистре АИС РЗН, произведена оценка популяции пациентов, которые в качестве лекарственной терапии получали НПВС, оценены исходы и конфаундинг-факторы (вмешивающихся факторов), оказывающие влияние на развитие/тяжесть течения НР.

Разработаны методы оценки и прогнозирования стоимости обеспечения нежелательных лекарственных реакций 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. Полученные сведения могут быть использованы при планировании и реализации программ модернизации системы фармаконадзора в РФ.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Системный анализ спонтанных сообщений 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 лекарственных средств из группы нестероидных противовоспалительных средств 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 73 480 781,21руб., 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.

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют шифру специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а также области исследования согласно пункту 14. По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из них 4 в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus), и 4 — в изданиях из перечня РУДН/ВАК.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Уровень достоверности результатов данной работы определяется объёмом проанализированных спонтанных извещений и применением современных валидированных мировых методик сбора первичной информации, ее кодирования и анализа, а также статистической обработкой данных. Использованные способы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, отражённые в диссертации, логически вытекают из результатов исследования.

### Личное участие автора в получении результатов

Диссертанту принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационной работы. Запрос информации из национальной базы был осуществлён на основании официального запроса кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ. Все данные, использованные в данном диссертационном исследовании, получены при непосредственном участии диссертанта как на этапе формулирования цели и задач, апробации методических подходов и их выполнения, так и при стратификации первичной информации, статистической обработке результатов, обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи. Диссертантом проведен анализ литературных данных по вопросам оценки социально экономического бремени различных нозологических форм, применения НПВС в мире и вопросом фармаконадзора в рамках мировой практики.

### 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Бремя заболеваний

Оценка бремени заболеваний является одним из видов фармакоэкономических исследований, целью которых является суммарная оценка потерь государства от определённой нозологии [27]. Расчёт подразумевает учёт экономических эквивалентов таких факторов развития заболеваний, как их распространённость, тяжесть клинического течения, использование медицинских технологий, а также учёт последствий реализованных мер по профилактике и лечению. Как правило, целью исследований, посвященных оценке бремени, является учёт суммарных экономических потерь системой здравоохранения при обеспечении затрат на ту или иную нозологическую форму. В соответствии с проведенным анализом публикаций, включивших в себя электронные базы данных, таких как MEDLINE, EMBASE, Google scholar, Web of Science и др., по запросу «бремя болезни» позволило идентифицировать несколько понятий бремени — глобальное бремя болезни, экономическое бремя болезни или социально-экономическое бремя болезни.

#### 1.1.1. Глобальное бремя заболеваний

В 1990 со стороны Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) была разработана концепция глобального бремени болезни (ГББ) для возможности дать количественную и качественную оценку величине потери здоровья со стороны населения, вызванной различными факторами (такими как: болезни, травмы, факторы риска, определение взаимосвязей при развитии патологических состояний с возрастом, полом и географическим положением) для определенных моментов времени [90]. В качестве источников информации, применяемых при расчёте бремени используются различные реестры, содержащие данные о распространённости того или иного состояния. Например, могут быть проанализированы акты гражданского состояния, переписи населения и исследования домохозяйств, реестры онкологических больных, данные амбулаторных и стационарных лечебных заведений и др. При оценке данных

показателей в динамике, становится возможным дать количественную характеристику, таким как количество лет, прожитых с инвалидностью, снижение времени (возможностей) активной жизни от болезней и инвалидности, качество и длительность прожитой жизни и т.д. Суммирую ряд расчётных показателей представляется возможным оценить факторы риска, оказывающие влияние на случаи преждевременной смерти и инвалидности, оценить риски развития той или иной нозологической формы, или выявить те параметры, оказывающие значимое влияние на качество жизни [77, 81]. Показатель ГББ является одним из наиболее распространенных и адекватных показателей состояния здоровья населения [91]. К особенностям калькуляции ГББ, можно отнести тот факт, что в реестрах, как правило, учитываются только те состояния, которые клинически протекают тяжело. Следовательно, данная методология не может быть всецело экстраполирована для оценки бремени тех нозологических форм и состояний, которые ассоциированы с относительно лёгким течением и не связаны развитием инвалидизации пациентов/смертельными исходами. Кроме того, ограниченность данных методов обусловлено еще и тем, что показатели не коррелируют между собой напрямую, в связи с чем, нельзя оценить их взаимосвязь.

### 1.1.2. Социально-экономическое бремя заболеваний

#### Существующие методы расчёта социально-экономического бремени

##### Источники данных

1. Использование реестров, электронных медицинских карт, приложений и других ресурсов в качестве источников информации соответствует концепции RWD/RWE. Для формирования базы данных RWD/RWE используются показатели распространенности конкретных заболеваний, которые могут быть представлены, например, данными государственных реестров или эпидемиологических исследований за определенный период времени [33]. В ряде публикаций также есть указания на приемлемую статистическую достоверность исследований RWD/RWE, что говорит о возможности сопоставления значимости исследований RWD/RWE и

«золотого» стандарта клинических исследований — рандомизированных клинических испытаний (РКИ) [46; 16; 17].

В частности, в публикации 2016 года P. Edward et al., посвященной оценке экономического бремени спинальной мышечной атрофии, использована база данных военной системы здравоохранения министерства обороны Соединённых Штатов Америки (США) за десятилетний период с 2003 по 2012 гг. Данный реестр содержит в себе информацию о более 10 миллионах военнослужащих и членов их семей, в том числе включает информацию о более чем 2300 рождениях в неделю и отражает все административные и аптечные данные, полученные в результате посещений военных медицинских учреждений, а также любых посещений гражданской сети, расходы за которые оплачивает министерство обороны [61].

Современные подходы в области проведения широких эпидемиологических исследований предполагают использование валидированных компьютерных систем для проведения динамического наблюдения по выявлению и отслеживанию пациентов и ведения актуальных регистров. Наряду с общими принципами построения регистров для динамического наблюдения за пациентами, при создании каждой из таких систем необходим учет особенностей конкретной патологии и специфики поставленных задач. В целом клинические регистры признаны ключевым элементом информатизации здравоохранения, в то же время официальных регистров по ряду социально значимых и орфанных заболеваний (например, спинальной мышечной атрофии) не ведутся.

#### Методология расчётов, применяемых в Российской Федерации

Системный анализ множества параметров, определяющих относительную емкость трудозатрат, выделяемых на диагностику и лечение пациентов, позволил внедрить в Российской Федерации единый классификационный подход для оценки покрытия стоимости оказываемой медицинской помощи населению. Речь идёт о так называемых «клинико-статистических группах» (КСГ) — т.е. объединениях в группы клинических состояний, стереотипных в плане

проводимых лечебно-диагностических мероприятий. В то же время КСГ предполагает равнозначную среднюю ресурсоемкость (цена, состав затрат и перечень используемых ресурсов) [19]. В группу таких состояний, вошли те нозологии, требующие госпитализации в стационар, и для них был проведен расчет тарифов для оценки осложнений после медикаментозной коррекции.

Для того, чтобы сформировать КСГ, необходимо оценить следующие параметры: 1) Главные классификационные аспекты: а. Диагноз (код по МКБ 10); б. Хирургические вмешательства и (или) другая применяемая медицинская технология; 2) Дополнительные классификационные критерии: а. Возраст; б. Сопутствующие состояния или осложнения заболевания (код по МКБ 10); с. Пол; d. Продолжительность лечения; е. Оценка состояния больного по шкалам: Шкала оценки органной недостаточности у субъектов, находящихся на интенсивной терапии (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA), Шкала Реабилитационной Маршрутизации; f. Схема терапии; g. Продолжительность непрерывного проведения искусственной вентиляции легких.

Средневзвешенный весовой коэффициент затратноёмкости (СКЗ) рассчитывают по формуле:

$$СКЗ = \frac{\sum(KZ_i * Ч^{iсл})}{\sum Чсл}$$

где  $KZ_i$  - весовой коэффициент затратноёмкости подгруппы  $i$ ;  $Ч^{iсл}$  - количество случаев, пролеченных в подгруппе  $i$ ;  $Чсл$  - количество случаев в целом по группе.

Ориентировочное количество случаев высчитывают исходя из количества случаев за предыдущий год. Объем финансового обеспечения медицинской организации по КСГ или КПГ рассчитывают, как сумма стоимости всех случаев госпитализации в стационаре:

$$\Phi O_{мо} = \sum C C_{КСГ/КПГ}$$



где:  $\Phi O_{\text{мо}}$  - объем финансового обеспечения медицинской организации, рублей;  $CC_{\text{КСГ/КПГ}}$  - стоимость законченного случая госпитализации в стационарных условиях, рублей.

Из этого следует, что унифицированного подхода к оценке фармакоэкономических затрат в связи с развитием НР в РФ не создано. Методологии, которыми мы располагаем на данный момент, имеют ряд ограничений для использования: узкий круг нозологических форм, и применимы к тем состояниям, которые требуют госпитализации.

## 1.2. Существующие системы сбора информации по вопросам безопасности лекарственных средств

В соответствии с официальным определением, термин «фармаконадзор» — это наука и практическая деятельность, связанная с обнаружением, оценкой, изучением и предотвращением побочных реакций и других проблем, связанных с лекарственными средствами [6]. Задачей системы фармаконадзора (ФН) является выявить, проанализировать, изучить и предотвратить возникновение нежелательных реакций, связанных с использованием различных медикаментов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала программу по международному мониторингу лекарственной безопасности [24]. Данная программа позволяет предоставить данные о профилях безопасности лекарств, повысить качество обеспечения медицинской помощи на амбулаторном и на госпитальном этапе, а также позволяет развивать программы по охране общественного здоровья путем снижения рисков возникновения нежелательных реакций (НР) у пациентов.

Современная система ФН реализуется путем изучения сигналов о безопасности лекарственных средств из открытых зарубежных источников и отечественных баз данных, таких как, VigiBase (The World Health Organization's global database of individual case safety reports) и FAERS США (FDA Adverse Event Reporting System). В Российской Федерации лица, которым делегирована функция репортирования, обязаны сообщать данные о нежелательных реакциях в федеральный орган исполнительной власти, который за это ответственен —

Росздравнадзор [14]. Для оптимизации работы всех участников обращения лекарств на территории России была введена автоматизированная информационная система Росздравнадзора (АИС РЗН), которая на данный момент является официальной базой данных о нежелательных реакциях.

Данные существующих литературных обзоров позволяют отметить несколько видов систем фармаконадзора: централизованный, децентрализованный и смешанный.

#### 1.2.1. Централизованный тип организации мониторинга безопасности лекарственных средств

При централизованном типе организации мониторинга безопасности используются данные из централизованной базы данных о НР и контролируется процесс центральным органом, который обладает данными, собранными от всех членов национальной системы фармаконадзора, что участвовали в процессе сбора и анализа сигналов о безопасности ЛС [50]. В США используется такой способ организации системы фармаконадзора, где все функции регулирования в сфере оборота лекарственных средств находятся в руках Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). Эта организация является одним из главных административных подразделений Министерства здравоохранения и социальных служб США.

В основе работы централизованной системы фармаконадзора в США лежит программа MedWatch, позволяющая специалистам из области здравоохранения пациентам и другим заинтересованным лицам предоставлять в FDA информацию о безопасности ЛС, в том числе о развитии НР, терапевтической неэффективности, особенностях использования биологических препаратов, медицинских технологиях и медицинских изделиях. Для стандартизации процедуры формирования и предоставления актуальных сведений внедрена и успешно функционирует система заполнения онлайн отчётности на сайте центрального регуляторного органа ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) или загрузка, заполнение и последующая отправка оцифрованной версии отчётности

в MedWatch [34]. Заполненная отчетность представлена в трех формах: форма FDA 3500 — Форма уведомления о серьезной нежелательной реакции, данный документ предоставляют медицинские работники, потребители, пациенты, форма FDA 3500A — держатели регистрационных удостоверений (фармацевтические компании), Форма уведомления о побочных реакциях на лекарственные средства, заполняемая дистрибьюторами, импортерами лекарственных средств; форма FDA 3500B — специальная форма формы уведомления потребителей, содержащая руководство по ее заполнению. Такой разнообразный формат отчетности облегчает получение информации о событиях, ассоциированных с вопросами фармакобезопасности. Анализируя входящие сведения о побочных явлениях медикаментов, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США принимает решение о доступности ЛП на фармацевтическом рынке. Также с их стороны принимается о решение целесообразности внесения коррективов в инструкцию по медицинскому применению (ИМП), о приостановке оборота ЛП, косметических средств, медицинских изделий и пищевых продуктов. Весь объём данных по вопросам лекарственной безопасности своевременно пересматривается, обновляется на сайте FDA и находится в общественном доступе [80].

### 1.2.2. Децентрализованный тип системы фармаконадзора

Первоначальный сбор сведений о событиях, ассоциированных с вопросами лекарственной безопасности, от участников системы фармаконадзора с передачей данных в региональные центры с последующим информированием национального центра называется децентрализованным типом фармаконадзора [95]. В правовой сфере предусмотрено, что сбор информации по вопросам фармакобезопасности (на до- и пострегистрационных этапах) может осуществляться ответственным лицом по фармаконадзору (УЛФ) в лечебном учреждении с последующим внесением информации в национальную базу данных. Кроме того, в систему сбора, анализа и репортирования спонтанных сообщений включены региональные центры фармаконадзора. Такие особенности

законодательной базы в сфере обращения лекарственных препаратов стимулирует репортирование о случаях развития нежелательных реакций лекарственных средств.

### 1.2.3. Смешанный тип системы фармаконадзора

В РФ за мониторинг в области оборота лекарственных средств ответственность лежит, как и в США, на центральном регуляторе — Росздравнадзоре.

В то же время, в РФ организован смешанный тип организации системы фармаконадзора, т.е. сбор сведений осуществляется двумя способами - централизованно и децентрализованно, что, скорее всего, влияет на объём и качество сообщений, передаваемых в АИС РЗН. Росздравнадзор включает в себя центральный аппарат, 78 территориальных органов Российской Федерации и 3 подведомственных Федеральных государственных бюджетных учреждения [22]. Помимо федеральных центров фармаконадзора также работают региональные центры, осуществляющие мониторинг лекарственной безопасности. Витиеватость организационной структуры заключается в том, что значительное количество нормативной документации, в совокупности, препятствует оперативной передаче сведений для быстрого реагирования на сигналы безопасности относительно различных ЛС, а также затрудняет взаимодействие между исполнителями системы фармаконадзора. В том случае если количество сообщений мало, возникает необходимость в более пристальном наблюдении за пациентами, получающими те или иные ЛС. На основании вышесказанного, можно сделать вывод о том, насколько возрастает ответственность лица по вопросам ФН – уполномоченного лица по фармаконадзору организации [13].

Поступление данных о нежелательных явлениях, связанных с ЛС, от субъектов обращения лекарственных средств в Росздравнадзор регламентировано приказом от 15.02.2017 № 1071. В соответствии с нормативной базой, все звенья системы фармаконадзора обязаны репортировать центральному регулятору о случаях серьёзных НР (включая летальный исход и возможную угрозу жизни пациента), случаям инфекционных заболеваний,

передающихся через лекарственные средства, недостаточной эффективности лекарственных средств, случаях злоупотребления лекарственными средствами. Такая информация поступает в Росздравнадзор через АИС РЗН или по электронной почте.

Основополагающими методами улучшения качества поступающей информации и повышения активности репортирования о нежелательных реакциях лекарственных средств является использование с 1 сентября 2019 г. обновленной национальной базы данных нежелательных реакций, созданной по образцу и подобию международного формата сообщений ICH E2B (R3), а также адаптация АИС РЗН для использования на мобильных устройствах [35]. Кодирование НР в АИС РЗН с апреля 2019 года происходит посредством классификатора MedDRA версия 23.0.

### 1.3. Клинико-фармакологическая характеристика

НПВП можно систематизировать по химической структуре, отражающей неоднородность молекулярного строения (таблица 1)

**Таблица 1** — Классификация НПВС по химической структуре [31].

Химическая группа	Представители
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота, натрия салицилат
Производные сульфанилидов	Нимесулид, целекоксиб
Производные антраниловой кислоты	Ме-, флу-, мекло-, толфенамовая кислота
Производные фенилпропионовой кислоты	Напроксен, кетопрофен, ибупрофен,
Производные пиразолона	Клофезон, азапропазон, фенилбутазон
Оксикамы, еноловые кислоты	Мелоксикам, лорноксикам, пироксикам,

## Продолжение таблицы 1

Производные фенилуксусной кислоты	Фенклофенак, диклофенак, алклофенак
Производные индолуксусной кислоты	Этодолак, сулиндак, индометацин, кеторолак

*Примечание:* НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Основным механизмом действия НПВС является ингибирование изофермента циклооксигеназы (ЦОГ), ввиду чего именно селективность в отношении конкретного варианта данного изофермента и лежит в основе клинической практике [70]. В литературе описано два вида данного изофермента — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первый вариант — ЦОГ-1 действует на формирование простагландинов, ответственных за воспалительную реакцию, образующихся при каскаде арахидоновой кислоты. Простагландины — это гормоноподобные вещества, которые влияют на регуляцию артериального давления, сокращение матки, целостность слизистой оболочки и гемостатическую систему. Второй вариант изофермента — ЦОГ-2 продуцируется тканевыми факторами (например, цитокинами), которые в норме отсутствуют и вырабатываются в присутствии воспаления. Классификация НПВС по селективности ингибирования ЦОГ представлена в таблице 2 [9].

**Таблица 2** — Классификация НПВС по селективности в отношении ингибирования ЦОГ

Ингибиторы ЦОГ	Лекарственные препараты
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота; Индометацин; Кетопрофен; Пироксикам; Фенилбутазон

## Продолжение таблицы 2

Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак; Ибупрофен; Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак; Мелоксикам; Нимесулид
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб

*Примечание:* НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ЦОГ1 — циклооксигеназа 1, ЦОГ 2 — циклооксигеназа 2

Как правило, подавляющее большинство НПВС являются слабыми органическими кислотами и поэтому всасываются в кислой среде желудка. В таблице 3 представлены фармакокинетические характеристики наиболее популярных НПВС в РФ.

**Таблица 3** — Фармакокинетические параметры некоторых НПВС [49]

Лекарственный препарат	Период полувыведения, ч	Связывание с белками плазмы, %	Объём распределения, л/кг	Метаболизм	Выведение
Ацетилсалициловая кислота	0,2	80	0.1–0.35	Гидролиз в ЖКТ, крови, печени до салицилатов	Выделяется почками и выводится с мочой в виде салициловой кислоты и метаболитов
Диклофенак	1-2	99	0.13	В печени, причём около 50 % при первом прохождении	Выделяется почками и ЖКТ, выводится с мочой и калом
Ибупрофен	2	99	0.12	В печеночно-билиарной системе	Выделяется почками и выводится с мочой

## Продолжение таблицы 3

Индометацин	6-12	90	1.0	В печеночно билиарной системе	Выделяется почками и выводится с мочой, 10–20 % в неизменном виде
Кетопрофен	1-35	94	0.1	В печеночно билиарной системе	Выделяется почками и выводится с мочой 80 %, возможна энтерогепатическая циркуляция
Кеторолак	2-8	99	-	В печеночно билиарной системе	С мочой
Мелоксикам	22	99	-	В печени при участии цитохрома P450	С мочой и калом
Напроксен	12-15	99	0.1–0.35	В печени	С мочой
Нимесулид	2-3	99	0.19–0.35	В печени, есть активный метаболит – гидроксинимесулид	С мочой
Пироксикам	35-45	99	0.12	В печени	С мочой и калом
Целекоксиб	11	97	400	В печени при участии цитохрома P450	С мочой

*Примечание:* НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Большинство НПВС имеют небольшой объем распределения и период полувыведения, но продолжительность действия не обязательно зависит от этих параметров, поскольку ключевое значение имеет способность проникать и накапливаться в месте воспаления. Более короткий период полураспада снижает риск осложнений, связанных с приемом препарата [38].

#### 1.4. Основные показания к назначению НПВС, применяемых в РФ

Уникальность НПВС как класса указанных лекарственных средств обусловлена тем фактом, что терапевтический эффект от применения данной группы ЛС является сочетанным и может проявляться противовоспалительным, жаропонижающим, противовоспалительным и, для некоторых представителей, антитромботическим эффектами.



Выбор ЛС зависит от конкретной клинической ситуации и зависит от множества факторов, таких как генез клинического проявления состояния пациента (лихорадка, жар, болевой синдром и пр.), особенности отдельно взятого пациента и наличие сопутствующей лекарственной терапии.

Одним из самых частым показаний к применению НПВС является лихорадка различного генеза. Такой симптом чаще встречается и требует терапии у детей в силу того, что они больше подвержены инфекционным заболеваниям. Лучшее решение для лечения лихорадки у детей — назначение НПВС, при этом лекарственное средство должно соответствовать определенным требованиям, предъявляемым к безрецептурным препаратам: оно должно быть эффективным, плавно снижать температуру и быть сладким на вкус [29]. У детей оправдано применение парацетамола и нурофена в возрастной дозировке. Они полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендованы ВОЗ и национальными программами для широкого использования в педиатрической практике. В то же время, не рекомендуют применение ацетилсалициловой кислоты при лихорадке вирусной этиологии у детей до 15 лет, так как существует высокий риск развития синдрома Рея — токсической энцефалопатии с преимущественным поражением печени [4].

Второй большой группой показаний к назначению НПВС является болевой синдром. Международная ассоциация по изучению боли приводит список распределения 530 болевых синдромов независимо от происхождения: генерализованный болевой синдром – 36, боль в шее и голове – 66, боль в руках – 35, боль в грудном и шейном отделах позвоночника – 154, боль в пояснице, крестце и копчике – 136, боли в туловище — 85, боли в ногах — 18 [7].

Следующая группа нозологий, в которой применяют НПВС это поражения суставов – артриты и остеоартриты. Поскольку, в патогенезе этих болезней лежит воспалительный процесс. В терапии данных заболеваний НПВС не являются единственными, а используют в комбинации с другими лекарственными средствами.

Еще одним частым показанием к назначению НПВС в РФ является подагра – заболевание с хроническим течением, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц со сниженной гиперурикемией.

Согласно национальным рекомендациям, НПВС также применяют в контексте симптоматической негормональной терапии миомы матки. В ряде исследований показана эффективность НПВС в снижении обильности менструаций. Также отмечен положительный эффект ЛП этой группы при болевом синдроме, связанном с дегенеративными нарушениями в миоматозных узлах. Следует учесть, что длительность использования данных групп ЛП ограничена, а при завершении их приема симптомы возобновляются [47].

#### 1.5. Описание проблем безопасности НПВС

Учитывая факт безрецептурного, а иногда и необоснованного назначения медикаментов класса НПВС, развитие нежелательных реакций является острой проблемой, равно как и мониторинг событий, ассоциированных с вопросами лекарственной безопасности пациентов. Низкая настороженность населения и медицинских работников в плане развития тяжелых НР, в конечном итоге, приводит к бесконтрольному приему населением данной группы ЛС. Развитие ряда НР может быть ассоциировано со среднетяжелым и тяжелым течением, в этом случае первичное назначение представителей группы НПВС может спровоцировать каскад из медикаментозного лечения, для купирования развившейся НР. Ненадлежащее постмаркетинговое наблюдение за вопросами, ассоциированными с безопасностью применения НПВС (в том числе ввиду отсутствия рецептурного мониторинга) приводит к некорректному выявлению и ненадлежащей профилактике развития НР [11]. Большинство пациентов, принимающих терапевтические дозы НПВС в течение короткого промежутка времени, обычно переносят их удовлетворительно, однако, в случае длительного лечения и при наличии у пациента сопутствующей патологии и отягощающих факторов (например, старший и/или пожилой возраст, нарушение

функции печени, почек, декомпенсация сопутствующей патологии и пр.) риск возникновения НР может значительно повышаться.

#### 1.5.1. Обзор безопасности НПВС по данным клинических исследований

##### Гастротоксичность НПВС

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при применении НПВС являются одной из наиболее широко освещенных в литературных источниках. Данные НР характеризуются различными клиническими проявлениями, самыми частыми из которых являются диспепсия, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация язвы и нарушение проходимости.

Диспепсия является наиболее часто встречающимся проявлением НР, которая возникает примерно у 15-20% пациентов. Язвенное поражение желудка, по данным литературных источников, зафиксировано порядка у 5-8% пациентов, язвенное поражение двенадцатиперстной кишки у 3-5%. Серьезные нежелательные реакции, такие как кровотечение, перфорация язвы, острое нарушение проходимости ЖКТ отмечают у 1-1,5% пациентов. Следует отметить, что у лиц, применявших НПВС, обширные желудочно-кишечные кровотечения и перфорация желудка случались в пять раз чаще, чем у пациентов, не принимавших лекарственных средства данной группы. Данное утверждение подтверждается данными, полученными в ходе двойного слепого рандомизированного исследования CONDOR [1] с участием 4484 пациентов. 2238 субъектов клинического исследования получали в качестве фармакотерапии ингибитор ЦОГ-2 — целекоксиб, 2246 получали диклофенак в комбинации с омепразолом. Было установлено, что риск развития клинических исходов с осложнениями со стороны ЖКТ ниже у пациентов, получавших селективный ингибитор ЦОГ-2. По результатам исследования 114 (6%) пациентов, принимавших целекоксиб, прекратили лечение раньше из-за развития НР со стороны ЖКТ ( $p = 0,00006$ ), по сравнению со 167 (8%), принимавших диклофенак в комбинации с омепразолом. Более низкий уровень гастротоксичности целекоксиба в сравнении с традиционными неселективными

НПВС также подтверждает долгосрочное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование CONCERN [66]. Исследование проводили в 386 исследовательских центрах на территории США и Канады с участием 8059 субъектов. Критериями включения в исследование были следующие условия: возраст старше 18 лет, установленный диагноз остеоартрита (ОА) или ревматоидного артрита (РА). Пациенты получали целекоксиб по 400 мг 2 раза в сутки и ибупрофен по 800 мг 3 раза в сутки ( $n = 1985$ ); пациенты в группе сравнения получали диклофенак по 75 мг 2 раза в сутки ( $n = 1996$ ). Процедурами протокола клинического исследования также было допустимо одновременное использование аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ( $\leq 325$  мг / сут). По результатам исследования приём целекоксиба был ассоциирован с меньшей частотой возникновения язвенных осложнений. Частота развития изолированных язв верхних отделов ЖКТ в группе целекоксиба по сравнению с группой сравнения составила 0,76% против 1,45% ( $p = 0,09$ ) и 2,08% против 3,54% ( $p = 0,02$ ), соответственно, а в комбинации с аспирином — 2,01% против 2,12% ( $p = 0,92$ ) и 4,70% против 6,00% ( $p = 0,49$ ).

Небольшим уровнем гастротоксичности обладают также селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как мелоксикам. В исследовании MELLISA [72] применение мелоксикама было ассоциировано с меньшим количеством НР со стороны ЖКТ (13%) по сравнению с диклофенаком (19%;  $p < 0,001$ ). Приём мелоксиками ассоциирован с более редкими проявлениями диспепсии ( $p < 0,001$ ), болей в животе ( $p < 0,001$ ) и диареей ( $p < 0,001$ ). Суммарно число НР, вызвавших исключение из исследования, было меньше в группе пациентов, получавших мелоксикам — 254 пациента (5,48%), по сравнению с 373-мя субъектами исследования (7,96%), принимавших диклофенак ( $p < 0,001$ ).

Еще один систематический обзор Schoenfeld et al. (2012) [83] также показал относительно лучшую безопасность мелоксикама относительно потенциального риска развития НР со стороны ЖКТ. По результатам анализа 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ) в группах терапии с применением мелоксикама, возникало меньше НР со стороны ЖКТ по

сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ (отношение шансов [ОШ]= 0,64; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,59-0,69), реже возникала диспепсия (ОШ = 0,73; 95% ДИ, 0,64-0,84), возникало меньшее количество перфораций, язв и кровотечений (ОШ = 0,52; 95% ДИ, 0,28-0,96); пациенты реже прекращали прием НПВС из-за неблагоприятных событий со стороны ЖКТ (ОШ = 0,59; 95% ДИ 0,52-0,67) по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ.

Таким образом, наиболее благоприятным профилем безопасности относительно ЖКТ обладают селективные ингибиторы ЦОГ-2 из группы коксибов, такие как целекоксиб, а также относительно селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как мелоксикам.

### Кардиотоксичность НПВС

Механизмы развития сердечно — сосудистых событий (ССС), вызванных применением представителей группы НПВС, напрямую обусловлен их фармацевтическим действием. Высвобождение арахидоновой кислоты (входящий в состав фосфолипидов мембран всех клеток) в результате гидролиза мембранных фосфолипидов происходит при активации фермента фосфолипазы А<sub>2</sub>, который находится прежде всего в соединительной ткани. Активация фосфолипазы А<sub>2</sub> — универсальная реакция клеток соединительной ткани (тучные клетки, фибробласты, макрофаги, эндотелиоциты и др.) и лейкоцитов на повреждение. Арахидоновая кислота, претерпевая ферментативные реакции, превращается в простаноиды (простагландин ПГЕ<sub>2</sub>, ПГД<sub>2</sub>, тромбоксан А<sub>2</sub> и простациклин ПЦІ<sub>2</sub>). Основными ферментами в данных ферментативных реакциях являются ЦОГ-1 и ЦОГ-2. НПВС, ингибируя ЦОГ-2, нарушает синтез простациклина (ПЦІ<sub>2</sub>), преобладающего продукта деятельности циклооксигеназы эндотелия, который ингибирует агрегацию тромбоцитов. Таким образом, нарушая синтез ПЦІ<sub>2</sub>, возрастает агрегация тромбоцитов [45].

Особое внимание к проявлениям кардиотоксичности НПВС появилось после появления в широком доступе селективных ингибиторов ЦОГ-2, основной целью которых являлось снижение гастротоксичности неселективных ингибиторов ЦОГ. Для подтверждения данного предположения в 2000 году было

инициировано клиническое исследование VIGOR. Была показана связь между применением селективных ингибиторов ЦОГ-2 и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: у 8076 субъектов исследования, получавших рофекоксиб или напроксен пятикратно повысилась частота инфаркта миокарда (ИМ). Данная информация была расценена как сигнальная и профиль безопасности рофекоксиба был экстренно пересмотрен. На основании полученных сведений в сентябре 2004 г. компания Merck отозвала рофекоксиб с фармацевтического рынка [12].

При применении и других селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба, эторикоксиба) риск сердечно-сосудистых событий так же значительно увеличивается [58]. Метаанализ Р.М. Kearney et al. (2006) показал наличие умеренного повышения риска сосудистых событий у селективных ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении с плацебо [32]. Применение селективного ингибитора ЦОГ-2 было связано с относительным увеличением (на 42%) частоты серьезных сосудистых событий, таких как ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть (1,2% / год против 0,9% / год; ОШ = 1,42, 95% ДИ от 1,13 до 1,78;  $p = 0,003$ ), причем преимущественно за счет повышенного риска ИМ (0,6% / год против 0,3% / год; ОШ = 1,86, 95% ДИ 1,33-2,59;  $p = 0,0003$ ). Однако, при сравнении частоты серьезных сосудистых событий отмечается отсутствие существенных отличий между применяем селективного ингибитора ЦОГ-2 и неселективными НПВС (1,0% / год против 0,9% / год; ОШ = 1,16, 95% ДИ 0,97-1,38;  $p = 0,1$ ).

По данным систематического обзора Patricia McGettigan et al. (2011) [59] с общим числом проанализированных 184 946 сердечно-сосудистых событий (ССС), самые высокие общие риски наблюдали для рофекоксиба — 1,45 (95% ДИ 1,33-1,59) и диклофенака — 1,40 (95% ДИ 1,27-1,55), а наименьшие — для ибупрофена, 1,18 (95% ДИ 1,11-1,25) и напроксена, 1,09 (95% ДИ 1,02-1,16). В свою очередь, при сравнении высоких и низких доз этих ЛС отмечено, что риск при использовании низких доз рофекоксиба, 1,37 (95% ДИ 1,20-1,57), целекоксиба, 1,26 (95% ДИ 1,09-1,47), и диклофенака, 1,22 (95% ДИ 1,12-1,33) оставался повышенным, и повышался при более высоких дозировках. Менее

изученные лекарственные препараты — эторикокиб 2,05 (95% ДИ 1,45-2,88), этодолак 1,55 (95% ДИ 1,28-1,87) и индометацин 1,30 (95% ДИ 1,19-1,41) — имели самые высокие риски развития ССС.

Еще одно исследование, посвященное кардиотоксичности было проведено Steven E. Nissen et al. (2016) [82]. Было показано, что в умеренных дозах целекоксиб не уступал ибупрофену или напроксену в отношении сердечно-сосудистой безопасности. В это исследование вошло 24 081 пациента в 926 центрах 13 стран: 8072 из них получали целекоксиб (средняя суточная доза,  $209 \pm 37$  мг), 7969 пациентов — напроксен ( $852 \pm 103$  мг) и 8040 пациентов — ибупрофен ( $2045 \pm 246$  мг). Отношение рисков возникновения смерти от сердечно-сосудистых причин (включая инсульт, ИМ) у целекоксиба по сравнению с напроксеном составило 0,97 (95% ДИ 0,83-1,12;  $p = 0,64$ ), а отношение рисков для целекоксиба по сравнению с ибупрофеном - 0,87 (95% ДИ 0,75-1,01;  $p = 0,06$ ).

В исследовании Andrea Arfè et al. (2016) [60] показано, что использование любого НПВС в предшествующие 14 дней достоверно увеличивает риск госпитализации в связи с ССС на 19% (ОШ =1,19; 95% ДИ от 1,17 до 1,22), причем риск увеличивался при приеме семи неселективных ингибиторов ЦОГ-2 диклофенака, ибупрофена, индометацина, кеторолака, напроксена, нимесулида и пироксикама и двух ингибиторов ЦОГ-2 (эторикокиб и рофекоксиб). Особенно сильно риск сердечной недостаточности увеличивался при применении диклофенака, эторикоксиба, индометацина и пироксикама в очень высоких дозах ( $\geq 2$  установленных эквивалента суточных доз), а в случае индометацина и эторикоксиба использование даже средних доз (0,9-1,2 эквивалента определенной суточной дозы) были связаны с повышенным риском госпитализации.

Исходя из вышеперечисленного, можно заключить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют более высокий риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в сравнении с неселективными НПВС. Особенно важно обратить внимание касательно повышения уровня риска ИМ

среди группы неселективных НПВС. Наивысшим риском обладал кеторолак, далее в порядке убывания риска отмечены индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб (в настоящее время не применяется), диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен. Применение данных средств у пациентов требует повышенного внимания в связи с данными возможными рисками кардиотоксичности.



## Нефротоксичность НПВС

Еще одним важным аспектом при оценке профиля безопасности НПВС является их потенциальная нефротоксичность. Механизм нефротоксичности НПВС обусловлен блокадой ЦОГ с последующим нарушением синтеза простагландинов (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , PGI<sub>2</sub>) и тромбоксан А<sub>2</sub>, которые также синтезируются в почках и являются важными элементами для нормального их функционирования [71]. Применение НПВС может связано с поражением почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности (ОПН), прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации при хронической болезни почек (ХБП), электролитными нарушениями и гиперволемией [62].

В систематическом обзоре Ungprasert et al. (2015) [87] было отмечено статистически значимое повышение риска острой и хронической почечной недостаточности среди большинства включенных в исследование традиционных НПВС — индометацин, пироксикам, ибупрофен, напроксен, сулиндак, диклофенак, мелоксикам, рофекоксиб и целекоксиб. Риск ОПН может быть снижен — в исследовании Lafrance et al. (2008) [74] отмечено, что риск событий, ассоциированных с нефротоксичностью, возрастал с уменьшением селективности НПВС: рофекоксиб (0,95; 0,64, 1,42), целекоксиб (0,96; 0,63, 1,47), мелоксикам (1,13; 0,63, 2,05), этодолак (1,31; 1,08, 1,59), диклофенак (1,11; 0,84, 1,48), пироксикам (1,53; 1,05, 2,23), салсалат (1,51; 1,22, 1,87), сулиндак (1,61; 1,12, 2,30), ибупрофен (2,25, 2,04, 2,49), напроксен ( 1,72; 1,52, 1,95), высокие дозы аспирина (3,64; 2,46, 5,37), индометацин (1,94; 1,56, 2,42), кетеролак (2,07; 1,78, 2,41).

В исследовании Kaewput et al. (2008) [73] группа ингибиторов ЦОГ-2 показала большее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чем контрольная группа через 3 и 6 месяцев наблюдения ( $-8,27 \pm 9,75$  против  $-1,64 \pm 6,05$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p = 0,001$  и  $-12,36 \pm 6,48$  против  $-4,31 \pm 5,11$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p = 0,001$ , соответственно). Так же через 1 и 2 года наблюдения после того, как субъекты прекратили прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 ( $-6,84 \pm 10,34$  против  $-1,61 \pm 8,93$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p = 0,004$  и  $-10,26 \pm 10,19$  против  $-5,12$

$\pm 8,61$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p = 0,005$  соответственно). Кроме того, в группе ингибитора ЦОГ-2 было статистически значимо повышался уровень калия в сыворотке во время периода наблюдения, чем в контрольной группе.

Таким образом, следует обратить пристальное внимание на риски возникновения нефротоксичности при применении НПВС, особенно в группах риска возникновения и ухудшения почечной недостаточности (пожилые пациенты, пациенты с множественной сопутствующей патологией).

#### 1.5.2. Обзор безопасности НПВС по данным утвержденных инструкций по применению на территории РФ

В 2018 году группой экспертов (главным образом, врачами ревматологами) были разработаны и внедрены в рутинную медицинскую практику клинические рекомендации по применению НПВС. Рекомендации учитывали алгоритмы персонализированного назначения этих медикаментов с учетом наличия факторов риска развития НР. В основу формирования указанных рекомендаций были заложены принципы доказательной медицины, учитывающие уровни доказательности (1-5), источниками которой служили рандомизированные клинические исследования (РКИ), «case control study» (исследования «случай-контроль»), когортные исследования, крыпные популяционные исследования [25].

Таким образом, при составлении клинических рекомендаций не учитывался широкий пласт данных постмаркетинговых исследований, исследований IV фазы, равно, как и национальный регистр НР АИС РЗН.

Существующие референтные источники информации о НПВС, утвержденные на территории РФ, главным образом, представлены утверждёнными инструкциями по медицинскому применению. Сводная таблица по вопросам безопасности, ассоциированными с применением основных представителей НПВС представлена в таблице 4.

**Таблица 4** — Сводная таблица по вопросам безопасности, ассоциированными с применением основных представителей НПВС

Категории частоты на основании данных пострегистрационного применения	Основные представители группы НПВС					
	Парацетамол	Метамизол натрия	АСК	Ибупрофен	Кеторолак	Нимесулид
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко: тромбоцитопения	Редко: лейкопения Очень редко: агранулоцитоз Частота неизвестна: апластическая анемия	Нечасто: геморрагический синдром, увеличение времени свёртываемости и	Очень редко: нарушения свёртывания (анемия, лейкопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз)	Редко: кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение, анемия, эозинофилия, лейкопения	Редко: анемия, эозинофилия Очень редко: тромбоцитопения, панцитопения, пурпура
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко: анафилаксия, кожные реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь, ангионевротический отёк, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	Редко: анафилактические и анафилактоидные реакции	Часто: кожная сыпь, Очень редко: бронхоспазм, отёк Квинке	Нечасто: реакции гиперчувствительности – неспецифические аллергические реакции и анафилактические реакции, реакции со стороны дыхательных путей (бронхиальная астма, бронхоспазм, одышка, диспноэ), кожные реакции (зуд, крапивница, пурпура, отёк Квинке, дерматозы и пр.) Очень редко: тяжелые реакции гиперчувствительности, в т.ч. отёк лица, языка и гортани, одышка, тахикардия.	Редко: анафилактические реакции, анафилактоидные реакции	Редко: гиперчувствительность, Очень редко: анафилаксия

## Продолжение таблицы 4

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко: бронхоспазм	-	-	Частота неизвестна: бронхиальная астма, бронхоспазм, одышка	Редко: бронхоспазм, одышка, ринит, отёк гортани	Нечасто: диспноэ, Очень редко: бронхоспазм
Нарушения со стороны печёчно билиарной системы	Очень редко: печёчная дисфункция	-	Очень редко: повышение активности печеночных трансаминаз	Очень редко: печёчная дисфункция, гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз	Часто: гастралгия, диарея, Редко: тошнота, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ и/или кровотечение, холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит	Часто: повышение активности «печеночных» ферментов, Очень редко: гепатит, холестаза
Нарушения со стороны сердца	-	Частота неизвестна	-	Частота неизвестна: сердечная недостаточность, при длительном применении риск тромботических осложнений	Редко: отёк лёгких Частота неизвестна: брадикардия, сердечная недостаточность, боль в грудной клетке	Нечасто: артериальная гипертензия, Редко: тахикардия, Лабильность артериального давления, «приливы крови к лицу»
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей	-	Нечасто: фиксированная лекарственная сыпь Редко: кожная сыпь Очень редко: синдром Стивенса Джонсона, синдром Лайелла	-	-	Нечасто: кожная сыпь (включая макулопапулезную), пурпура; Редко: дерматит, крапивница, синдром Стивенса Джонсона, синдром Лаелла	Нечасто: зуд, сыпь, усиленное потоотделение, Редко: эритема, дерматит, Очень редко: крапивница, ангионевротический отёк, отёк лица, мультиформная эритема, синдром Стивенса Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

## Продолжение таблицы 4

Нарушения со стороны сосудов	-	Нечасто: изолированные транзиторные гипотонические реакции	-	Частота неизвестна: периферические отёки, повышение артериального давления	Нечасто: повышение артериального давления, Редко: обморок, Частота неизвестна: «приливы» крови, снижение артериального давления	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	Нечасто: окрашивание мочи в красный цвет Очень редко: острая почечная недостаточность	-	Очень редко: острая печеночная недостаточность, нефритический синдром, нефротический синдром, папиллярный некроз, интерстициальный нефрит	Редко: острая почечная недостаточность, гемалитико-уретический синдром, частое мочеиспускание, повышение или снижение суточного диуреза, нефрит, отёки почечного генеза	Редко: дизурия, гематурия, задержка мочеиспускания Очень редко: почечная недостаточность, олигурия, интерстициальный нефрит
Нарушения со стороны ЖКТ	-	-	Часто: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, снижение аппетита Редко: диарея, ЖК-кровотечения	Нечасто: боль в животе, тошнота, диспепсия Редко: диарея, метеоризм, запор, рвота Очень редко: пептическая язва, перфорация или ЖК-кровотечение Частота неизвестна: обострение колита и болезни Крона	-	Часто: диарея, тошнота, рвота, Нечасто: запор, метеоризм, гастрит Очень редко: боли в животе, диспепсия, стоматит, ЖК – кровотечение, язва и перфорация язвы двенадцатиперстной кишки и/или желудка
Нарушения со стороны нервной системы	-	-	Нечасто: головная боль, в отдельных случаях: снижение остроты слуха, звон в ушах	Нечасто: головная боль Очень редко: асептический менингит	Часто: головная боль, головокружение, сонливость Редко: асептический менингит	Редко: тревожность, страх, нервозность, «кошмарные» сновидения Нечасто: головокружения

## Продолжение таблицы 4

Лабораторные и инструментальные данные	-	-	-	Частота не указана: снижение гемоглобина и гематокрита, увеличение времени кровотечения, снижение уровня глюкозы крови, уменьшение клиренса креатинина	-	-
Общие расстройства и реакции в месте введения	-	-	-	-	Часто: отёки (лица, голеней, повышение массы тела) Нечасто: повышение потоотделения Редко: отёк языка, лихорадка Частота неизвестна: гематома, бледность, кровотечение из послеоперационной раны	Нечасто: отёчный синдром, астения, Очень редко: гипотермия
Нарушения метаболизма и питания	-	-	-	-	-	Редко: гипергликемия

*Примечания: НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АСК – ацетилсалициловая кислота*

*Для оценки частоты нежелательных реакций использованы следующие критерии: «очень часто» ( $\geq 1/10$ ), «часто» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), «нечасто» ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), «редко» ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), «очень редко» ( $< 1/10\ 000$ ), «частота неизвестна» (по имеющимся данным оценить невозможно).*

Как отражено в таблице 4, спектр поражений системно-органных классов несколько варьирует. В частности, для большинства НВПС не описаны поражения со стороны метаболизма и питания, ровно, как и для НР, ассоциированных с лабораторными и инструментальными поражениями. Кроме того, для большинства системно-органных классов частота НР описана как

«редко» либо «очень редко». НР с частотой возникновения «часто» описана для АСК, ибупрофена и кеторолака для расстройств со стороны ЖКТ, а также при нарушениях со стороны печеночно- биллиарной системы. Только для АСК есть упоминание о частом развитии НР со стороны кожи и подкожных структур.

Таким образом, настоящее исследование рассматривает определенный объём данных (в том числе данные RDW), который существенно меняет представление о безопасности НПВС.

## 1.6. Потребление лекарственных средств

### 1.6.1. Исследования потребления лекарственных средств

В мировой практике проведения фармакоэпидемиологических исследований по вопросам потребления ЛС применяют два метода — обзор применения лекарственных средств (Drug Utilization Review, DUR) и программу оценки использования лекарств (Drug Utilization Evaluation, DUE).

Исследования, посвященные изучению потребления ЛС (Drug Utilization Research / DUR) — это комплексная оценка изучения продаж, распределения, назначения и использования ЛС в обществе. В исследованиях, посвященных данной тематике особое внимание уделяется вопросам выгоды для системы здравоохранения и социально-экономическим потерям. Основной целью DUR является содействие рациональному использованию лекарств, то есть обеспечение пациентов медикаментами с клинически необходимыми дозировками для удовлетворения их индивидуальных потребностей на достаточный срок и с минимальными затратами для себя и общества [57]. Применение данного метода позволяет охарактеризовать применяемую фармакотерапию в точки зрения ее рациональности, а также характера потребления в разрезе конкретного региона, области и т.д. Для координации процедур и методической помощи по организации и мониторингованию подобных исследований в европейских странах создана Рабочая группа по анализу потребления лекарственных средств (European Drug Utilization Research Group/EuroDURG) [89]. Рабочей группой разработаны эффективные механизмы для оценки структуры, рациональности и эффективности фармакотерапии, таким образом DUR характеризуется

количественными и качественными характеристиками. Оценка структуры потребления, позволяет сделать заключение относительно объёмов и характеристик применения медикаментов в разрезе заданного временного интервала, а также оценить те или иные динамики при проведении проспективных исследований. Рациональное применение ЛС должна оцениваться путем проведения независимой экспертизы, которая направлена на сравнение реального потребления медикаментов с положениями, отражёнными в национальных руководствах и рекомендациях. Системный анализ информации, посвященный рациональному применению ЛС также позволит определить те или иные факторы, влияющие на характер потребления (социально-демографические характеристики, терапевтические свойства, ценовая доступность для конкретного региона и пр.), а также установить факт терапевтической эффективности, или же наоборот, неэффективности и установить факторы оказывающие влияние на развитие НР.

Исследования оценки использования лекарств (Drug Utilization Evaluation, DUE) представляет собой проспективный проект анализа качества лечения, направленный на повышение эффективности использования фармакотерапии, включающий разработку и реализацию протокола повышения качества применения ресурсов здравоохранения.

#### 1.6.2. Методология оценки потребления лекарственных средств

Оценка потребления ЛС позволяет решить ряд поставленных задач, а именно — определить масштабы использования ЛС на территории конкретного региона, города, стационара и т.д., определить масштабы применения конкретного класса медикаментов, корректность применения ЛС в соответствии с национальными стандартами. Исследования, соответствующие по дизайну DUE, позволяет оценить эффективность от внесения новых позиций в национальные стандарты или изъятия существующих, показывает ли ЛС прогнозируемую эффективность, каков эффект применения данного ЛС для бюджета системы здравоохранения, каковы масштабы использования воспроизведённых ЛС (генериков). Также исследования таких типов позволяют



определить влияние различных политических инициатив, таких как, интеграция референтного ценообразования, субсидирование стоимости медикаментов, пересмотр процедуры повторного получения лекарственного средства по рецепту, изменение подхода к требованиям к категории медработников, имеющим право выписывать рецепты и пр.

Описанные методики можно описывать как на макроуровне (город, область регион), так и на микроуровне (медицинская организация, больница, госпиталь, амбулатория, аптека). Для проведения всех типов анализа рекомендована к использованию универсальная единица измерения потребления ЛС. Для стандартизации подходов к проведению исследований по вопросам DUR/DUE с применением ABC- и VEN — анализов в 1975 г. Норвежским медицинским управлением была разработана концепция DDD (Defined Daily Dose), которая является стандартизированной единицей измерения потребления лекарственных средств [88]. DDD — средняя суточная поддерживающая доза лекарства при использовании его по основному показанию у взрослых [84]. Следует особенно подчеркнуть, что DDD не аналогична рекомендуемой суточной дозе, которая может варьировать в зависимости от ряда факторов (массы тела пациента, национальных рекомендаций, наличие сопутствующей патологии экскреторных органов и пр.).

Данные о потреблении ЛС для конкретного региона обычно представляют как DDD/1000 жителей/сутки или DDD/жителей/год. Первый подход дает представление о доле населения, получающего такое лечение. Потребление лекарств в DDD/население/год для краткосрочных лекарств, таких как антибиотики. Показатель DDD также удобен для визуализации данных о доле пациентов, которые получают лечение тем или иным ЛС в условиях стационарного наблюдения. Этот показатель может быть дифференцирован на три уровня в рамках расчета по конкретной медицинской организации:

DDDs — данные по конкретному учреждению, измеряемый в граммах;

DDDh — данные с учетом 100 койко-день или 1000 посещений (амбулаторно).

Методология DDD имеет ряд ограничений — DDD нельзя определить для ряда комбинированных ЛС, а также нельзя определить для ряда лекарственных форм (кремы, мази, трансдермальные пластыри, глазные капли и пр.). Необходимо также отметить, что не существует DDD для таких лекарственных препаратов как сыворотки, вакцины, противоопухолевых средства, общих и местных анестетиков. Невозможно данные расчеты применять у пациентов с нарушением органов элиминации и в педиатрии.

### 1.7. Моделирование

Затраты на НР необходимо учитывать комплексно, т.е. суммировать ряд показателей, ассоциированных с НР. Для этого может быть использован ряд фармакоэкономических методологических подходов.

При моделировании маршрутов пациентов в широкой практике применяют две методологии — это применение модели «дерево решений» и «Марковские моделирование». При прогнозировании состояния пациента с использованием модели дерева решений состояние респондента измеряется и оценивается на входе и выходе из модели (выход может быть представлен набором конечных состояний). Следовательно, при окончательной оценке могут быть исключены многие факторы, например, временной. Конечное состояние в модели «дерево решений» определяется общим итогом последовательно развивающихся исходов, которые с определенной вероятностью происходят с респондентом в рамках заданного прогнозирования.

Для рассмотрения вероятности перехода из одного состояния в другое с учётом временного фактора используется «Марковская модель». Марковские модели более пластичные, в сравнении с моделью «дерево решений», они нашли более широкое применение, не только в фармакоэкономических исследованиях. В противоположность от «конечного состояния субъекта на выходе из модели», на котором сосредоточены модели деревьев решений, Марковские модели рассматривают вероятность перехода из одного состояния в другое за определенный промежуток времени (марковский цикл). Объединение двух

описанных моделей наиболее объективно отражает возможные сценарии развития событий.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в период 2019-2022 гг. в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении (ФГБОУ) высшего образования (ВО) «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава РФ).

Данное исследование было спланировано как ретроспективное фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое. В качестве объектов исследования выступали:

1. Спонтанные сообщения (СС) о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств из группы НПВС, выгруженный из национальной базы «Фармаконадзор» в период с 2010 по 2020 гг.;

2. Сведения о количественном и качественном потреблении лекарственных средств из группы НПВС за период 2010 по 2021 гг.

В соответствии с существующими методологическими подходами, в рамках настоящей исследовательской работы применён комплексный экспертный подход к разработке и планированию расчётов социально – экономического бремени нежелательных реакций группы нестероидных противовоспалительных средств.

Систематический анализ фармацевтического рынка Российской Федерации позволяет сделать заключение о том, что представители группы НПВС являются одними из самых востребованных со стороны населения РФ, однако, уровень коммерческих продаж не позволяет сделать однозначного заключения относительно реального объёма потребления ЛС. Кроме того, необходим корреляционный анализ уровня потребления НПВС уровню репортированных НР, отражённых в национальной базе «Фармаконадзор». Понимание количества репортированных событий, ассоциированных с вопросами безопасности пациентов, позволит оценить распространённость развития тех или иных НР на территории РФ, в зависимости от системно-органный класса и конкретного представителя группы НПВС. Моделирование процессов затрат с применением

таких моделей как «дерево решения» и «Марковское моделирование» с учётом развития различных критериев серьёзности позволяет спрогнозировать развитие различных сценариев, которые будут отражать затраты системы здравоохранения на обеспечение НР.

## 2.1. Распространённость и уровень потребления ЛС из группы нестероидных противовоспалительных препаратов населением РФ

В последние десятилетия отмечен рост потребления лекарственных средств. Это обусловлено целым рядом факторов, среди которых можно выделить тенденцию к увеличению общей заболеваемости населения. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) за первый квартал 2022 года (в сравнении с 2020 годом) в Российской Федерации отмечается отрицательная динамика в отношении ряда нозологических форм. В частности, ухудшился прогноз выживаемости и продолжительности жизни в отношении сердечно-сосудистых событий, заболеваний бронхолёгочной системы и зарегистрировано увеличение негативных исходов у лиц с эндокринной патологией. Во многом, указанные выше состояния ассоциированы, в том числе, с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в отношении COVID-19 [96]. Также следует указать на образовательные, социально-культурные и коммерческие аспекты. В социологическом исследовании, проведённом О.В. Ткаченко в 2013 году выделены следующие доминирующие аспекты, которые оказывают значительное влияние на объём потребления медикаментов со стороны пациента — это личный опыт применения лекарственного средства в прошлом, назначения лечащего врача и информация, полученная из открытых источников информации [54].

Так, в РФ реализация лекарственных средств через аптечные учреждения в 2018 г. по данным DSM Group составила 5,3 млрд. упаковок лекарственных препаратов на сумму порядка 991,9 млрд руб. в розничных ценах, что на 4,9 % больше в натуральном эквиваленте, чем в предыдущем 2017 г. [94]. Данный показатель учитывает суммарное потребление ЛС по всем нозологическим

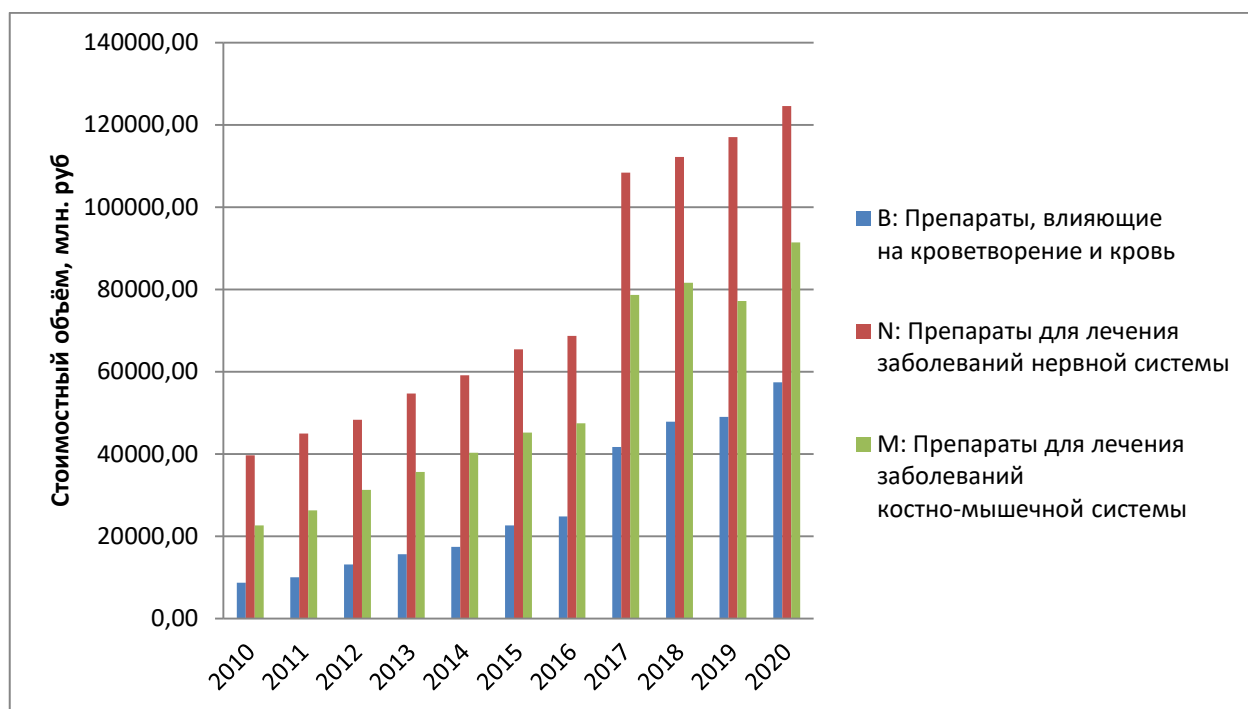
формам. Однако, лидирующую позицию при реализации медикаментов через аптечные сети принадлежит группе НПВС и другим болеутоляющим средствам [97].

Популярность НПВС среди пациентов, которые используют безрецептурные ЛС, и среди врачей разных специальностей объясняется их противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием, что приносит облегчение больным с симптомами многих заболеваний. Более того, один из представителей данной группы, ацетилсалициловая кислота (АСК), входит в национальный и международный стандарт оказания помощи пациентам с риском развития тромботических осложнений, в частности страдающим от ишемической болезни сердца [15]. По данным государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) в 2019 году ассортимент НПВС включает порядка 566 представителей (с учётом различных лекарственных форм). Среди всех НПВС, отраженных на сайте, лидирующая позиция принадлежит следующим наименованиям: диклофенак (21,9 %), метамизол натрия (14,7 %), ацетилсалициловая кислота (12,7 %), ибупрофен (9,7 %), мелоксикам (8,1 %), кетопрофен (8,0 %) и нимесулид (4,1 %) [98]. Анализ ГРЛС позволил идентифицировать более 180 фармацевтических компаний в 37 странах мира, которые производят НПВС. На долю отечественных ЛС в РФ приходится 43,1 % рынка НПВС [23].

Для классификации ЛС широко используется разработанная ВОЗ анатомо-терапевтическая классификация (АТС-классификация). В соответствии с данной классификацией НПВС отнесены к разделу M01A и подгруппе M01 «Противовоспалительные и противоревматические препараты». Указанная подгруппа входит в код M «Костно-мышечная система» (например, M01A — «системные НПВС», M01B- «комбинированные системные НПВС» и M02AA — «НПВС для местного применения»). Известно, что ряд представителей группы НПВС являются антиагрегантами, в частности ацетилсалициловая кислота (АСК). Данному классу ЛС присвоен индекс V01A. Условным «узлом» в АТС-классификации, соответствующей анальгетикам-антипиретикам, можно считать

группу N02B «Прочие анальгетики и антипиретики, действующие на нервную систему».

По данным ежегодных аналитических отчётов, представленных в открытом доступе DSM Group за период с 2010-2020 гг. стоимость (стоимостный объём) в сегменте по обозначенным анатомо-терапевтическим классификациям увеличивается, в соответствии с данными, представленными на рисунке 1.



**Рисунок 1** — Динамика продаж лекарственных средств розничного рынка РФ в зависимости по АТС — группы за период 2010-2020 гг.

*Примечание:* РФ — Российская Федерация, АТС — анатомо-терапевтическая классификация

Источник: «Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ» DSM Group. СМК соответствует требованиям ISO 9001:2015 [93].

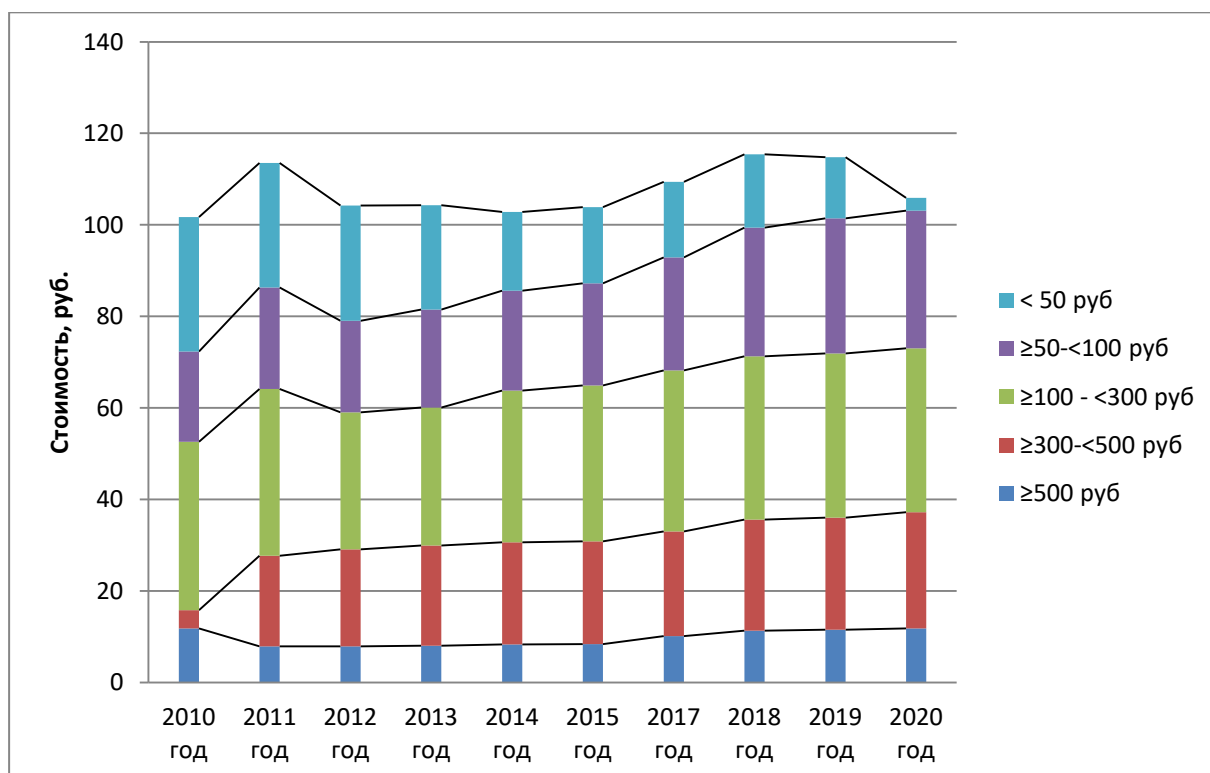
Как видно из данных, представленных на рисунке 1, в период с 2010 по 2020 гг. стоимостный оборот лекарственных средств, которые в соответствии с АТС-классификацией может быть отнесен к группе НПВС, имеет стойкую тенденцию к увеличению. По данным 2020 года, в России в общей структуре производства и реализации, одну из лидирующих позиций среди АТС классификации занимает группа N «Препараты для лечения нервной системы»,

по итогам 2020 года доля в рамках розничных продаж занимает 8,44 %. Во многом, данный факт объясняется преобладанием продаж противовирусных лекарственных препаратов, ажиотаж на дистрибьюцию которых подстегнула пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Изменение потребительских предпочтений, связанных с распространением COVID-19 напрямую отразилось на росте продаж в первом квартале 2020 года, а именно наблюдался заметный рост продаж лекарственных препаратов (объем продаж безрецептурных лекарственных препаратов вырос на 106,2 млн упаковок по сравнению с первым кварталом 2019 года, а рецептурных — на 64,9 млн упаковок), значительная часть которого приходилась на те лекарственные препараты, которые в открытых информационных источниках были упомянуты в качестве лекарственных препаратов, предупреждающих заражение COVID-19 или помогающих облегчить его симптомы [99].

Из двадцати девяти международных непатентованных наименований (МНН) нестероидных противовоспалительных средств 6 входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП): диклофенак, кеторолак, лорноксикам, ибупрофен, кетопрофен и ацетилсалициловая кислота [100]. Среди МНН (без учета комбинированных ЛС) чаще всего используют нимесулид, кеторолак, ибупрофен, диклофенак и метамизол натрия. Среди торговых наименований лидирующие позиции занимают «Кеторол», «Найз», «Диклофенак», «Пенталгин» и «Нурофен».

Несмотря на большое количество существующих торговых наименований (ТН), продолжают инициироваться клинические исследования разных фаз с ЛС группы НПВС. Представляет интерес анализ сегментации цен в рассматриваемой группе ЛС (рисунок 2).





**Рисунок 2** — Динамика ценовой сегментации группы НПВС в РФ.

*Примечание:* НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; РФ — Российская Федерация

## 2.2. Анализ количественного потребления ЛС группы нестероидных противовоспалительных средств в РФ

Для оценки количественного потребления НПВС применяли концепцию DDD / АТС [68]. Достоверным источником информации о величине DDD служит специализированный сайт ВОЗ — WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [84]. Каждому ЛС, имеющему АТС-код, центр ВОЗ по методологии лекарственной статистики (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) устанавливает DDD (Defined Daily Dose), в том числе и для представителей группы НПВС. Существующая система анализа использования ЛС предполагает следующие варианты расчета DDD:

- 1) DDD — средняя поддерживающая доза ЛС по результатам мониторинга врачебных назначений ВОЗ по всему миру;
- 2) DDDs — данные по конкретном учреждению, выраженные в количестве дневных доз за год;

3) DDDh — данные с учетом 100 койко-день или 1000 посещений (амбулаторно).

В настоящей работе вычисления произведены по заявленному ниже алгоритму, в качестве индикатора, отражающего объём потребления ЛС использована DDDs [83]:

$$1) \text{ Доза в форме выпуска (г)} = \frac{\text{дозировка (г)} \times \text{количество (таб.,мл)}}{1000}$$

2) Общее потребление ЛС (г) = Доза в форме выпуска (г) × количество проданных форм выпуска

$$3) \text{ Количество потребленных DDDs} = \frac{\text{Общее потребление ЛС (г)}}{\text{DDD (г)}}$$

Чтобы учесть, в том числе, временной фактор, применён один из доступных методов оценки воздействия – показатель пациент-единиц времени [56]:

$$4) \text{ P (пациент – единиц времени)} = \frac{\text{Общее потребление ЛС (г)}}{\text{DDD (г)}} * \text{T}$$

В качестве единиц времени в данном вычислении учитывались годы. Таким образом, T = 1 год. Кроме того, следует указать на тот факт, что в зависимости от той или иной лекарственной формы (пероральный или парентеральный приём) был использован соответствующий показатель DDD.

### 2.3. Национальная база данных «Фармаконадзор»

На пострегистрационном этапе в мировой практике фармаконадзора внедрен и активно используется метод сбора информации о безопасности лекарственных средств путем формирования и направления автоматического отчета в виде спонтанного сообщения (СС) в контролирующий (регуляторный) орган. В соответствии с концепцией RWD данные, представленные в национальном регистре НР, имеют относительно высокую степень доказательности в связи с длительным периодом сбора информации (применительно к настоящему исследованию — 11 лет), репортирование НР осуществлено лицами, не заинтересованными в субъективизации

представленной информации, учитываются и репортируются внешние и сопутствующие факторы (конфаундинг). С другой стороны, сведения в АИС РЗН довольно разнородны несмотря на то, что информация представлена структурно (т.е. есть определенные поля, предназначенные для заполнения), все же доступность сведений ограничена, популяция разнородна, не все данные можно считать валидными.

В соответствии с требованиями законодательства система здравоохранения информируется путем предоставления СС в соответствующую структуру национальной системы фармаконадзора [53]. Внесение информации в АИС РЗН осуществляется на основании Федерального закона от 12.04.2010 г. №61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор» [55].

Для всесторонней оценки события, связанного с развитием НР, в общемировой и российской практике формируют карты извещения, в которых репортер (лицо, предоставляющее сведения в АИС РЗН) предоставляет определенный объем информации - информацию о пациенте, подозреваемом ЛС, нежелательном явлении/реакции и лице, сообщившем о событии, также учитывается наличие и/или отсутствие критерия(ев) серьезности и ожидаемость (предвиденность) события. Кроме того, указывают МНН, торговое наименование (ТН) ЛС, которое вызвало НР, его дозировка, даты начала и окончания, степень достоверности причинно-следственной связи события с применением лекарственного препарата, вносятся данные о сопутствующей терапии, пробы с повторным назначением (rechallenge) и отменой подозреваемого лекарственного средства (если применимо) [43].

Кодирование НР в автоматизированной информативной системе Росздравнадзора (АИС РЗН) с апреля 2019 года происходит с использованием классификатора MedDRA.

Выгрузка сведений по безопасности лекарственных препаратов из национальной базы данных Росздравнадзора была проведена на основании

официального запроса от 08.12.2020 года со стороны ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Копия указанного запроса представлена в Приложении № 1.

Сведения по безопасности, отражённые в СС, были проанализированы и внесены в базу данных, сформированную в Microsoft Office Excel 2013 с учетом задач данной работы. В сформированной базе данных были выделены следующие разделы:

1. Административная информация и даты: идентификационный номер случая в базе данных, идентификационный номер случая в системе АИС Росздравнадзора, год регистрации, количество повторных извещений о данном случае.

2. Сведения о субъекте: инициалы, пол, возраст.

3. Данные о подозреваемом лекарственном средстве: МНН, дата начала применения, дата окончания применения.

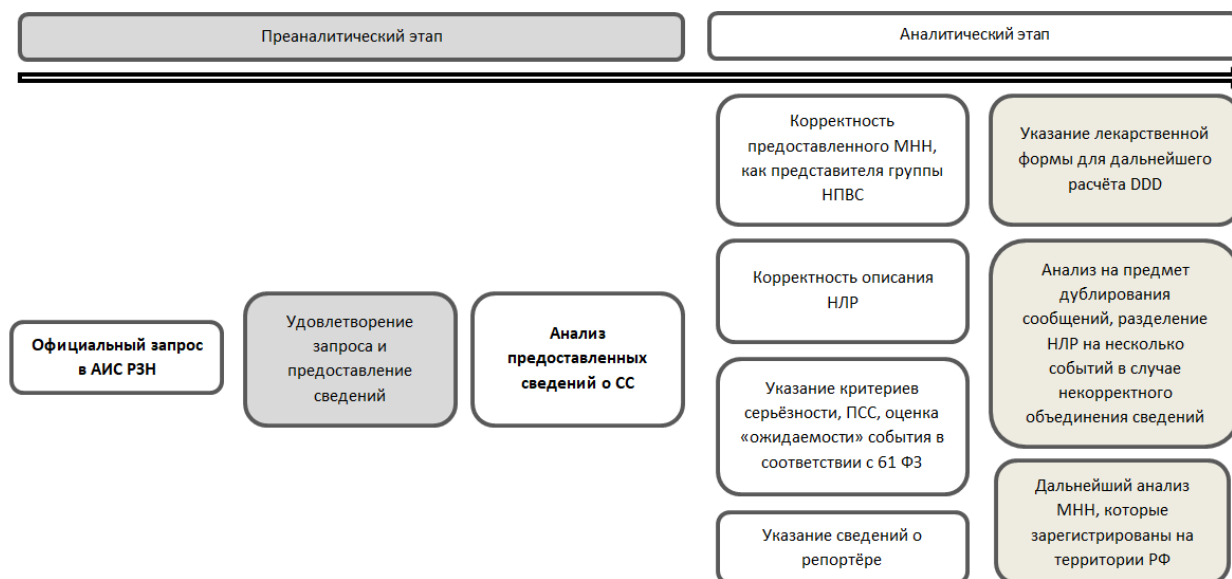
4. Сведения о нежелательной реакции: симптомы, исход, серьезность, критерии серьезности.

5. Медицинский и лекарственный анамнез: сопутствующие заболевания, значимые медицинские события в анамнезе (заболевания, социальные обстоятельства, отклонения от нормы по результатам лабораторных и инструментальных обследований), информация о ЛС сопутствующей терапии.

6. Аналитические данные о НР: кодирование по MedDRA (Preferred Term (PT) / предпочтительный термин; Low Level Term (LLT) / термин низкого уровня; High Level Group Term (HLT) / термин высокого уровня; High Level Group Term (HLGT) / групповой термин высокого уровня; System-organ class (SOC) / системно-органный класс), оценка причинно-следственной связи, информация о направителе (репортере) сообщения.

Информация, внесенная в созданную базу данных, обрабатывались следующим образом: исключались дублирующие сообщения, проводилось совмещение информации, содержащейся в первичном и повторных СС («follow-up»). Была проведена валидация СС. Определение валидности СС проводили согласно критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики

фармаконадзора Евразийского экономического союза [69]. Алгоритм работы с базой данных АИС РЗН представлен на рисунке 3.



**Рисунок 3** — Блок-схема с описанием ступеней анализа при работе с сообщениями из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора

*Примечание:* АИС РЗН — Автоматизированная информационная система Росздравнадзора, МНН — международное непатентованное наименование; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; НЛР — нежелательные лекарственные реакции; ПСС — причинно-следственная связь; 61 ФЗ — Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», РФ – Российская Федерация; DDD — Defined Daily Dose (средняя суточная поддерживающая доза лекарства при использовании его по основному показанию у взрослых)

Как видно из данных, представленных на рисунке 3, анализ СС состоял из преаналитического этапа, в рамках которого был осуществлён инициальный запрос в национальную базу данных. Российская система фармаконадзора относится к смешанному типу, сведения не находятся в открытом доступе, ввиду вышесказанного, сведения предоставляют по запросу, только для

аккредитованных на медицинскую деятельность организаций. Далее, в рамках аналитического этапа была осуществлена выборка валидных СС, данные из которых были учтены в статистическом анализе.

Для всесторонней оценки СС, связанных с развитием НР, в общемировой и российской практике учитывают наличие и/или отсутствие критерия(ев) серьёзности и оценивают ожидаемость (предвиденность) события. Медицинское событие, которое приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний относят к категории «серьёзных» и именно перечисленные характеристики закреплены международным стандартом по фармаконадзору как «критерии серьёзности» [48]. В то же время в национальных стандартах [20] не отражена информация о критерии серьёзности, который сформулирован как «клинически или медицинским важное событие», ввиду чего в дальнейшем анализе НР с данным критерием серьёзности не учитывались.

Для зарегистрированных медикаментов также оценивается «предвиденность» события или его «ожидаемость». Непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse reaction) — нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей общей характеристике лекарственного препарата либо в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата.

Соответственно, реакции с учётом вышеуказанных критериев могут быть классифицированы как непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции (ННР, англоязычный термин Unexpected Adverse Drug Reaction — UADR), серьёзные нежелательные (лекарственные) реакции (СНР, англоязычный термин Serious Adverse Reaction — SAR) и серьёзные непредвиденные

нежелательные (лекарственные) реакции (СННР, (англоязычный термин Serious Unexpected Serious Adverse Reaction — SUSAR) [102].

Ввиду того, что зарегистрированные НР внесены в АИС в качестве термина нижнего уровня (Lowell Level Term — LLT) в соответствии с MedDRA v. 23.0 без указания системно-органный класса, в рамках настоящего исследования также была проведена работа по определению SOC для решения вопроса о предвиденности события. Таким образом, НР не закодированы в соответствии с международной классификацией болезнью (МКБ-10), а представлены в виде симптомо- и синдромокомплексов, то не всегда представляется возможным оценить ряд вопросов: необходимость дополнительного лекарственного обеспечения, соответствие определенной КСГ и пр.

### 2.3.1. Описательная статистика

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2013 с надстройками AtteStat и Statistica 10.0.

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. Данным методом, главным образом, обрабатывалась выгрузка АИС РЗН. В соответствии с полученными результатами анализа типа распределения осуществлено представление данных (описательная статистика), а также определялись методы анализа и сравнения данных.

Рассчитаны следующие описательные статистики количественных показателей — среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), верхний (UQ) и нижний (LQ) квартили. Также приведено количество наблюдений (N), минимальные (Min) и максимальные (Max) значения показателя. 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) доли (НГ ДИ, ppb и ВГ ДИ, ppb<sup>1</sup>). Расчет относительных частот и доверительных интервалов проводили на основе усредненных за 11 лет (2010-2020 гг.) данных о количестве потребленных DDDs (суммарно п/о и п/е) для заявленных МНН.

Для сравнения качественных показателей (долей) и оценки статистической значимости обнаруженных различий в частоте их появления использованы границы доверительных интервалов — если верхняя граница (ВГ ДИ) одного ДИ была меньше нижней границы (НГ ДИ) другого ДИ, считается, что различия статистически значимы (и наоборот).

### 2.3.2. Корреляционный анализ

Для оценки зависимости между переменными традиционно применяется корреляционный анализ (критерий корреляции Пирсона), позволяющий не только определить существует ли связь между переменными, но также измерить силу связи между ними. Посредством критерия корреляции Пирсона можно определить лишь наличие и силу линейной взаимосвязи между величинами. Прочие характеристики связи, в том числе направление (прямая или обратная), характер изменений (прямолинейный или криволинейный), а также наличие зависимости одной переменной от другой — определяются при помощи регрессионного анализа  $r_{xy}$ .

В настоящем исследовании расчёт корреляции Пирсона производился по следующей формуле:

$$r_{xy} = \frac{\Sigma(d_x * d_y)}{\sqrt{\Sigma d_x^2 * \Sigma d_y^2}}$$

<sup>1</sup> Миллиардная доля — единица измерения относительных величин, миллиардная доля аналогична по смыслу проценту или промилле. Обозначается сокращением млрд-1 или ppb (англ. Parts per billion, «частей на миллиард»). 1 ppb = 0,000001 ‰ = 0,0000001 % = 10<sup>-9</sup>



Значения коэффициента корреляции Пирсона интерпретируются на основе его абсолютных значений. Возможные значения коэффициента корреляции варьируются от 0 до  $\pm 1$ . С увеличением абсолютное значение  $r_{xy}$ , увеличивается степень связи между двумя величинами.  $r_{xy} = 0$  свидетельствует о полном отсутствии связи.  $r_{xy} = 1$  — указывает на абсолютную (функциональную) связь.

#### 2.4. Моделирование

Для оценки «стоимости» НР требуется структурный подход, с оценкой потенциальных исходов и маршрутизацией пациента. Потенциальный путь пациента при моделировании наиболее часто описывают (или отслеживают) с использованием двух подходов: модели «дерева решений» и модели Маркова (или их комбинации).

При построении маршрута пациента с использованием модели «дерева решений», пациентов рассматривают на входе в модель и на выходе (выход при этом может быть представлен набором конечных состояний). Таким образом, при финальной оценке исключают ряд факторов, например, временной. Конечное состояние в модели «дерева решений» определяется суммой заданных последовательно развивающихся событий, которые случаются с пациентом на протяжении движения по маршруту с определённой вероятностью.

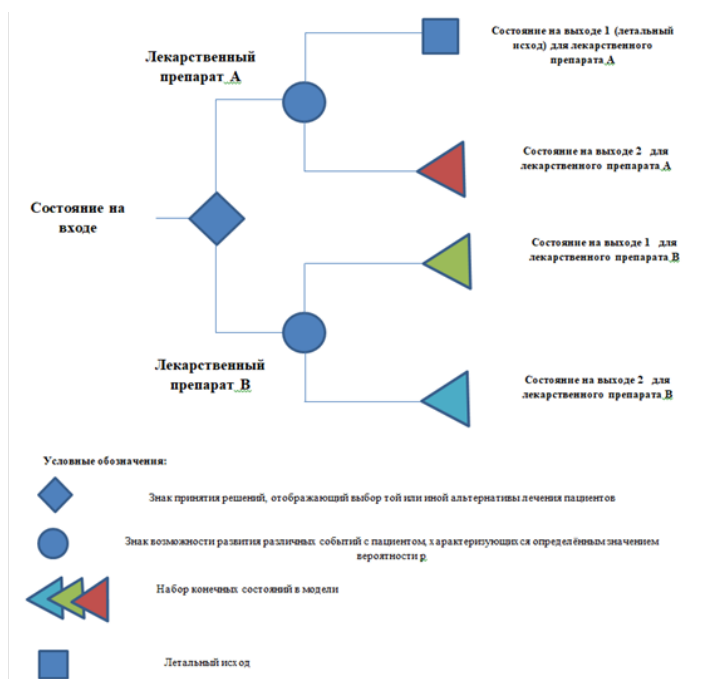
«Модели Маркова» используются для учёта вероятностей переходов из одного состояния. Марковские модели довольно часто используются в фармакоэкономике, поскольку они имеют более гибкую структуру, в сравнении с моделью «дерева решений». В отличие от «состояния пациента на выходе», на котором фокусируется модель «дерева решений», Марковские модели (рисунок 4) рассматривают вероятность перехода из одного состояния в другое в течение определенного интервала времени (Марковского цикла) [65].



**Рисунок 4** — Пример Марковского цикла.

На рисунке 4 проиллюстрировано графическое изображение модели Маркова. Существует несколько состояний пациента: «Здоровье», «Болезнь», «Смерть» и вероятность трансформации из одного состояния в другое в течение заданного интервала времени известна. Продолжительность временного цикла зависит от специфики нозологии и предполагаемого лечения. Существует 2 варианта описания Марковских процессов: дискретное и непрерывное время. В первом варианте переход из одного состояния в другое происходит в заранее известные временные интервалы — такты (1, 2, 3, 4, ...). Трансформация осуществляется на каждом такте, то есть исследователя (врача) интересует только последовательность состояний, которую проходит случайный процесс в своем развитии, и не интересует, когда конкретно происходил каждый из переходов. Во втором варианте исследователя также интересует и последовательность изменений состояний, и моменты времени, в которые происходили такие переходы.

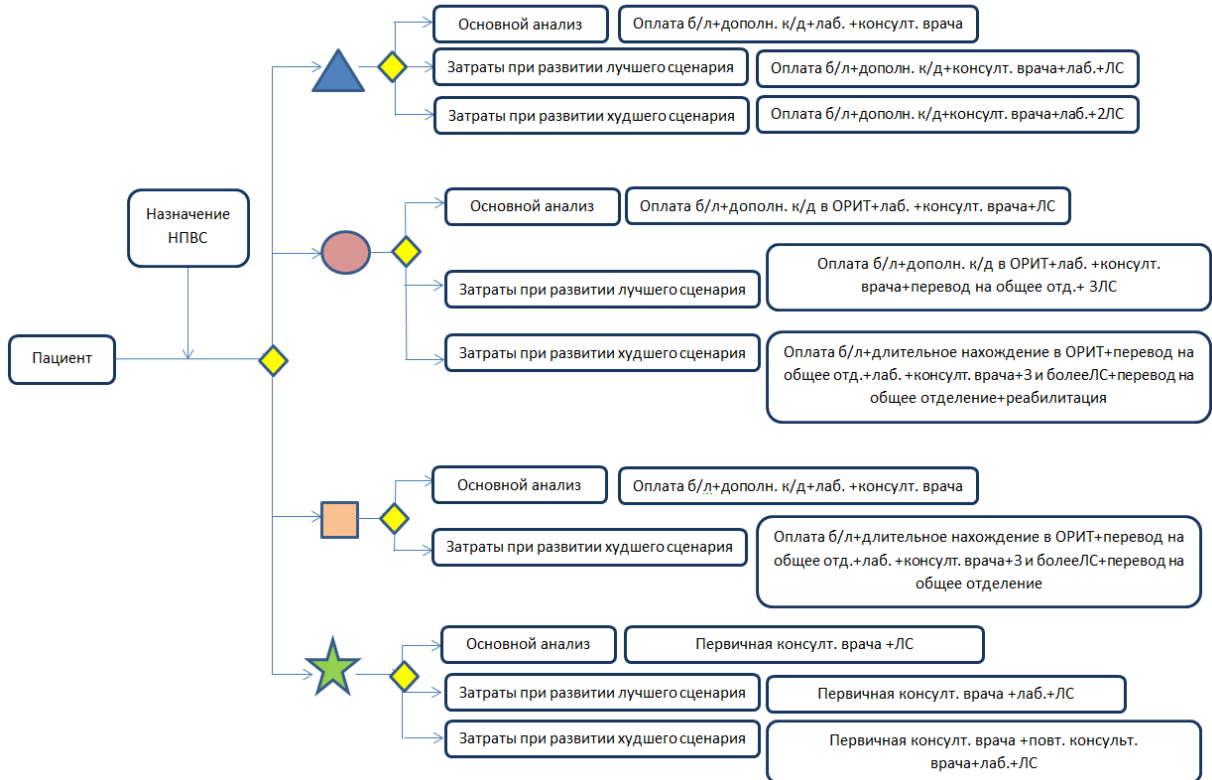
Учёт дополнительных факторов при моделировании позволяет более точно оценить прогнозы [30]. (рисунок 5).



**Рисунок 5** — Сочетание моделирования «дерева решений» и модели Маркова.

Описанные выше модели изначально разрабатывали для прогнозирования исходов инфекционных заболеваний. Впоследствии эти методологии с успехом стали применять при фармакоэкономическом моделировании исходов различных терапевтических и хирургических нозологий, а также при оценке эффективности медицинских технологий. Соответственно, подобные алгоритмы моделирования можно экстраполировать на прогнозирование и течение НР, используя существующие базы данных с указаниями частоты и качества исходов.

Каждый из критериев серьёзности, описанных в отношении зарегистрированного спонтанного сообщения, может развиваться в рамках «лучшего» и «худшего» сценариев, каждый из возможных вариантов развития может ассоциироваться с рядом назначений дополнительных ЛС, консультаций специалистов, пролонгацией нахождения в стационаре или оказанием медицинской помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Варианты развития каждого из сценариев показано на рисунке 6, информация представлена в формате модели «дерева решений» [40].



Условные обозначения:

- ▲ - критерий серьезности «госпитализация или ее продление»
- - критерий серьезности «угроза жизни»
- - критерий серьезности «смерть»
- ★ - критерий серьезности «клинически важное событие»
- ◆ - возможность перехода из одного состояния модели в другое

**Рисунок 6** — Моделирование стоимости НР при развитии различных сценариев в зависимости от наличия тех или иных критериев серьезности

*Примечание:* НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; б/л — больничный лист; к/д - койко-день; лаб. — лабораторное обследование; ЛС — лекарственное средство; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

Как видно из данных, представленных на рис. 6, при возникновении НР, ассоциированной с одним из шести заявленных критериев серьезности возможно развитие ряда событий:

— «госпитализация или ее продление» — в зависимости от «лучшего», «основного» или «худшего» сценариев стоимость обеспечения НР может

складываться из медицинских затрат на оплату листа нетрудоспособности, койко-дней, проведение дополнительных консультаций лечащего врача, назначение дополнительного лабораторного обследования и назначение от одного до нескольких ЛС. Ввиду того, что зарегистрированные НР не закодированы в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10), а представлены в виде симптомов и синдромов, то не всегда представляется возможным оценить вопрос дополнительного лекарственного обеспечения.

— «угроза жизни» — помимо перечня, указанного применительно к критерию серьезности «госпитализация и ее продление», к стоимости обеспечения НР присоединяется также нахождение пациента в ОРИТ. Кроме того, стоит подчеркнуть тот факт, что нахождение в ОРИТ сопровождается назначением, как минимум, трех и более дополнительных ЛС, а после перевода в общее отделение требуется реабилитация пациентов.

— «смерть» — расходы системы обязательного медицинского страхования будут представлять собой два возможных состояния модели – это «основной анализ», а также «худший сценарий». Стоимость обеспечения НР, в краткосрочной перспективе, будет складываться из прямых медицинских затрат, сопоставимых с критерием серьезности «угроза жизни». Второй значимый вклад в бремя НР, ассоциированных с данным критерием, будет складываться из непрямых медицинских затрат, связанных с показателем смертности населения;

— «клинически важное событие» / «медицински важное событие» — данный критерий может быть зафиксирован как на стационарном, так и на амбулаторном этапах, ввиду чего в рамках настоящего исследования учёт койко-дней не применим. Данный критерий, как минимум, ассоциирован с дополнительной консультацией лечащего врача, а также назначением дополнительного лекарственного обеспечения. В то же время, критерий серьезности «клинически важное событие» рекомендован для внесения со стороны международных требований по фармаконадзору, но не регламентирован национальным государственным стандартом [3; 37]. В свете вышесказанного в настоящей работе данный критерий не учитывался.

## 2.5. Расчёт стоимости социально-экономического бремени нежелательных лекарственных реакций нестероидных противовоспалительных средств

В рамках настоящего исследования учитывались прямые медицинские затраты, прямые немедицинские затраты, непрямые затраты.

**Прямые медицинские затраты** включали: затраты на первоначальное лекарственное обеспечение НПВС, а также на обеспечение лекарственного ятрогенеза вследствие назначения НПВС. С 2013 года в РФ внедрена система расчёта оплаты медицинской помощи из средств обязательного медицинского страхования путем классификации заболеваний по «клинико-статистическим группам» (КСГ). КСГ — группа заболеваний, относящихся к одному профилю медицинской помощи и сходных по используемым методам диагностики и лечения пациентов и средней ресурсоемкости (стоимость, структура затрат и набор используемых ресурсов); кроме того для расчетов может использоваться такое понятие как «клинико-профильная группа» (КПГ) — группа КСГ и (или) отдельных заболеваний, объединенных одним профилем медицинской помощи». В группу таких заболеваний, вошли только те состояния, которые требуют стационарного наблюдения, для них были выработаны тарифы для оценки осложнений лекарственной терапии [51].

Дальнейшие расчёты произведены в соответствии с тарифами в системе ОМС, в случае отсутствия необходимого тарифа на определенную медицинскую услугу информацией об источнике цен служили прейскуранты государственных медицинских организаций.

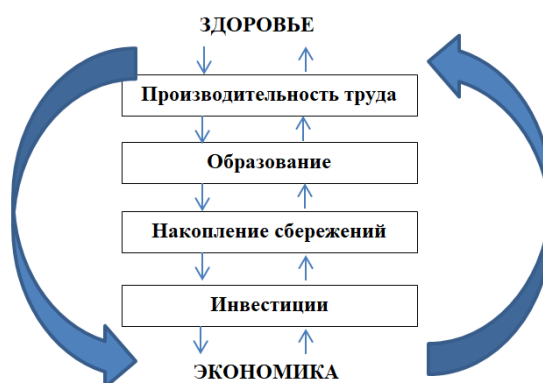
**Прямые немедицинские затраты:** затраты на выплату листов нетрудоспособности.

Калькуляция 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. Пособие по временной нетрудоспособности рассчитывалось на основании

минимального размера оплаты труда (МРОТ), актуальное на 1 января 2020 года [103]. При расчётах прямых немедицинских затрат также учтено положение Федерального закона от 29.12.2006 N 255-ФЗ «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» [104].

**Непрямые затраты:** недополученный внутренний валовый продукт (ВВП).

На основании публикации 2004 года, в которой E. Bloom et al., определяется прямая взаимосвязь между экономикой (в том числе и ВВП) и здравоохранением, что проиллюстрировано на рисунке 7.



**Рисунок 7** — Взаимосвязь экономики и здравоохранения.

Как видно на рисунке 7, определяется положительная обратная связь экономических показателей в зависимости от уровня здоровья. В соответствии с открытыми литературными источниками, ежегодное ухудшение здоровья трудозанятого населения в экономике РФ сопоставимо потере от 6,5% до 15% ВВП [5; 44]. Экономическая составляющая ВВП включает в себя потери производительности труда из-за заболеваемости (временной или стойкой утраты трудоспособности), связанной с такими событиями как летальный исход, инвалидизация, снижение качества жизни и пр. Описанные потери подлежат калькуляции, но не принимают формы прямых финансовых затрат. Для объективизации вышеприведенной информации анализ затрат составляющих потери ВВП могут быть учтены следующими методами: 1) метод «человеческого

капитала» (human capital approach, HCA); 2) метод «фрикционных затрат» (friction cost approach, FCA); 3) метод «готовности платить» (willingness-to-pay, WTP). Из них основным и наиболее часто используемым в исследованиях методом является метод «человеческого капитала». Методика расчета потерь производительности с использованием метода человеческого капитала описана в таблице 5.

**Таблица 5** — Расчет потерь производительности с использованием метода человеческого капитала

Тяжесть события, несущего угрозу для здоровья	Ключевые параметры для расчёта	Формула расчёта
Событие с летальным исходом	Inc, D1, D2, D4, DrD	$Inc * 365 * D4 * Dr^D (D1 - D2)$
Событие с нефатальным исходом	Inc, D3, D4	$Inc * 365 * D3 * D4$

*Примечание:* Inc. (от incidence) — смертность и заболеваемость по вследствие наступления негативного медицинского события; D1 — средний возраст наступления смерти; D2 — средний возраст выхода на пенсию; D3 — число дней временной утраты нетрудоспособности; D4 — средний размер заработной платы с учётом пола и возраста;  $Dr^D$  — коэффициент дисконтирования.

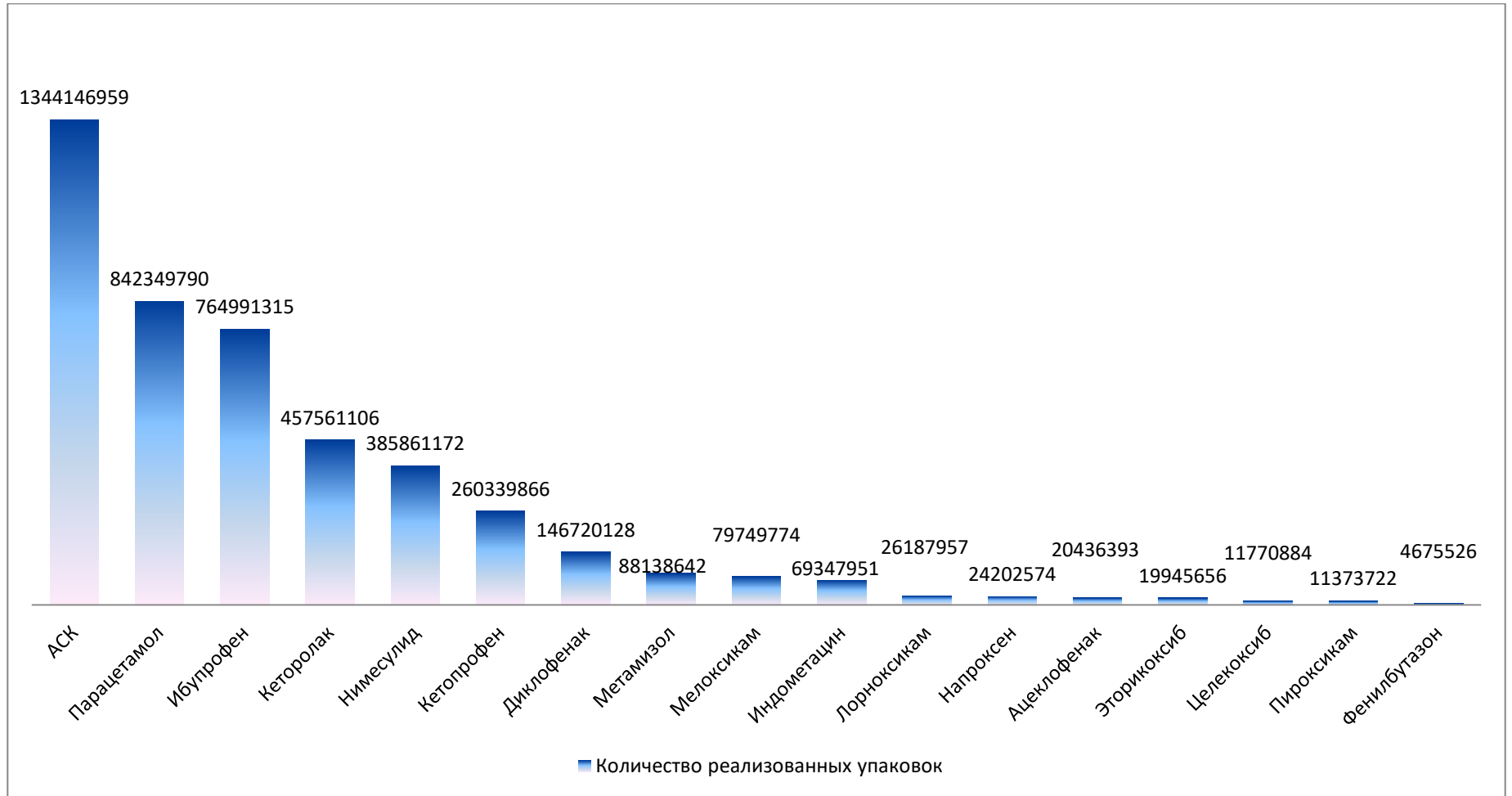
Как видно из данных в таблице 5, для калькуляции требуется верифицировать показатели заболеваемости/смертности и определить количество дней, связанных с временной нетрудоспособностью, а также уровень средней заработной платы. В данном исследовании вклад социально-экономического бремени в недополученный ВВП оценивается с учетом ежедневных потерь от НР тяжелой степени тяжести (с критериями серьезности «смерть» либо «инвалидизация») пациента либо лица, осуществляющего уход за одним из нетрудоспособных членов семьи (в том числе за ребёнком).



### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

На первом этапе работы с данными удалось проанализировать общую тенденции по уровню продаж представителей группы НПВС и определить шесть основных медикаментов, лидирующих по уровню сбыта на розничном и коммерческом рынках за период 2010-2020 гг. — это ацетилсалициловая кислота (АСК), парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид (рисунок 8).



**Рисунок 8** — Ранжирование основных представителей группы НПВС в зависимости от продаж (по количеству упаковок) за период 2010-2020 гг.

*Примечание:* АСК — ацетилсалициловая кислота

Как видно из данных, представленных на рисунке 8, лидирующую позицию по количеству реализованных упаковок ЛС за 10-летний период на территории РФ занимали 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.). На последнем месте по количеству проданных упаковок — фенилбутазон (4 675 526 уп.).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, количественная оценка потребления производится в соответствии АТС с применением методологии DDD. Как было дополнительно указано в разделе 2.2. «Анализ потребления ЛС», DDD были рассчитаны для перорального и парентерального применения. Расчёты для 5-ти лидирующих МНН по уровню продаж отражены в таблице 6.

**Таблица 6** — Расчет DDDs и P (пациенто-год) для заявленных МНН в РФ за период 2010-2020 гг.

МНН: ацетилсалициловая кислота Код по АТХ: N02BA01									
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/о	DDD (г)* п/е	T (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потребленных DDDs, п/о	Количество потребленных DDDs, п/е	P (пациенто-1 год) п/о	P (пациенто-1 год) п/е
3	1	1	1 344 146 959	5 953 058 854	Не применимо	1 984 352 951	Не применимо	1 984 352 951	Не применимо
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		P (пациенто-1 год) суммарно	
				5 953 058 854		1 984 352 951		1 984 352 951	
МНН: парацетамол Код по АТХ: N02BE01									
Рекомендованная ВОЗ DDD(г) * п/о	DDD(г)* п/е	T (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потребленных DDDs, п/о	Количество потребленных DDDs, п/е	P (пациенто-1 год) п/о	P (пациенто-1 год) п/е
3	3	1	842 349 790	4 634 197 848	924 237	1 544 732 61	308 079	1 544 732 616	308 079
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		P (пациенто-1 год) суммарно	
				4 635 122 085		1 545 040 695		1 545 040 695	

## Продолжение таблицы 6

МНН: метамизол Код по АТХ: N02BB02**									
Рекомендованная ВОЗ DDD(г) * п/о	DDD(г) * п/е	Т (ед. времен и), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потребленных DDDs, п/о	Количество потребленных DDDs, п/е	Р (пациенто-1 год) п/о	Р (пациенто-1 год) п/е
3	3	1	88 138 642	3 732 444 655	439 899 352,5	1 244 148 218	146633117,5	1244148218	146633117,5
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		Р (пациенто-1 год) суммарно	
				4 172 344 008		1 390 781 336		1 390 781 336	
МНН: Ибупрофен Код по АТХ: M01AE01									
Рекомендованная ВОЗ DDD(г) * п/о	DDD(г)* п/е	Т (ед. времен и), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потребленных DDDs, п/о	Количество потребленных DDDs, п/е	Р (пациенто-1 год) п/о	Р (пациенто-1 год) п/е
1.2	1.2	1	764 991 315	3 230 415 088	6,72	2 692 012 568	5,6	2 692 012 568	5,6
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		Р (пациенто-1 год) суммарно	
				3 230 415 088		2 692 012 573		2 692 012 573	

## Продолжение таблицы 6

МНН: Кеторолак Код по АТХ: M01AB15									
Рекомендованная ВОЗ DDD(г) * п/о	DDD(г) * п/е	T (ед. времен и), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потребленных DDDs, п/о	Количество потребленных DDDs, п/е	P (пациенто-1 год) п/о	P (пациенто-1 год) п/е
0,03	0,03	1	457 561 106	73 096 755,6	18 521 053,44	2 436 558 520	617 368 448	2 436 558 520	617 368 448
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		P (пациенто-1 год) суммарно	
				91 617 809,04		3 053 926 968		3 053 926 968	
МНН: Нимесулид Код по АТХ: M01AX17									
Рекомендованная ВОЗ DDD(г) * п/о	DDD(г)* п/е	T (ед. времен и), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потребленных DDDs, п/о	Количество потребленных DDDs, п/е	P (пациенто-1 год) п/о	P (пациенто-1 год) п/е
0,2	Не предусмотрено	1	385 861 172	697 617 481,8	Не предусмотрено	3 488 087 409	Не предусмотрено	3 488 087 409	Не предусмотрено

## Продолжение таблицы 6

				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е	Общее количество DDDs	P (пациенто-1 год) суммарно
				697 617 481,8	3 488 087 409	3 488 087 409

\*- данные сайта [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)[63];

*Примечание:* п/о — для перорального приема; п/е-для парентерального введения; ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения; ЛС — лекарственное средство; МНН — международное непатентованное наименование

\*\*включение в анализ МНН: метамизол Код по АТХ: N02BB02 поясняется далее по тексту

Указанные выше данные касательно заявленных МНН в Российской Федерации не позволяют идентифицировать долю ЛС, приходящуюся на педиатрические стационары, больных, получающих помощь в отделении реанимации и интенсивной терапии, что ограничивает расчеты. Концепция DDD не предусматривает, в том числе, местное применение, методология установленных дневных доз сформирована только для взрослых пациентов весом более 70 кг.

Как показано в данных, представленных в таблице 6, распределение по общему потреблению ЛС в граммах (суммарный показатель перорального и парентерального приёма) было следующим:

1) на первом месте по общему количеству потребления располагалась АСК (5 953 058 854);

2) на втором месте — парацетамол (4 635 122 085);

3) на третьем месте метамизол натрия (4 172 344 008), данное МНН включено в анализ несмотря на то, что по количеству реализованных упаковок находится только на седьмой строчке (пояснения описаны в разделе 3.2. «Анализ национальной базы»);

4) на четвертом месте ибупрофен (3 230 415 088);

5) на пятом — нимесулид (697 617 481,8);

6) на шестом — кеторолак (91 617 809,04).

Таким образом, данное распределение практически для всех МНН соответствует объёмам продаж.

В то же время, перерасчёт по количеству DDDs показывает несколько иное распределение заявленных МНН, а именно:

1) на первом месте — нимесулид (общее количество DDDs 3 488 087 409), в то время как по уровню общего потребления нимесулид располагался на последнем, шестом, месте;

2) на втором месте — кеторолак (общее количество DDDs 3 053 926 968), в то время как по уровню общего потребления кеторолак располагался пятом месте;

3) на третьем месте — ибупрофен (общее количество DDDs 2 692 012 573), при этом по уровню общего потребления располагается на четвертом месте;

4) на четвертом месте АСК (общее количество DDDs 1 984 352 951), хотя по уровню общего количества потребления данное ЛС лидировало;



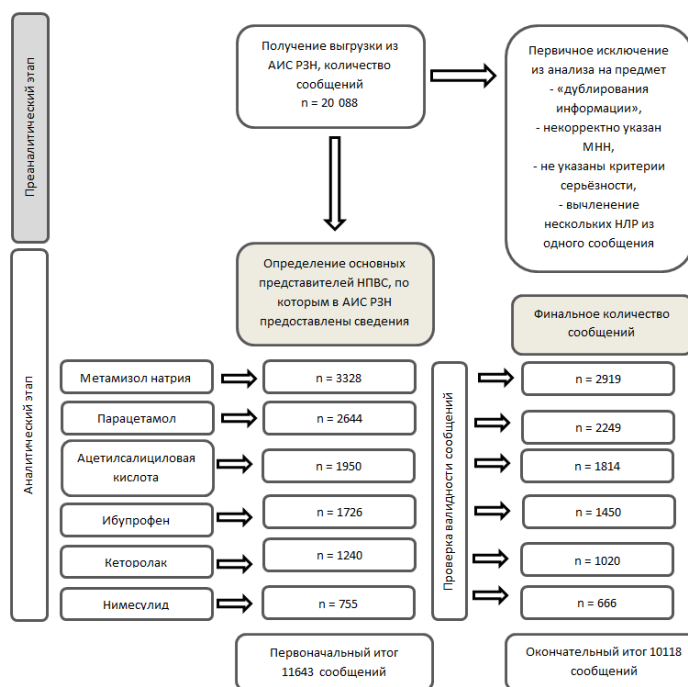
5) на пятом месте парацетамол (общее количество DDDs 1 545 040 695), хотя по уровню общего потребления располагается на втором месте;

б) на шестом месте метамизол (общее количество DDDs 1 390 781 336), в то время как по уровню общего потребления метамизол располагался на третьем месте.

Показатель пациенто-год в рамках настоящего анализа отражает количество DDD, 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. Как показано в таблице 6, ранжирование обозначенных МНН, в зависимости от пациенто-года, аналогично ранжированию по DDDs.

### 3.2. Анализа национальной базы «Фармаконадзор»

В рамках этапности работы, первоначально была запрошена и проанализирована выгрузка из национальной базы АИС РЗН (рисунок 9).



**Рисунок 9** — Блок-схема с описанием ступеней анализа при работе с сообщениями из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора

*Примечание:* АИС РЗН — Автоматизированная информационная система Росздравнадзора

Как видно из данных, представленных на рисунке 9, при работе с сообщениями информация была проанализирована на предмет дублирования, а также корректности предоставления данных (в одном сообщении могло быть закодировано более одного события, либо могло быть представлено несколько последующих сообщений типа «follow-up»), ввиду чего итоговое количество было НР меньше. Общее количество СС, которое соответствовало критериям анализа составило 10 118.

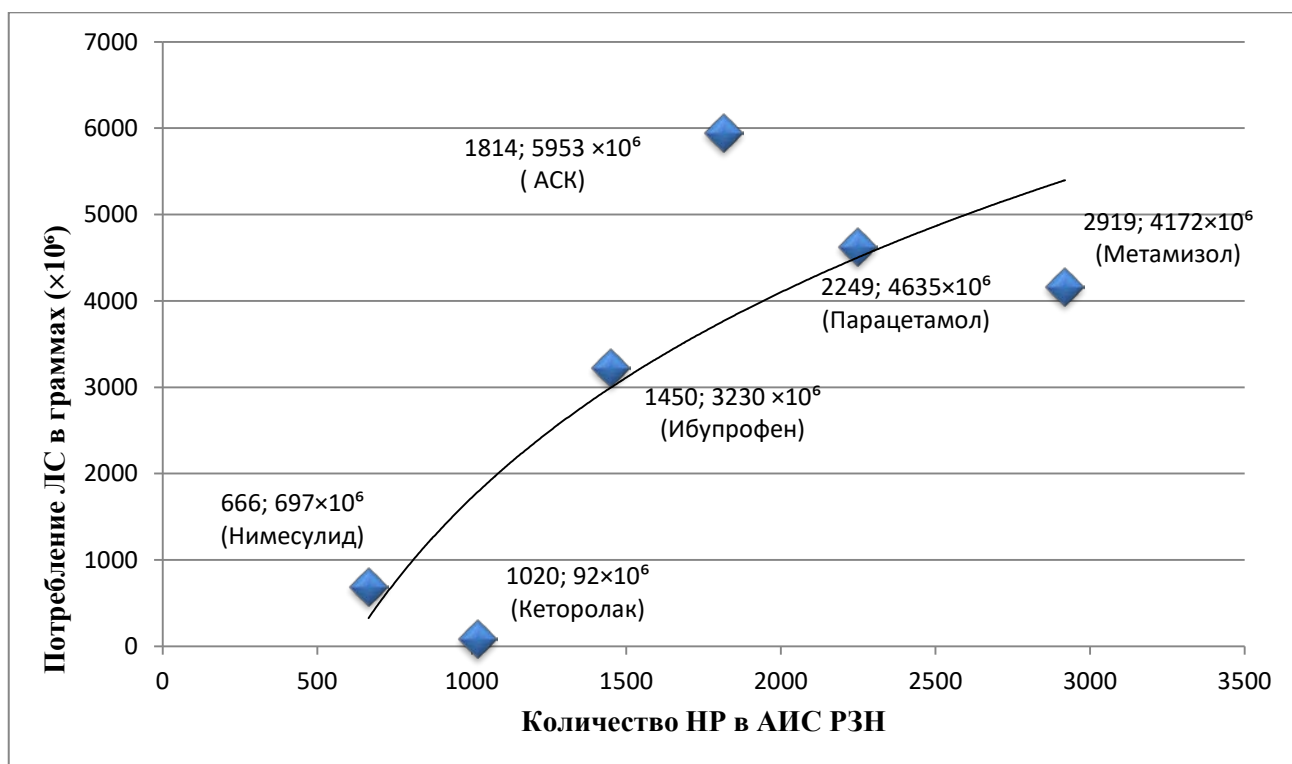
В соответствии со сведениями, предоставленными на рисунке 9, в отношении ряда МНН количество НР преваляло — это метамизол натрия

2919 (28,85%), парацетамол 2249 (22,23%), ацетилсалициловая кислота 1814 (17,93%), ибупрофен 1450 (14,33%), кеторолак 1020 (10,08 %) и нимесулид 666 (6,58 %).

В то же время нимесулид, который по уровню общего количества DDDs находится на первом месте, по количеству зарегистрированных спонтанных сообщений в АИС РЗН оказался лишь на шестой строчке (666 сообщений (6,58 %)). В отношении других представителей НПВС количество зарегистрированных сообщений было относительно низким (от 18 до 300 сообщений), ввиду чего такие ЛС как эторикоксиб, лорноксикам, индометацин, целекоксиб и пр. не вошли в дальнейший анализ.

### 3.2.1. Сопоставление сведений по уровню потребления 6 лидирующих МНН группы НПВС с количеством НР

В рамках следующего этапа работы были сопоставлены данные, полученные по количеству НР из национальной системы «Фармаконадзор» с уровнем общего потребления в граммах и общего количества DDDs шести основных представителей НПВС (рисунок 10 и 11).

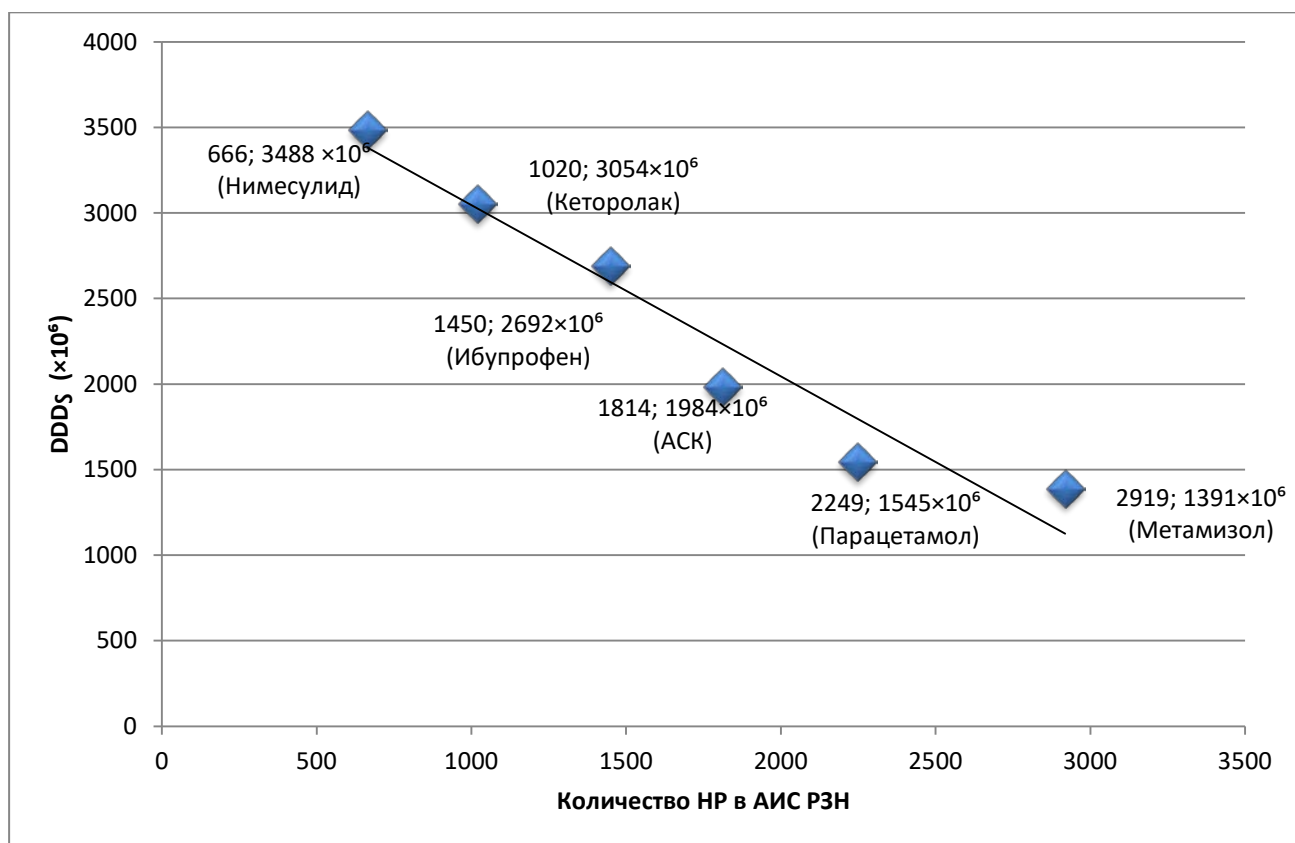


**Рисунок 10** — Сопоставление данных о количестве НР в АИС РЗН и общего потребления лекарственных средств (в граммах) заявленных МНН: АСК, парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид, метамизол

*Примечание:* НР — нежелательная лекарственная реакция; АИС РЗН — автоматизированная система Росздравнадзора; АСК — ацетилсалициловая кислота; ЛС — лекарственное средство.

\*для удобства визуализации в отношении потребления ЛС в граммах представлена логарифмическая линия тренда.

Как видно из данных, представленных на рисунке 10, для большинства МНН наблюдается слабopоложительная корреляция количества НР от уровня потребления ЛС (коэффициент корреляции  $\approx 0,76$ ).



**Рисунок 11** — Сопоставление данных о количестве НР в АИС РЗН и потребления лекарственных средств, выраженного в DDDs заявленных МНН: АСК, парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид, метамизол.

*Примечание:* НР — нежелательная лекарственная реакция; АИС РЗН — автоматизированная система Росздравнадзора; АСК — ацетилсалициловая кислота; DDDs — Defined Daily Dose, установленная средняя поддерживающая доза, выраженная в количестве дневных доз за год.

Как видно из данных, представленных на рисунке 11, при сопоставлении сведений относительно количества зарегистрированных НР и количеством потребления заявленных МНН с использованием методологии DDDs не обнаружено положительной корреляции (коэффициент корреляции  $\approx -0,97$ ), что является высоким признаком независимости одной величины от другой.

3.2.2. Описательная статистика нежелательных реакций,  
зарегистрированных в АИС РЗН период 2010-2020 гг. для НПВС

В таблице 7 представлены данные о встречаемости всех НР у лиц мужского и женского пола за период с 2010 по 2020 гг. (данные ранжированы по убыванию встречаемости).

**Таблица 7** — Встречаемость всех НР, ед., с учетом гендерной принадлежности за период с 2010 по 2020 гг.

МНН	Пол	
	Женский	Мужской
Метамизол натрия	1945	943
Парацетамол	1252	732
Ацетилсалициловая кислота	1066	702
Ибупрофен	870	583
Кеторолак	611	395
Нимесулид	499	151
Все препараты	6243	3506

*Примечание: МНН — международное непатентованное наименование. Общее количество НР ниже в связи с тем, что для ряда событий пол не был указан.*

Как видно из данных, представленных в таблице 7, развитие НР, независимо от типа подозреваемого лекарственного средства ассоциировано с женским полом.

В таблице 8 представлена сравнительная характеристики частот встречаемости НР, усредненных за 2010-2020 гг., для анализируемых МНН с учетом гендерной принадлежности (данные ранжированы по убыванию встречаемости).

**Таблица 8** — Сравнительные характеристики усредненных за 11 лет (2010-2020 гг.) частот встречаемости всех НР различных МНН с учетом гендерной принадлежности

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 препараты	568	40.1	36.7	43.5	319	22.5	20.0	25.0	ЕСТЬ
Метамизол натрия	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
Ацетилсалициловая кислота	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)

*Примечание: МНН — международное непатентованное наименование, НГ ДИ — нижняя граница доверительного интервала, ВГ ДИ — верхняя граница доверительного интервала, Отн. — относительная частота встречаемости, Абс. — абсолютная частота встречаемости.*

Анализ данных таблицы 8 показал, что усредненная за 1 год частота НР статистически значимо различалась по гендерной принадлежности как для объединенной группы анализируемых МНН, так и для отдельных препаратов.

Относительная частота встречаемости НР (Отн) в группе «все препараты» 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 препаратов Метамизол натрия, Парацетамол и Нимесулид составил 2.1, 1.7 и 3.3 раза соответственно. Значения частоты встречаемости других анализируемых МНН у лиц женского пола также были заметно выше, чем у мужчин, не достигая уровня статистически значимых различий с учетом принятых критериев.

Анализ возраста анализируемого контингента лиц (таблица 9) показал, что его средний уровень составил 41,7 года. Медианные значения возраста лиц женского и мужского пола существенно не различались, составлял 43 и 41 год, соответственно.

**Таблица 9** — 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

*Примечание: M — среднее арифметическое, SD (Standard Deviation) — стандартное отклонение, Me — медиана, UQ/ LQ (Upper/Lower quartile) верхний и нижний квантили, N — количество наблюдений, Min / Max минимальные и максимальные значения показателя, M — среднее арифметическое значение.*

Возраст лиц, с установленными НР, существенно различался в зависимости от принимаемых МНН (таблица 10).



**Таблица 10** — Возраст лиц, принимавших анализируемые МНН, за период с 2010 по 2020 гг.

МНН	Возраст, лет							
	N	M	SD	Min	Max	Me	LQ	UQ
Ацетилсалициловая кислота	1735	-	-	1.0	101.0	44.0	26.0	60.0
Ибупрофен	1428	-	-	3.0	95.0	56.0	43.0	66.0
Кеторолак	983	-	-	0.0	96.0	15.0	2.0	39.0
Метамизол натрия	2869	-	-	1.0	95.0	46.0	28.0	61.0
Нимесулид	622	-	-	5.0	90.0	54.0	40.0	63.0
Парацетамол	1718	-	-	0.0	92.0	27.0	15.0	42.0

*Примечание: M — среднее арифметическое, SD (Standard Deviation) — стандартное отклонение, Me — медиана, UQ/ LQ (Upper/Lower quartile) верхний и нижний квартили, N — количество наблюдений, Min / Max минимальные и максимальные значения показателя, M — среднее арифметическое значение.*

Для удобства дальнейшего статистического анализа контингент лиц был разбит на 8 возрастных групп: 1) «младенчество» диапазон значений до 1 года, 2) «раннее детство» диапазон значений от 1 года до 3х лет, 3) «дошкольный возраст» диапазон значений от 4-х до 7 лет, 4) «школьный возраст» диапазон значений от 8 до 17 лет, 5) «молодой возраст» диапазон значений от 18 до 44 лет, 6) «средний возраст» диапазон значений от 45 до 59 лет, 7) «пожилой возраст» диапазон значений от 60 до 74 лет, 8) «старый возраст» от 75 лет и старше.

В таблице 11 представлены данные о встречаемости всех НР у лиц различных возрастных категорий за 11-летний период с 2010 по 2020 гг.

**Таблица 11** — Встречаемость всех НР ед., для анализируемых МНН различных возрастных групп за период с 2010 по 2020 гг.

МНН	Возрастная группа							
	Младенчество	Раннее детство	Дошкольный возраст	Школьный возраст	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Старый
Ацетилсалициловая кислота	11	20	7	136	730	388	320	136
Ибупрофен	0	2	2	13	350	479	413	169
Кеторолак	144	185	103	87	261	99	64	40
Метамизол натрия	0	42	28	135	1185	676	598	205
Нимесулид	0	0	2	2	203	198	159	58
Парацетамол	3	140	164	222	802	232	103	55

Анализ усредненной относительной частоты встречаемости всех НР (таблица 12) у пациентов в зависимости от возрастных групп показал, что среди всех МНН для ряда подозреваемых МНН наблюдали высокий уровень анализируемого показателя, что свидетельствовало о статистически значимо более высоком риске развития НР.

**Таблица 12** — Усредненные за 11 лет (2010-2020 гг.) частоты встречаемости НР различных МНН в зависимости от возрастной группы.

МНН	Возрастная группа			
	Младенчество			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	1	0.5	-0.5	1.5
Ибупрофен	0	0.0	0.0	0.0

Продолжение таблицы 12

Кеторолак	13	4.3	1.9	6.7
Метамизол натрия	0	0.0	0.0	0.0
Нимесулид	0	0.0	0.0	0.0
Парацетамол	0	0.2	-0.5	0.9
МНН	Возрастная группа			
	Раннее детство			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	2	0.9	-0.4	2.3
Ибупрофен	0	0.1	-0.2	0.4
Кеторолак	17	5.5	2.8	8.2
Метамизол натрия	4	2.7	-0.1	5.6
Нимесулид	0	0.0	0.0	0.0
Парацетамол	13	8.2	3.6	12.9
МНН	Возрастная группа			
	Дошкольный возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	1	0.3	-0.5	1.1
Ибупрофен	0	0.1	-0.2	0.4
Кеторолак	9	3.1	1.1	5.1
Метамизол натрия	3	1.8	-0.5	4.1
Нимесулид	0	0.1	-0.2	0.3
Парацетамол	15	9.6	4.7	14.6
МНН	Возрастная группа			
	Школьный возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	12	6.2	2.7	9.8

Продолжение таблицы 12

Ибупрофен	1	0.4	-0.4	1.2
Кеторолак	8	2.6	0.7	4.4
Метамизол натрия	12	8.8	3.8	13.9
Нимесулид	0	0.1	-0.2	0.3
Парацетамол	20	13.1	7.2	18.9
МНН	Возрастная группа			
	Молодой возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	66	33.4	25.2	41.7
Ибупрофен	32	11.8	7.6	16.0
Кеторолак	24	7.8	4.6	11.0
Метамизол натрия	108	77.5	62.5	92.4
Нимесулид	18	5.3	2.8	7.8
Парацетамол	73	47.2	36.1	58.2
МНН	Возрастная группа			
	Средний возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	35	17.8	11.8	23.8
Ибупрофен	44	16.2	11.3	21.1
Кеторолак	9	2.9	1.0	4.9
Метамизол натрия	61	44.2	32.9	55.5
Нимесулид	18	5.2	2.7	7.6
Парацетамол	21	13.7	7.7	19.6
МНН	Возрастная группа			
	Пожилой возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb

Продолжение таблицы 12

Ацетилсалициловая кислота	29	14.7	9.2	20.1
Ибупрофен	38	13.9	9.4	18.5
Кеторолак	6	1.9	0.3	3.5
Метамизол натрия	54	39.1	28.5	49.7
Нимесулид	14	4.1	2.0	6.3
Парацетамол	9	6.1	2.1	10.0
МНН	Возрастная группа			
	Старый			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
Ацетилсалициловая кислота	12	6.2	2.7	9.8
Ибупрофен	15	5.7	2.8	8.6
Кеторолак	4	1.2	-0.1	2.4
Метамизол натрия	19	13.4	7.2	19.6
Нимесулид	5	1.5	0.2	2.8
Парацетамол	5	3.2	0.3	6.1

*Примечание: МНН — международное непатентованное наименование, НГ ДИ — нижняя граница доверительного интервала, ВГ ДИ — верхняя граница доверительного интервала, Отн. — относительная частота встречаемости, Абс. — абсолютная частота встречаемости.*

В соответствии с данными, представленными в таблице 12, анализ усредненной относительной частоты встречаемости всех НР у лиц группы «Младенчество» показал, что среди всех МНН только после приема кеторолака наблюдали высокий уровень анализируемого показателя — 4.3 ррб и . Нижняя граница ДИ (1.9 ррб) у кеторолака был выше по сравнению с ВГ ДИ у других препаратов (1.5 ррб — Ацетилсалициловая кислота, 0.9 ррб — Парацетамол), что свидетельствовало о статистически значимо более высоком уровне НР для кеторолака среди лиц возрастом менее 1 года.

В группе лиц, отнесенных к категории «Раннее детство», наиболее высокий уровень относительной частоты встречаемости НР наблюдали после приема препаратов парацетамола (8.2 ppb) и кеторолака (5.5 ppb). Доля лиц с НР представленных МНН была статистически значимо выше по сравнению с большинством других анализируемых препаратов. Аналогичная статистически значимая разница для парацетамола продемонстрирована в группах «дошкольный» и «школьный» возраст. В группе лиц, отнесенных к категории «школьный возраст», наиболее высокий уровень относительной частоты встречаемости НР наблюдали после приема препаратов парацетамол, метамизол натрия и ацетилсалициловая кислота, 13.1 ppd, 8.8 ppd. и 6.2 ppd., соответственно. В группе «молодой возраст» статистически значимо чаще НР развивались после применения метамизола натрия, парацетамола и ацетилсалициловой кислоты (77.5 ppd, 47.2 ppd. и 33.4 ppd., соответственно). Метамизол натрия показал статистически значимую разницу в развитии НР в группе пациентов среднего возраста (44.2 ppd), в группе пациентов пожилого возраста (39.1 ppd), а также в группе старшего возраста (13.4 ppd).

В таблице 13 представлена сравнительная характеристики частот встречаемости всех НР, усредненных за 11 лет (2010-2020 гг.), анализируемых МНН (данные ранжированы по убыванию встречаемости).

**Таблица 13** — Усредненные за 11 лет (2010-2020 гг.) частоты встречаемости НР различных МНН

МНН	Все возрастные группы			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Метамизол натрия	261	187.5	164.3	210.8
Парацетамол	156	101.3	85.1	117.5
Ацетилсалициловая кислота	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

Анализ данных таблицы 13 показал, что наибольший уровень Отн НР отмечен у препаратов Метамизол натрия (187.5 ppb), Парацетамол натрия (101.3 ppb) и Ацетилсалициловая кислота (67.4 ppb). Частота НР после приема представленных препаратов была статистически значимо в разы больше аналогичного показателя для других МНН.

### 3.2.3. Определение основных системно-органных классов

В таблице 14 приведена структура выявленных НР (по MedDRA-SOC) за 11-летний период с 2010 по 2020 гг. (данные ранжированы по убыванию доли).

**Таблица 14** — Структура выявленных НР (по MedDRA-SOC) за период с 2010 по 2020 гг.

MedDRA-SOC	Доля SOC к общему количеству комплексов, %
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]	48.812
Желудочно-кишечные нарушения [10017947]	13.093
Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]	8.932
Нарушения со стороны нервной системы [10029205]	5.906
Нарушения со стороны иммунной системы [10021428]	5.176
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения [10038738]	3.638
Лабораторные и инструментальные данные [10022891]	2.613
Нарушения со стороны сосудов [10047065]	2.297
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	1.942
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [10019805]	1.834
Травмы, интоксикации и осложнения процедур [10022117]	1.568
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей [10038359]	1.272
Психические расстройства [10037175]	0.759
Нарушения со стороны сердца [10007541]	0.720
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани [10028395]	0.454
Инфекции и инвазии [10021881]	0.315



Продолжение таблицы 14

Нарушения со стороны органа зрения [10015919]	0.217
Нарушения метаболизма и питания [10027433]	0.128
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта [10013993]	0.118
Острое нарушение мозгового кровообращения [10008190]	0.079
Врожденные, семейные и генетические нарушения [10010331]	0.030
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния [10036585]	0.030
Проблемы с продуктом [10077536]	0.030
Нарушение речи [10041466]	0.010
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез [10038604]	0.010
Кровоподтеки, экхимозы и пурпура [10006513]	0.010
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)	0.010

*Примечание: MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (Медицинский словарь по вопросам регулирования лекарственных средств); LLT — Lowest Level Term (Термин самого низкого уровня); PT — Preferred Term (Преимущественный термин); SOC — System organ class (Системно-органный класс)*

Анализ данных таблицы 14 показал, что первые ранговые места в структуре SOC занимали: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785], желудочно-кишечные нарушения [10017947], общие нарушения и реакции в месте введения [10018065], нарушения со стороны нервной системы [10029205]. При этом практически половина всех зарегистрированных НР ассоциирована с поражением кожи и подкожных структур. В дальнейшем структура НР

рассматривается для пяти лидирующих отклонений в зависимости от системно-органного класса.

Усредненная частота встречаемости НР по отдельным SOC для анализируемых МНН приведена в таблице 15.

**Таблица 15** — Усредненные частоты встречаемости НР различных МНН в зависимости от системно-органного класса.

МНН	Системно-органный класс			
	Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	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-органный класс			
	Желудочно-кишечные нарушения			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	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, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb

## Продолжение таблицы 15

Ацетилсалициловая кислота	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, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	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, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	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

*Примечание: МНН — международное непатентованное наименование, НГ ДИ — нижняя граница доверительного интервала, ВГ ДИ — верхняя граница*

*доверительного интервала, Отн. — относительная частота встречаемости, Абс. — абсолютная частота встречаемости.*

В соответствии с данными, представленными в таблице 15, усреднённая относительная частота встречаемости НР у пациентов с SOC Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки показал, что среди всех МНН после приема Метамизола натрия и Парацетамола наблюдали высокий уровень анализируемого показателя, соответственно, — 111.6 и 56.4 ppb, статистически значимо превышающий частоту других препаратов. Усреднённая относительная частота встречаемости НР у пациентов с SOC Желудочно-кишечные нарушения показала, что применение Парацетамола и Ацетилсалициловой кислоты статистически выше ассоциировано с развитием НР — 23.5ppd и 14.6ppd, соответственно. Метамизол натрия и Парацетамол показали статистически значимые отличия в развитии НР со стороны SOC «Общие нарушения и реакции в месте введения» (11.9 ppd и 16.6 ppd, соответственно), аналогичную статистическую разницу данные МНН также продемонстрировали в группе SOC «Нарушения со стороны нервной системы» (9.9 ppd и 9.2 ppd, соответственно). Усреднённая относительная частота встречаемости НР у пациентов с SOC «Нарушения со стороны иммунной системы» показала, что применение Метамизола натрия статистически выше в сравнении с другими МНН — 20.8 ppd. Полученные данные не соотносятся со сведениями, отраженными в существующих референтных источниках (см. таблицу 4), в соответствии с которыми основными системно-органными классами являются отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта, гепато- и кардиотоксичность.

#### 3.2.4. Анализ исходов и критериев серьёзности зарегистрированных нежелательных реакций

В таблице 16 представлены данные о встречаемости НР с различными критериями серьёзности за период с 2010 по 2020 гг.

**Таблица 16** — Встречаемость НР для анализируемых МНН с различными критериями серьезности за период с 2010 по 2020 гг.

МНН	Критерий серьезности			
	Угроза жизни	Смерть	Клинически значимое событие	Госпитализация или ее продление
Ацетилсалициловая кислота	449	57	136	743
Ибупрофен	313	51	130	454
Кеторолак	141	21	227	327
Метамизол натрия	510	31	260	1188
Нимесулид	114	11	71	221
Парацетамол	342	59	179	677
Все препараты	1869	230	1003	3610

*Примечание: МНН — международное непатентованное наименование.*

Как следует из данных, представленных в таблице 16, критерий серьезности «угроза жизни» чаще всего встречался при применении ацетилсалициловой кислоты, критерий серьезности «смерть» чаще всего регистрировался при применении парацетамола. Критерий серьезности «клинически значимое событие» чаще всего репортировался при применении Метамизола натрия, ровно как и критерий серьезности «госпитализация или ее продление».

Структурный анализ усредненной относительной частоты встречаемости перечисленных критериев серьезности (за исключением критерия серьезности «клинически важное событие») показан в таблице 17.

**Таблица 17** — Усредненные за период 2010-2020 гг. частоты встречаемости НР различных МНН с критериями серьёзности

МНН	Критерий серьёзности			
	Угроза жизни			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	41	20.6	14.1	27.0
Ибупрофен	28	10.6	6.6	14.5
Кеторолак	13	4.2	1.9	6.5
Метамизол натрия	46	33.3	23.5	43.1
Нимесулид	10	3.0	1.1	4.8
Парацетамол	31	20.1	12.9	27.3
МНН	Критерий серьёзности			
	Смерть			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	5	2.6	0.3	4.9
Ибупрофен	5	1.7	0.1	3.3
Кеторолак	2	0.6	-0.3	1.5
Метамизол натрия	3	2.0	-0.4	4.4
Нимесулид	1	0.3	-0.3	0.9
Парацетамол	5	3.5	0.5	6.5
МНН	Критерий серьёзности			
	Госпитализация или ее продление			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	68	34.0	25.8	42.3
Ибупрофен	41	15.3	10.6	20.1
Кеторолак	30	9.7	6.2	13.3
Метамизол натрия	108	77.7	62.7	92.6
Нимесулид	20	5.8	3.2	8.3
Парацетамол	62	39.8	29.7	50.0

*Примечание: МНН — международное непатентованное наименование, НГ ДИ — нижняя граница доверительного интервала, ВГ ДИ — верхняя граница доверительного интервала, Отн. — относительная частота встречаемости, Абс. — абсолютная частота встречаемости.*

В соответствии сданными, представленными в таблице 17, после приема метамизола натрия наблюдался высокий уровень анализируемых показателей (критерия серьезности «угроза жизни», а также критерия серьезности «госпитализация и ее продление») — 33.3 ppd. и 77.7 ppd, соответственно. Приема парацетамола, в свою очередь, характеризует высокий уровень другого анализируемого показателя — критерия серьезности «смерть» — 3.5 ppd.

### ***Критерий серьезности и исход «Смерть»***

В таблице 18 приведена характеристика встречаемости исхода «Смерть» (по SOC MedDRA) различных МНН за период с 2010 по 2020 гг. (данные ранжированы по убыванию встречаемости суммы всех МНН с учетом ограничения 10 ед.).

**Таблица 18** — Встречаемость критерия серьезности и исхода «Смерть» по отдельным SOC для анализируемых МНН (по MedDRA-SOC) за период с 2010 по 2020 гг.

MedDRA-SOC	МНН					
	Ацетилсалициловая кислота	Ибупрофен	Кеторолак	Метамизол натрия	Нимесулид	Парацетамол
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]	4	10	5	7	2	8
Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]	16	3	1	0	2	10

## Продолжение таблицы 18

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [10019805]	4	9	2	3	1	12
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	3	7	9	4	0	7
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей [10038359]	0	9	2	0	3	5
Нарушения со стороны сердца [10007541]	6	2	0	1	2	4
Нарушения со стороны иммунной системы [10021428]	1	1	0	12	0	0
Нарушения со стороны сосудов [10047065]	6	1	0	0	0	4
Желудочно-кишечные нарушения [10017947]	4	4	0	0	1	1

Таким образом, общее количество летальных исходов за период 2010 – 2020 гг. составило 158 случаев, большая часть которых ассоциирована с применением парацетамола (51 событие). Далее, 44 случая ассоциированы с применением ацетилсалициловой кислоты, 46 событий с применением ибупрофена, 27 НР связано с лечением метамизолом натрия, 19 НР связаны с применением кеторолака и 11 случаев связаны с нимесулидом. Летальные исходы, главным образом, были ассоциированы с реакциями со стороны кожи и подкожных структур (синдром Стивенса Джонсона, буллёзный дерматит, синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз), также с реакциями иммуноаллергической природы (отёк Квинке), и, в меньшей степени, связано с



реакциями со стороны системно-органного класса «Общие нарушения и реакции в месте введения» — полиорганная недостаточность, также смертельные исходы описаны вследствие кровотечения из язвы желудочно-кишечного тракта.

#### 4. Расчёт социально-экономического бремени нежелательных лекарственных реакций НПВС

##### 4.1. Расчёт прямых затрат на лекарственное обеспечение при выявлении НР у НПВС за период 2010-2020 гг.

Изначально нами были оценены первоначальные затраты фармацевтического и коммерческих рынков на лекарственное обеспечение заявленных МНН, по данным независимого аудита ООО Айкьювиа Солюшинс (таблица 19).

**Таблица 19** — Данные по реализации заявленных МНН по данным розничного и коммерческого рынков за период 2010 – 2020 гг. по данным ООО Айкьювиа Солюшинс

Год	Парацетамол		Метамизол натрия		АСК		Ибупрофен		Диклофенак натрия		Мелоксикам	
	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Сумма оптовых продаж в национальной валюте, руб.	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Сумма оптовых продаж в национальной валюте, руб.	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Сумма оптовых продаж в национальной валюте, руб.	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Сумма оптовых продаж в национальной валюте, руб.	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Сумма оптовых продаж в национальной валюте, руб.	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Сумма оптовых продаж в национальной валюте, руб.
2010	70 234 844	446 803 795	83 991 826	1 101 289 881	123839537	1 364 134 717	37 953 523	2 470 444 536	33 430 770	1 638 952 990	23 600 428	2 451 800 166
2011	76 507 007	457 929 583,	81 256 179	1 173 726 932	135816313	1 591 561 915	43 633 894	2 865 077 553	36 970 711	1 711 109 462	27 806 859	3 031 190 129
2012	66 405 138	452 372 862	75 036 669	1 175 901 137	135333893	1 742 854 489	48 296 585	3 400 494 473	37 540 894	1 654 283 279	27 939 778	3 409 027 964
2013	64 019 511	521 797 073	71 162 885	1 275 974 913	125676626	1 917 063 932	57 112 589	4 312 247 517	39 528 200	1 865 559 188	31 452 328	4 466 745 292
2014	58 816 401	537 957 741	69 341 882	1 650 547 761	127052191	2 336 768 060	58 073 968	4 900 277 094	40 363 645	2 061 607 409	32 217 838	5 190 068 590
2015	56 449 983	629 641 031	60 010 345	1 930 650 946	119447641	2 614 591 904	56 805 065	5 658 694 506	37 704 861	2 045 038 274	29 328 141	5 929 614 244
2016	58 998 235	703 788 070	54 539 774	1 877 416 926	110 831 983	2 709 512 783	65 984 417	6 746 113 853	38 577 634	1 963 316 307	30 725 362	6 259 078 992
2017	59 170 865	753 598 862	55 418 719	1 836 537 234	111 976 101	3 019 324 972	77 454 366	8 112 535 150	43 201 178	2 208 159 914	34 293 045	6 818 377 866
2018	54 021 443	737 675 626,	47 418 314	1 514 671 133	100 526 700	2 462 458 340	80 370 273	8 740 444 108	39 906 015	2 069 021 006	34 060 812	7 066 795 678
2019	52 390 023	796 051 706	42 395 593	1 405 190 794	88 426 334	1 921 353 646	77 833 700	9 227 492 948	38 157 009	2 061 279 915	35 836 303	7 716 200 097
2020	78 731 349	1 692 945 607	40 944 844	1 530 167 304	95 696 501	2 860 888 139	78 593 206	9 606 062 008	36 755 983	2 030 115 623	38 382 860	8 731 129 106
Итого	7 730 561 960		17 705 876 907		27 499 118 831		76 713 568 719		21 308 443 367		61 070 028 123	

ЛС — лекарственное средство, п/е — парентеральный приме, п/о пероральный приём

Как видно из данных, представленных в таблице 19, суммарное количество реализованных упаковок шести лидирующих МНН, равно, как и общее потребление в граммах, имеет тенденции к увеличению.

Оценивая суммарное количество продаж также следует отметить, что затраты на рассматриваемые МНН с период с 2010 по 2020 гг. увеличились, для некоторых из них затраты возросли практически в 3,5 раза (например, парацетамол 446 803 795,1 руб. в 2010 году против 1 692 945 607,62 руб. в 2020 году). Также следует отметить, что самым дорогостоящим является ибупрофен, в то время как самым дешевым является парацетамол.

Итоговые затраты системы здравоохранения на ЛС самых востребованных представителей НПВС составили 212 027 597 907 руб.

Дальнейший расчёт стоимости произведен в зависимости от тарификации по КСГ зарегистрированных НР при применении заявленных МНН с критериями серьезности «смерть» либо «госпитализация или ее продление».

Следует отметить, что общее количество НР с обозначенными критериями серьезности составили следующее количество и расположены в следующем порядке от большего количества сообщений к меньшему: 1) метамизол — 1719 НР; 2) кеторолак — 1069 НР; 3) парацетамол — 835 НР; 4) АСК — 799 НР; 5) ибупрофен — 556 НР; 6) нимесулид 136 НР.

Соответственно, за период 2010-2020 гг. определено 5 114 НР с критериями серьезности «госпитализация или ее продление» или «смерть» при применении ЛС из группы НПВС.

Дальнейшее моделирование осуществляли по заявленному ранее алгоритму: «лучший» сценарий подразумевает законченный случай стационарного лечения с учётом количества зарегистрированных случаев НР без вызова СМП, основной анализ учитывал законченный случай госпитализации и вызов бригады СМП, «худший» сценарий также подразумевал нахождение пациента в ОРИТ до 24 часов включительно. Данные подробно представлены в таблице 20.

**Таблица 20** — Расчёт стоимости бремени всех НР при применении МНН: парацетамол, метамизол натрия, АСК, ибупрофен, диклофенак натрия, мелоксикам при развитии критериев серьезности «госпитализация и ее продление» или «смерть» с указанием кодов по MedDRA v.23.0

Классификация по MedDRA: 1) PT/Proffered Term 2) LLT/Lowest Level Term 3) SOC/System Organ Class	Причина госпитализации	КСГ	Расшировка КСГ	Коэффициент затратоёмкости	Тариф, руб.	Количество зарегистрированных НР	Прогнозируемые затраты с учётом развития «лучшего» сценария, основного анализа и «худшего» сценария**, руб. /за 11 лет (без учёта прямых немедицинских затрат по выдаче листа нетрудоспособности)
1) Ангионевротический отек [10002471] 2) Ангиоотек [10002424] 3) Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]	Отек ангионевротический	st03.002	Ангионевротический отек, анафилактический шок	0,27	5 416,59	1247	«Лучший» сценарий 6 754 487,73
	Отек губ						Основной анализ 10 138 097,53
	Отёк полости рта						«Худший» сценарий 29 064 065,93
	Ангиоотёк						

## Продолжение таблицы 20

1) Крапивница [10046735]2) Крапивница [10046735] 3) Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]	Крапивница острая	st06.002*	Среднетяжелые дерматозы	0,74	14 845,46	1504	«Лучший» сценарий 22 327 571,84
	Крапивница						Основной анализ 26 408 525,44
							«Худший» сценарий 49 235 034,24
1) Слабость [10047862] 2) Астения [10003549] 3) Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]	Слабость	Нет соответствующего показателя КСГ	НП	НП	НП	157	НП
1) Гиповолемический шок [10021138] 2) Гиповолемический шок [10021138] 3) Нарушения со стороны сосудов [10047065]	Гиповолемический шок	st03.002	Ангioneвротический отек, анафилактический шок	0,27	5 416,59	346	«Лучший» сценарий 45 241 234,92
							Основной анализ 2 812 976,54
							«Худший» сценарий 8 064 287,74

Продолжение таблицы 20

1) Головокружение [10013573] 2) Головокружение [10013573] 3) Нарушения со стороны нервной системы [10029205]	Головокружение	st15.017*	Другие цереброваскулярные болезни	0,82	16 450,38	324	«Лучший» сценарий 5 329 923,12 Основной анализ 6 209 064,72 «Худший» сценарий 11 126 477,52
1) Суицидальная попытка с помощью передозировки лекарственных препаратов [10057354] 2) Суицидальная попытка [10042464] 3) Психические расстройства [10037175]	Применение ЛС с целью суицида	st27.013*	Отравления и другие воздействия внешних причин с синдромом органной дисфункции	4,07	81 650,04	31	«Лучший» сценарий 2 531 151,24 Основной анализ 2 531 151,24 «Худший» сценарий 3 085 759,84
1) Рвота [10047700] 2) Рвота [10047700] 3) Желудочно-кишечные нарушения [10017947]	Рвота	st22.002*	Другие болезни органов пищеварения	0,39	7 823,96	34	«Лучший» сценарий 266 014,64 Основной анализ 358 270,24 «Худший» сценарий 874 295,04

## Продолжение таблицы 20

<p>1) Анафилактический шок [10002199]</p> <p>2) Анафилактический шок [10002199]</p> <p>3) Нарушения со стороны иммунной системы [10021428]</p>	Шок анафилактический	st03.002*	Ангioneвротический отек, анафилактический шок	0,27	5 416,59	19	<p>«Лучший» сценарий 102 915,21</p> <p>Основной анализ 154 469,81</p> <p>«Худший» сценарий 442 836,61</p>
<p>1) Почечная недостаточность [10038435]</p> <p>2) Почечная недостаточность [10038435]</p> <p>3) Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей [10038359]</p>	Недостаточность почечная острая	st18.001	Почечная недостаточность	1,66	33 301,98	11	<p>«Лучший» сценарий 366 321,78</p> <p>Основной анализ 396 169,18</p> <p>«Худший» сценарий 563 118,38</p>
<p>1) Аллергическая реакция [10001718]</p> <p>2) Гиперчувствительность [10020751]</p> <p>3) Нарушения со стороны иммунной системы [10021428]</p>	Реакция аллергическая	st03.002*	Ангioneвротический отек, анафилактический шок	0,27	5 416,59	10	<p>«Лучший» сценарий 54 165,90</p> <p>Основной анализ 81 299,90</p> <p>«Худший» сценарий 233 071,90</p>

Продолжение таблицы 20

1) Синдром полиорганной недостаточности [10027803] 2) Синдром полиорганной недостаточности [10077361] 3) Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]	Полиорганная недостаточность	st18.001*	Почечная недостаточность	1,66	33 301,98	8	«Лучший» сценарий 266 415,84
							Основной анализ 288 123,04
							«Худший» сценарий 409 540,64
1) Тромбоцитопения [10043554] 2) Тромбоцитопения [10043554] 3) Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	Тромбоцитопения	st05.004*	Другие болезни крови и кроветворных органов (уровень 1)	1,09	21 866,97	8	«Лучший» сценарий 174 935,76
							Основной анализ 196 642,96
							«Худший» сценарий 318 060,56
1) Вялость [10024642] 2) Вялость [10024642] 3) Психические расстройства [10037175]	Вялость/ Астения	Нет соответствующего показателя КСГ	НП	НП	НП	8	НП



Продолжение таблицы 20

1) Энцефалопатия [10014625] 2) Энцефалопатия [10014625] 3) Нарушения со стороны нервной системы [10029205]	Нейротоксичность	st15.017*	Другие цереброваскулярные болезни	0,82	16 450,38	8	«Лучший» сценарий 131 603,04 Основной анализ 44 768 064,13 «Худший» сценарий 274 727,84
1) Желтуха [10023126] 2) Желтуха [10023126] 3) Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [10019805]	Желтуха	st04.003*	Болезни печени, невирусные (уровень 1)	0,86	17 252,84	7	«Лучший» сценарий 120 769,88 Основной анализ 139 763,68 «Худший» сценарий 246 4,08
1) Тромбоцитопения [10043554] 2) Тромбоцитопения [10043554] 3) Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	Тромбоцитопения	st05.004*	Другие болезни крови и кроветворных органов (уровень 1)	1,09	21 866,97	8	«Лучший» сценарий 174 935,76 Основной анализ 196 642,96 «Худший» сценарий 318 060,56

Продолжение таблицы 20

1) Смерть [10011906] 2) Смерть [10011906] 3) Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]	Смерть	Нет соответствующего показателя КСГ	НП	НП	НП	8	НП
1) Тромбоцитопения [10043554] 2) Тромбоцитопения [10043554] 3) Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	Анемия	st05.004*	Другие болезни крови и кроветворных органов (уровень 1)	1,09	21 866,97	6	«Лучший» сценарий 174 935,76 Основной анализ 196 642,96 «Худший» сценарий 318 060,56
1) Стивенса-Джонсона, синдром [10042032] 2) Стивенса-Джонсона, синдром [10042033] 3) Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]	Синдром Стивенса Джонсона	st06.001*	Редкие и тяжелые дерматозы	1,72	34 505,67	8	«Лучший» сценарий 276 045,36 Основной анализ 297 752,56 «Худший» сценарий 419 170,16

## Продолжение таблицы 20

<p>1) Лекарственный гепатит [10019766]</p> <p>2) Медикаментозное поражение печени [10072268]</p> <p>3) Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [10019805]</p>	Токсический гепатит	st04.003	Болезни печени, невирусные (уровень 1)	0,86	17 252,84	38	<p>«Лучший» сценарий 655 607,92</p> <p>Основной анализ 758 717,12</p> <p>«Худший» сценарий 1 335 450,72</p>
<p>1) Тошнота [10028813]</p> <p>2) Тошнота [10028813]</p> <p>3) Желудочно-кишечные нарушения [10017947]</p>	Тошнота	st22.002*	Другие болезни органов пищеварения	0,39	7 823,96	46	<p>«Лучший» сценарий 359 902,16</p> <p>Основной анализ 484 718,56</p> <p>«Худший» сценарий 1 182 869,76</p>
<p>1) Токсичное воздействие различных веществ [10070863]</p> <p>2) Токсичное воздействие различных веществ [10070863]</p> <p>3) Травмы, интоксикации и осложнения процедур [10022117]</p>	Токсическое воздействие различных веществ	st04.003*	Болезни печени, невирусные (уровень 1)	0,86	17 252,84	4	<p>«Лучший» сценарий 69 011,36</p> <p>Основной анализ 79 864,96</p> <p>«Худший» сценарий 140 573,76</p>

## Продолжение таблицы 20

1) Печеночная недостаточность [10019663] 2) Печеночная недостаточность [10019663] 3) Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [10019805]	Печеночная недостаточность	st04.004*	Болезни печени, невирусные (уровень 2)	1,21	24 274,33	3	«Лучший» сценарий 72 822,99
							Основной анализ 80 963,19
							«Худший» сценарий 126 494,79
1) Отравление [10061355] 2) Отравление [10061355] 3) Травмы, интоксикации и осложнения процедур [10022117]	Отравление	st22.002*	Другие болезни органов пищеварения	0,39	7 823,96	3	«Лучший» сценарий 23 471,88
							Основной анализ 31 612,08
							«Худший» сценарий 77 143,68
1) Боль в животе [10000081] 2) Боль в животе [10000081] 3) Желудочно-кишечные нарушения [10017947]	Боль в животе	st22.002*	Другие болезни органов пищеварения	0,39	7 823,96	3	«Лучший» сценарий 23 471,88
							Основной анализ 31 612,08
							«Худший» сценарий 77 143,68

## Продолжение таблицы 20

1) Отек лица [10014222]	2) Отек лица [10016029]	3) Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]	Отек лица	st03.002	Ангионевротический отек, анафилактический шок	0,27	5 416,59	379	«Лучший» сценарий 2 052 887,61
									Основной анализ 3 081 266,21
									«Худший» сценарий 8 833 425,01
1) Язва желудка [10017822]	2) Язва желудка [10017822]	3) Желудочно-кишечные нарушения [10017947]	Язва желудка	st04.001	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	0,89	18 794,40	64	«Лучший» сценарий 1 202 841,60
									Основной анализ 1 376 499,20
									«Худший» сценарий 2 347 840,00
1) Головная боль [10019198]	2) Головная боль [10019211]	3) Нарушения со стороны нервной системы [10029205]	Головная боль	st15.017*	Другие цереброваскулярные болезни	0,82	16 450,38	10	«Лучший» сценарий 164 503,80
									Основной анализ 191 637,80
									«Худший» сценарий 343 9,80

Продолжение таблицы 20

<p>1) Энцефалопатия [10014625]</p> <p>2) Энцефалопатия [10014625]</p> <p>3) Нарушения со стороны нервной системы [10029205]</p>	<p>Энцефалопатия токсическая</p>	<p>st15.017*</p>	<p>Другие цереброваскулярные болезни</p>	<p>0,82</p>	<p>16 450,38</p>	<p>10</p>	<p>«Лучший» сценарий 164 503,80</p> <p>Основной анализ 191 637,80</p> <p>«Худший» сценарий 343 409,80</p>
<p>1) Тубулоинтерстициальный нефрит [10048302]</p> <p>2) Тубулоинтерстициальный нефрит [10048302]</p> <p>3) Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей [10038359]</p>	<p>Нефрит интерстициальный</p>	<p>st30.001</p>	<p>Тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни мочевой системы</p>	<p>0,86</p>	<p>17 252,84</p>	<p>9</p>	<p>«Лучший» сценарий 155 275,56</p> <p>Основной анализ 179 696,16</p> <p>«Худший» сценарий 316 290,96</p>
<p>1) Снижение артериального давления [10003146]</p> <p>2) Снижение артериального давления [10005734]</p> <p>3) Лабораторные и инструментальные данные [10022891]</p>	<p>Снижение артериального давления</p>	<p>st27.008*</p>	<p>Другие болезни сердца (уровень 1)</p>	<p>0,78</p>	<p>15 647,92</p>	<p>6</p>	<p>«Лучший» сценарий 93 887,52</p> <p>Основной анализ 110 167,92</p> <p>«Худший» сценарий 201 231,12</p>

Продолжение таблицы 20

1) Гастрит [10017853] 2) Гастрит [10017853] 3) Желудочно-кишечные нарушения [10017947]	Гастрит	st04.001	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	0,89	7823,96	255	«Лучший» сценарий 1 995 109,80
							Основной анализ 2 687 026,80
							«Худший» сценарий 6 557 212,80
1) Психомоторная заторможенность [10037213] 2) Психомоторная заторможенность [10037213] 3) Психические расстройства [10037175]	Психомоторная заторможенность	st15.017*	Другие цереброваскулярные болезни	0,82	16 450,38	2	«Лучший» сценарий 32 900,76
							Основной анализ 38 327,56
							«Худший» сценарий 68 81,96
1) Панцитопения [10033661] 2) Панцитопения [10033661] 3) Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	Панцитопения	st05.004*	Другие болезни крови и кроветворных органов (уровень 1)	1,09	21 866,97	1	«Лучший» сценарий 21 866,97
							Основной анализ 24 580,37
							«Худший» сценарий 39 757,57

Продолжение таблицы 20

1) Лейкопения [10024384] 2) Лейкопения [10024384] 3) Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	Лейкопения	st05.004*	Другие болезни крови и кроветворных органов (уровень 1)	1,09	21 866,97	87	«Лучший» сценарий 1 902 426,39 Основной анализ 2 138 492,19 «Худший» сценарий 3 458 908,59
1) Ангионевротический отек [10002471] 2) Ангиоотек [10002424] 3) Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]	Анафилактический отёк	st03.002	Ангионевротический отек, анафилактический шок	0,27	5 416,59	110	«Лучший» сценарий 595 824,90 Основной анализ 894 298,90 «Худший» сценарий 2 563 790,90
1) Почечная недостаточность [10038435] 2) Почечная недостаточность [10038435] 3) Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей [10038359]	Недостаточность почечная острая	st18.001	Почечная недостаточность	1,66	33 301,98	17	«Лучший» сценарий 566 133,66 Основной анализ 612 261,46 «Худший» сценарий 870 3,86



Продолжение таблицы 20

1) Отравление [10061355] 2) Отравление [10061355] 3) Травмы, интоксикации и осложнения процедур [10022117]	Прием ЛС в дозировке, превышающей рекомендованную	st22.002*	Другие болезни органов пищеварения	0,39	7 823,96	27	«Лучший» сценарий 211 246,92
							Основной анализ 284 508,72
							«Худший» сценарий 694 293,12
1) Одышка [10041237] 2) Одышка [10013968] 3) Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения [10038738]	Одышка	st23.001	Другие болезни органов дыхания	0,85	17 052,22	211	«Лучший» сценарий 3 598 018,42
							Основной анализ 4 170 545,82
							«Худший» сценарий 7 372 935,02
1) Лейкопения [10024384] 2) Лейкопения [10024384] 3) Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	Лейкопения, тромбоцитопения, анемия	st05.004*	Другие болезни крови и кроветворных органов (уровень 1)	1,09	21 866,97	75	«Лучший» сценарий 1 640 022,75
							Основной анализ 24 580,37 1 843 527,75
							«Худший» сценарий 2 981 817,75

Продолжение таблицы 20

1) Галлюцинации [10019077] 2) Галлюцинация [10019063] 3) Психические расстройства [10037175]	Галлюцинации	st15.017*	Другие цереброваскулярные болезни	0,82	16 450,38	1	«Лучший» сценарий 16 450,38
							Основной анализ 19 163,78
							«Худший» сценарий 34 340,98
1) Бред [10012239] 2) Бред [10012239] 3) Психические расстройства [10037175]	Бред	st15.017*	Другие цереброваскулярные болезни	0,82	16 450,38	1	«Лучший» сценарий 16 450,38
							Основной анализ 19 163,78
							«Худший» сценарий 34 340,98

\* — выбран синонимичный термин для КСГ

\*\* — реанимация 1-ой категории сложности (до 24 часов включительно) при оказании медицинской помощи в стационарных условиях взрослому населению, код тарифа КСГ 431010

MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (медицинский словарь по вопросам регулирования лекарственных средств); LLT — Lower Level Term (термин нижнего уровня); PT — Proffered Term (преимущественный термин); SOC — System Organ Class (системно-ограниченный класс); АСК – ацетилсалициловая кислота; КСГ – клинико-статистическая группа; ЛС — лекарственное средство

Как видно из данных, представленных в таблицы 20, общая стоимость обеспечения НР при применении шести самых востребованных МНН среди группы НПВС за 10-летний период:

- при развитии «лучшего» сценария составила 58 522 580,09 руб.,
- при расчёте основного анализа затраты на обеспечение НР составили 72 227 963,49 руб.,
- в рамках «худшего» сценария затраты составили 148 888 000,7 руб.

В то же время ввиду того, что кодировка сообщений в АИС РЗН не подразумевает использование МКБ-10, а использует международный классификатор MedDRA, как регламентировано международными требованиями фармаконадзора, для выбора соответствующей КСГ был выбран синонимичный термин. При этом для ряда событий соответствующего КСГ подобрать не удалось.

Кроме того, следует отметить, что в соответствии с классификатором MedDRA v.23.0, основным системно-органным классом, для которого характерно развитие НР с обозначенными выше критериями серьёзности, является кожа и подкожные структуры (SOC «Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]»).

#### 4.2. Расчёт прямых немедицинских затрат

Популяция, которая представлена в АИС РЗН довольно разнообразна. В частности, с одной стороны, как было показано ранее, медиана возраста по всем МНН составила 43,75 лет, но в то же время довольно большая доля НР оказалась характерной для детей раннего возраста (в частности, применительно к парацетамолу и ибупрофену). Таким образом, в расчётах было допущено получение листа нетрудоспособности хотя бы одним из родителей, осуществляющим уход за ребёнком. Как уже было упомянуто ранее, НР, которые внесены в АИС РЗН не кодировались по МКБ-10, ввиду чего ориентировочные сроки временной нетрудоспособности по обозначенным событиям также

учитывались по схожему (синонимичному) термину и представлены в таблице 21.

**Таблица 21** — Ориентировочные сроки и размер оплаты временной нетрудоспособности при развитии НР при применении МНН: парацетамол

Причина госпитализации	МКБ-10	Длительность ВН, дней	Количество случаев, зарегистриро	Стоимость ЛН, руб.
Отек ангионевротический	T78.3 — Ангионевротический отек	10 дней и более, в зависимости от тяжести состояния возможно проведение ВК для продления сроков госпитализации	1247	277 553,2
Отек губ				
Отёк полости рта				
Ангиоотёк				
Крапивница острая	L50 — Крапивница: L50.0 — аллергическая	от 10 до 12	1504	354 119,6
Крапивница				
Слабость	F48.0 — Астенический синдром	15-20	157	186 630,6

## Продолжение таблицы 21

Гиповолемический шок	R57.1 Гиповолемический шок	10 дней и более, в зависимости от тяжести состояния возможно проведение ВК для продления сроков госпитализации	346	95 708
Головокружение	R42 Головокружение и нарушение устойчивости	10 дней и более, в зависимости от тяжести состояния возможно проведение ВК для продления сроков госпитализации	324	95 708
Кожная сыпь	R21 Сыпь и другие неспецифические кожные высыпания	10-12	58	138 776,6
Сыпь				
Сыпь геморрагическая				
Сыпь, зудящая				

## Продолжение таблицы 21

Зуд кожи	L29.9 Зуд неуточненный	15-30	56	200 986,8
Отек лица	T78.3 — Ангioneвротический отек	10 дней и более, в зависимости от тяжести состояния возможно проведение ВК для продления сроков госпитализации	20	47 854
Лекарственный гепатит	K75.2 Неспецифический реактивный гепатит	45-60	38	409 151,7
Токсический гепатит				
Гепатотоксичность				
Медикаментозное поражение печени				

Продолжение таблицы 21

Применение ЛС с целью суицида	T42 Отравление седативными и снотворными средствами	35-50 с возможным направлением на ВК	20	167 489
Рвота	R11 Тошнота и рвота	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	34	24 405,54
Шок анафилактический	T78.2 Анафилактический шок неуточненный	10 дней и более, в зависимости от тяжести состояния возможно проведение ВК для продления сроков госпитализации	19	45 461,3
Дерматит аллергический	L30.9 Дерматит неуточненный	10-12	14	33 497,8



Продолжение таблицы 21

Недостаточность почечная острая	N17.9 Острая почечная недостаточность неуточненная	20-30	11	52 639,4
Реакция аллергическая	T78.4 Аллергия неуточненная	10-12	10	23 927
Головная боль	G43.0 Мигрень без ауры (простая мигрень)	3-5	10	7 178,1
Энцефалопатия токсическая	G92 Токсическая энцефалопатия	30-60	10	71 781
Нефрит интерстициальный	N00 Острый нефритический синдром	60-90	9	129 205,8

Продолжение таблицы 21

Полиорганная недостаточность	R 65.3 Полиорганная недостаточность	80 дней и более, в зависимости от тяжести состояния возможно проведение ВК для продления сроков госпитализации	8	153 132,8
Синдром Стивенса Джонсона	L51.1 Синдром Стивенса Джонсона	21-24	8	40 197,36
Тромбоцитопения	D69.6. Тромбоцитопения неуточненная.	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	8	5 742,48

Продолжение таблицы 21

Вялость	R53 — Недомогание и утомляемость	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	8	5 742,48
Нейротоксичность	G92 Токсическая энцефалопатия	30-60	8	57 424,8
Желтуха	K75.2 Неспецифический реактивный гепатит	45-60	7	75 370,05
Повышение АЛТ	K75.2 Неспецифический реактивный гепатит	45-60	7	75 370,05
Смерть	R99 — Другие неточно обозначенные и неуточненные причины смерти	НП	8	НП

Продолжение таблицы 21

Лейкопения	D72.8 Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	6	4 306,86
Снижение артериального давления	I95.9 Гипотензия неуточненная	7-10	6	10 049,34
Энцефалопатия	G92 Токсическая энцефалопатия	30-60	6	43 068,6
Тошнота	R11 Тошнота и рвота	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	26	18 663,06

Продолжение таблицы 21

Токсическое воздействие различных веществ	T42 Отравление седативными и снотворными средствами	5-7	4	4 785,4
Печеночная недостаточность	K75.2 Неспецифический реактивный гепатит	45-60	3	32 301,45
Отравление	T42 Отравление седативными и снотворными средствами	5-7	3	3 589,05
Боль в животе	R10.4 — Другие и неуточненные боли в области живота	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	3	2 153,43

Продолжение таблицы 21

Гиперчувствительность	T88.7 Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты неуточненная	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	2	1 435,62
Астения	R53 — Недомогание и утомляемость	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	2	1 435,62
Язва желудка	K25 Язва желудка	45-60	1	10 767,15

Продолжение таблицы 21

Психомоторная заторможенность	F04-F06 Преходящее психическое расстройство в связи с органическим заболеванием мозга: органический амнестический синдром, делирий и другие психические расстройства	15-20	2	7 178,1
----------------------------------	--	-------	---	---------

Продолжение таблицы 21

Панцитопения	R79.9 Отклонение от нормы химического состава крови неуточненное	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	1	717,81
Лейкопения	D72.8 Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток	Не регламентировано законодательно, расчёт исходя из минимального срока госпитализации 3 дня	1	717,81



Продолжение таблицы 21

Галлюцинации	F04-F06 Преходящее психическое расстройство в связи с органическим заболеванием мозга: органический амнестический синдром, делирий и другие психические расстройства	15-20	1	3 589,05
--------------	--	-------	---	----------

Продолжение таблицы 21

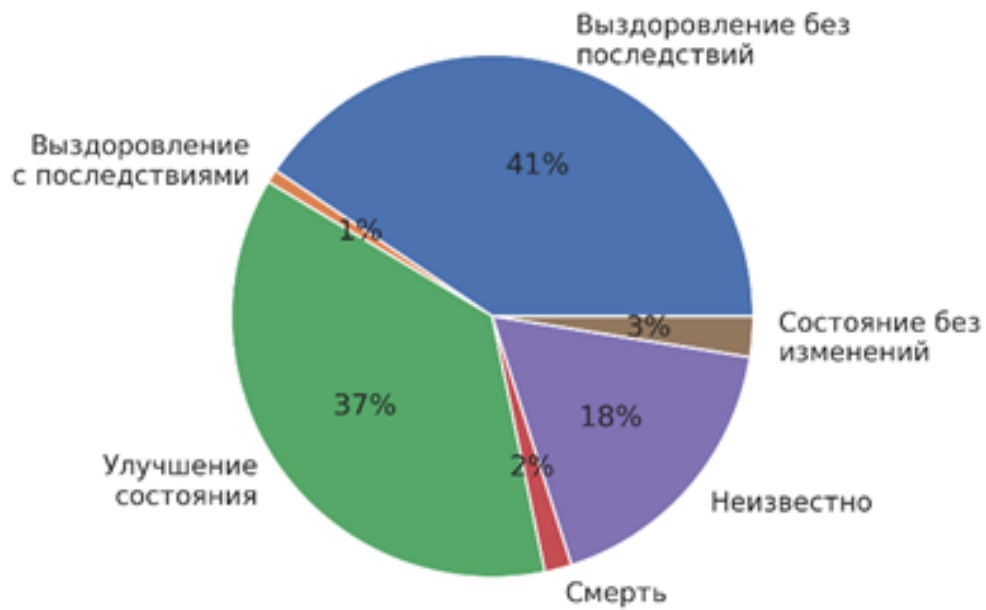
Бред	F04-F06 Преходящее психическое расстройство в связи с органическим заболеванием мозга: органический амнестический синдром, делирий и другие психические расстройства	15-20	1	3 589,05
------	--	-------	---	----------

НР — нежелательная лекарственная реакция, МКБ-10 — международная классификация болезней десятого пересмотра, ВН — временная нетрудоспособность, ЛН — лист нетрудоспособности; ВК — врачебная комиссия; НП — не применимо

Как видно из данных, представленных в таблице 21, учёт расходов на обеспечение листа нетрудоспособности может быть рассчитан исходя из минимального количества дней временной нетрудоспособности, но в то же время при необходимости может быть проведена врачебная комиссия (или медико-социальная экспертиза) для увеличения продолжительности листа нетрудоспособности. Пособие по временной нетрудоспособности с 1 января 2020 года, рассчитанное на основании минимального размера оплаты труда (МРОТ), 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. [103]. В рамках настоящих расчётов были использованы минимальные показатели, а именно — расчёт стоимости листа нетрудоспособности исходя из минимального срока листа нетрудоспособности и при минимальном трудовом стаже пациента. Таким образом, суммарно все прямые немедицинские затраты составили 12 52 817,72 руб.

#### 4.3. Расчёт непрямых затрат

При анализе исходов НР при применении шести заявленных МНН отмечено, что большинство событий закончились без последствий для пациентов, данные анализа представлен на рисунке 12.



**Рисунок 12** — Распределение НР, имеющих критерии серьёзности «смерть» или «госпитализация или ее продление» при применении шести анализируемых ЛС: парацетамол, метамизол, АСК, ибупрофен, диклофенак натрия, мелоксикам

Примечание: НР — нежелательная лекарственная реакция; АСК — ацетилсалициловая кислота

Как видно из данных, представленных на рис. 12, в основном, все НР заканчивались выздоровлением без последствий (41%), в 37% события завершались улучшением состояния, в 2% указан летальный исход, в 3% состояние было без изменений, в 1 % указано выздоровление с последствиями. В 18 % случаев информация не указана (не известно/не применимо). Таким образом, недополученный внутренний валовый продукт (ВВП, ввиду развития, таких событий как инвалидизация или уход за недееспособным членом семьи, практически не вносит вклада в оценку социально-экономического бремени.

#### 4.4. Общие показатели социально-экономического бремени лекарственных средств группы НПВС за период 2010-2020 гг.

Как уже было указано ранее, прямые медицинские составили:

- при развитии «лучшего» сценария составила 58 522 580,09 руб.,
- при расчёте основного анализа затраты на обеспечение НР составили 72 227 963,49 руб.,
- в рамках «худшего» сценария затраты составили 148 888 000,7 руб.

Принимая во внимание также затраты на обеспечение листов нетрудоспособности (прямые немедицинские затраты) итоговый вклад в обеспечение последствий инициального назначения ЛС группы НПВС составляет:

- при развитии «лучшего» сценария составила 59 775 397,81 руб.,
- при расчёте основного анализа затраты на обеспечение НР составили 73 480 781, 21руб.,
- в рамках «худшего» сценария затраты составили 150 140 818, 42 руб.

Полученные данные дополнительно проиллюстрированы и представлены на рисунке 13.



**Рисунок 13** — Социально-экономическое бремя заявленных МНН в период за 2010 – 2020 гг. с учётом прямых медицинских затрат и прямых немедицинских затрат в сравнении с затратами на первоначальное назначение

при применении основных представителей НПВС, востребованных на территории РФ

*\*для удобства визуализации показана логарифмическая шкала*

Как видно из данных, представленных на рис. 13, при развитии «лучшего сценария» расходы составили 12 971 112,26 руб., затраты системы здравоохранения требующие обеспечение НР в рамках «основного анализа» составили 15 801 920,86 руб., и при развитии «худшего сценария» расходы составили 27 377 544,02 руб. Таким образом, расходы, даже при условии развития «худшего» сценария, покрывающие необходимость устранить последствия изначального назначения ЛС группы НПВС не превосходят первоначальные затраты на лечение первичной причины назначения, таким образом, применение обозначенных медикаментов экономически оправдано.

#### 4.5. Определение факторов риска, определяющие безопасность применения группы НПВС

Как было описано ранее в разделе 3.2.2 «Описательная статистика», большее количество НР зарегистрировано в женской популяции. Превалирующее количество спонтанных сообщений представлено в отношении парацетамола, метамизола и ацетилсалициловой кислоты. Кроме того, в отношении ряда МНН (в частности парацетамол и ибупрофен) характерны «выбросы» в сторону учащения регистрации НР со стороны младшего детского возраста.

Расчёт отношения шансов, в зависимости от пола представлен в таблице 22.

**Таблица 22** — Расчёт отношения шансов, в зависимости от пола

	Исход есть (развитие НР с критерием серьёзности смерть/госпи тализация/уг роза жизни)	Исхода нет (развитие НР с другими критериями серьёзности)	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)	
$ОШ = \frac{A * D}{B * C} = 1,2$				

Примечание: НР — нежелательная реакция, ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов

Как видно из таблицы 22, 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 (для МНН: парацетамол и ибупрофен). Шанс развития НР, где в качестве фактора риска учитывается младший детский возраст составляет 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).



#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Экономические потери, связанные с НР, могут быть измерены в краткосрочной и долгосрочной перспективе, а также быть потенциально предсказуемые. Это, в свою очередь, позволит расставить приоритеты при закупке определенных лекарств на основе их профиля безопасности. Краткосрочный взгляд на экономические потери может включать, например, такие показатели, как стоимость терапии НР, дополнительные койко-дни в связи с более длительным пребыванием в стационаре, дополнительные консультации и диагностические процедуры. Системный анализ информации позволяет выявить основные причины развития событий, ассоциированных с вопросами безопасности, а также выявить сектор общественного здравоохранения, нуждающийся в модернизации. Следовательно, системой общественного здравоохранения можно эффективно управлять, оценивая ключевые показатели экономической стоимости нерационального назначения ЛС.

Как уже было упомянуть в разделе 1.6. «Потребление лекарственных средств», в мировой практике при проведении фармакоэпидемиологических исследований применяют два метода – обзор применения лекарственных средств DUR и программу оценки использования лекарств DUE. Применение DUR позволяет охарактеризовать применяемую фармакотерапию в точки зрения ее рациональности, а также характера потребления в разрезе конкретного региона, области и т.д. Преимуществом настоящей методологии является формирование и ведение актуального реестра медикаментов, которые применяется в конкретной географической зоне/регионе/стационаре и т.д. В свою очередь это создает предпосылки для получения объективных и достоверных данных об организации и качестве закупок и доступности лекарственных препаратов, а также их соответствия существующим стандартам. Помимо этого, программа оценки использования лекарств позволит проводить, к примеру, кросс-секционные исследования для оценки эффективности терапии, проводимой в разрезе

определенного промежутка времени и при ее неэффективности оперативно переоценивать использование медикаментов.

В рамках DUE, представляется возможным оценить корректность назначения, дозировку, длительность терапии и т.д. [21], что и было приведено в рамках настоящего исследования. Основными плюсами настоящего подхода являются, во-первых, непрерывный контроль рациональности использования лекарственных средств в отношении ряда параметров — корректность назначения, дозировки, эффективности и, во-вторых, постоянное улучшение качества назначаемой и используемой фармакотерапии.

Необходим постоянный механизм для регулярного анализа потребления и расходов на лекарственное обеспечение. Для оптимизации вопросов по вопросам корректности и оптимизации лекарственного обеспечения как в разрезе стационара, так и в разрезе региона или федерального округа будет способствовать формирование ведомства, отвечающего за обозначенную программу. Размер подразделения будет зависеть от рабочей нагрузки, но должен включать по крайней мере одного сотрудника, врача клинического фармаколога, обладающего достаточной квалификацией и навыками работы по обозначенным в настоящем исследовании методологиям.

За период 2010-2020 гг. при оценке общего потребления (пероральные и парентеральные формы ЛС) были определены лидеры по количеству потребления — это парацетамол, метамизол, АСК, ибупрофен, кеторолак, нимесулид. При перерасчёте с использованием методологии DDDs распределение по уровню объёма потребления оказалось несколько иным:

1) на первом месте — нимесулид (общее количество DDDs 3 488 087 409), в то время как по уровню общего потребления нимесулид располагался на последнем, шестом, месте;

2) на втором месте — кеторолак (общее количество DDDs 3 053 926 968), в то время как по уровню общего потребления кеторолак располагался пятом месте;

3) на третьем месте — ибупрофен (общее количество DDDs 2 692 012 573), при этом по уровню общего потребления располагается на четвертом месте;

4) на четвертом месте АСК (общее количество DDDs 1 984 352 951), хотя по уровню общего количества потребления данное ЛС лидировало;

5) на пятом месте парацетамол (общее количество DDDs 1 545 040 695), хотя по уровню общего потребления располагается на втором месте;

6) на шестом месте метамизол (общее количество DDDs 1 390 781 336), в то время как по уровню общего потребления метамизол располагался на третьем месте.

Следует подчеркнуть, что настоящее исследование имеет ряд ограничений, в частности, в расчёты не вошли те ЛС, которые имеют комбинированный состав. Данное обстоятельство свидетельствует в пользу того, что приведенные в исследовании показатели могут быть выше. При анализе сведений, предоставленных ООО «Айкьювия Солюшинс» относительно реализации АСК на территории РФ удалось идентифицировать назначение данного МНН по двум основным направлениям — в качестве антиагреганта (код по АТХ В01АС06) и в качестве НПВС (код по АТХ N02BA01), в связи с чем, несмотря на лидирующую позицию относительно реализованных упаковок потребление данного ЛС оказалось относительно небольшим.

Вероятно, различия в суммарном потреблении в граммах перорального и парентерального применения с DDD обусловлено тем, что DDD не всегда соответствует числу назначений и назначенной дозировке (поскольку она является средним значением двух или более чаще всего используемых доз). Проведенный анализ базы данных национальной системы «Фармаконадзор» за 10-летний период позволил идентифицировать количество и качество

зарегистрированных спонтанных сообщений в отношении представителей НПВС.

Уровень потребления указанных МНН не однозначно соотносится с уровнем репортирования спонтанных сообщений в АИС РЗН (коэффициент корреляции — 0,91). Большая часть данных о потреблении ЛС группы НПВС положительно коррелирует с количеством отрепортированных НР в АИС РЗН. Следует отметить, что в отношении одного МНН — метамизола, который по уровню потребления находится на шестом месте, а по уровню репортируемости НР в связи с его применением на втором месте, положительная корреляция отсутствует. Данное обстоятельство может быть объяснено разным факторами, в том числе и значительными различиями в профилях безопасности обозначенных МНН. Можно заключить, что потенциальные риски фармакотерапии в отношении метамизола превалируют над рисками от назначения других ЛС из группы НПВС. Кроме того, разная частота в количестве зарегистрированных событий, ассоциированных с вопросами безопасности, может быть связана с низкой настороженностью в отношении представителей группы НПВС со стороны пациентов и врачей, так как данные ЛС представлены на фармацевтическом рынке довольно давно. Также немаловажную роль играет низкая информированностью работников системы здравоохранения о необходимости предоставлять сведения в национальную базу данных «Фармаконадзор».

Стоит также подчеркнуть тот факт, что за заявленный промежуток времени количество спонтанных сообщений относительно невелико (20 088), несмотря на то, что данная группа ЛС является одной из самых востребованной со стороны населения благодаря безрецептурному отпуску и широкому спектру показаний к применению. С одной стороны, это указывает на недостаточный медицинский мониторинг назначенной фармакотерапии как на стационарном, так и на амбулаторных этапах лечения пациентов со стороны медицинских работников. С

другой — небольшое количество зарегистрированных НР связано с низкой информированностью медицинских работников о необходимости предоставления сведений с национальную базу. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, критерием эффективности системы репортирования при применении метода спонтанных сообщений условно считается показатель 100 сообщений на 1000 врачей в год (показатель, характерный для Великобритании, Канады, Швеции, Австралии, Новой Зеландии), или примерно 600 сообщений на 1 млн. жителей [39; 59]. Таким образом, можно сделать заключение о том, что количество внесённых спонтанных сообщений в АИС РЗН в отношении заявленного перечня МНН является относительно низким. Даже по тому объёму данных, которые представлены в АИС РЗН на момент разработки настоящего исследования, можно заключить, что преобладающее количество сообщений описывает поражение кожи и подкожных структур (при кодировании сообщений с использованием классификатора Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs версия 23.0). Данный факт не согласуется с данными референтных источников информации, так как в отношении НПВС, главным образом, описывается гастротоксичность и реакции со стороны сердечно-сосудистой системы [52], что подтверждают также данные открытых литературных источников. Данный факт, в том числе, может указывать на неэффективность постмаркетинговых наблюдений со стороны компаний, являющихся разработчиками ЛС.

Общие тенденции последних десятилетий отражают тот факт, что международная практика существующих систем здравоохранений направлена на модификацию своих систем лекарственного обеспечения граждан. Цель модернизации — формирование формуляр, который предусматривает, какие лекарства покрываются всеобщим медицинским страхованием и при каких обстоятельствах [2]. Это продиктовано тем, что данные фармакоэкономического анализа, а также данные открытых литературных источников указывают на то, что экономические затраты государства на покрытие расходов на

нерациональное потребления ЛС (не по назначению, самолечение, некорректная продолжительность лечения, ошибки в выборе дозировки и пр.) значительно превосходят затраты на лечение первичной причины назначение конкретного ЛС. В свою очередь, это формирует необходимость в системном анализе использования лекарств и расходов. Анализ использования лекарств может показать, соответствует ли общая сумма расходов на лекарства установленному бюджету, связан ли перерасход или недостаточное освоение бюджета с какими-либо определенными ЛС или согласуется ли использование лекарственных средств с ожидаемой или желаемой эффективностью лечения.

Результаты настоящего анализа показывают, что назначение НПВС в РФ сопряжено со значительными материальными затратами. Расходы большей частью ассоциированы с оплатой законченных случаев госпитализации в условиях круглосуточного стационара и ОРИТ при лечении НР со стороны кожи и подкожных структур. Следует подчеркнуть, что в национальной базе фигурируют такие сообщения как «синдром Стивенса Джонсона», «синдром Лаелла», «полиорганная недостаточность», ряд событий ассоциирован с шокowymi состояниями, которые в соответствии с КСГ являются самыми дорогостоящими по системе тарификации ОМС. Кроме того, для ряда НР исход указан как «смерть» (5% от всех сообщений) и «выздоровление с последствиями» (2% от всех сообщений), т.е. можно предположить, что на данные события повлекли за собой затраты в долгосрочной перспективе.

В рамках настоящего исследования для моделирования социально – экономического бремени НР НПВС были учтены только два критерия серьёзности, в то время как в АИС РЗН вносится 6 типов критериев серьёзности. Данное ограничение объясняется тем фактом, что при расчёте стоимости с учётом КСГ и учёта коэффициента затратноёмкости должен учитываться факт законченного случая госпитализации. Таким образом, в расчёте не были включены события, ассоциированные с выплатами из системы ОМС при

оказании первичной медико-социальной помощи на этапе амбулаторного ведения пациентов. Анализ реестра НР, типы реакций были закодированы репортёрами (лицами, предоставившими сведения в АИС РЗН) с использованием международного классификатора MedDRA. MedDRA, в свою очередь, не всегда находит отражение своих терминов в других системах кодирования, в частности МКБ-10. Ввиду вышеописанного часть терминов была заменена на синонимичный или же не вошла в итоговый анализ (ввиду невозможности подобрать аналог). По той же причине не представляется возможным оценить необходимость дополнительного лекарственного обеспечения, так как исключается применение национальных рекомендации по ведению той или иной нозологической формы.

## ВЫВОДЫ

1) Основным системно-органным классом, по которому предоставляются спонтанные сообщения с критериями серьезности «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 нежелательных лекарственных реакций представителей группы НПВС с учётом прямых медицинских затрат и прямых немедицинских затрат может быть спрогнозировано в зависимости от критерия серьезности нежелательного явления. Даже с учётом развития самого неблагоприятного сценария развития нежелательной реакции, 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 нежелательных явлений при применении НПВС: большая часть зарегистрированных спонтанных сообщений 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 лекарственных средства.

5) Объём представленных спонтанных сообщений 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 RDW.

## 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 в целом, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- DDD — Defined Daily Dose;
- DUE — Drug Utilization Evaluation;
- DUR — Drug Utilization Research;
- FDA — Food and Drug Administration;
- FAERS — FDA Adverse Event Reporting System;
- MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs;
- RMP — Risk Management Plan;
- RWD — Real-World Data;
- RWE — Real-World Evidence;
- SAE/ SDR — Serious Adverse (Drug) Reaction (Event);
- SUSAR — Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction;
- АИС РЗН — Автоматизированная система Росздравнадзора;
- АСК — Ацетилсалициловая кислота;
- ВВП — Валовый внутренний продукт;
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения;
- ГББ — Глобальное бремя болезни;
- ГРЛС — Государственный регистр лекарственных средств;
- ДИ — доверительный интервал;
- ЖНВЛП — Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;
- ЖКТ — Желудочно-кишечный тракт;
- ИМП — Инструкция по медицинскому применению;
- КПГ — Клинико-профильная группа;
- КСГ — Клинико-статистическим группа;
- ЛС — Лекарственное средство;
- МКБ-10 — Международный классификатор болезней 10-го пересмотра;
- МНН — Международное непатентованное наименование;

- МРОТ — Минимальный размер оплаты труда;
- НЯ — Нежелательное явление;
- НР — Нежелательная реакция;
- ННР — Непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции;
- НПВС — Нестероидные противовоспалительные средства;
- ОРИТ — Отделение реанимации и интенсивной терапии;
- ПГТ — Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи;
- ПСС — Причинно-следственная связь;
- ПУР — План управления рисками;
- РКИ — Рандомизированные клинические исследования;
- СНР — Серьёзная нежелательная реакция;
- СННР — Серьёзная непредвиденная нежелательная реакция;
- СС — Спонтанные сообщения;
- ССС — Сердечно сосудистые события;
- ОРИТ — Отделение реанимации и интенсивной терапии;
- ОШ — Отношение шансов;
- СКЗ — Средневзвешенный весовой коэффициент затратоемкости;
- ТН — Торговое наименование;
- УЛФ — Уполномоченным лицом по фармаконадзору;
- ФН — Фармаконадзор;
- ФЭК — Фармакоэкономический методологический подход;
- ЦОГ — Циклооксигеназа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, В.В. Желудочно-кишечные осложнения при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами (по материалам исследования CONDOR) / В. В. Алексеев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 4. – С. 81-85.
2. Антропова, Г.А. Необходимость проведения фармацевтического консультирования в системе обращения лекарственных средств / Г. А. Антропова, Т. И. Оконенко, Л. Г. Прошина // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2022. – № 1. – С. 75-80.
3. Асецкая, И.Л. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе / И.Л. Асецкая, С.К. Зырянов, А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2018. – № 4. – С. 53-72.
4. Бакрадзе, М.Д. Острые лихорадочные синдромы у детей / М. Д. Бакрадзе // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2021. – № 2. – С. 185-192. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-lihoradochnye-sindromy-u-detey> (дата обращения: 29.08.2022).
5. Безруков, Н.С. Экономическая оценка потерь общественного здоровья как фактор развития человеческого капитала / Н.С. Безруков, Е.В. Полянская // Вестник ТОГУ. – 2009. – № 1. – С. 57-64.
6. Белоусов, Ю.Б. Постмаркетинговая безопасность лекарств фармаконадзор / Ю. Б. Белоусов, А. Н. Грацианская // Лечебное дело. – 2007. – № 2. – С. 17-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/postmarketingovaya-bezopasnost-lekarstv-farmakonadzor> (дата обращения: 29.08.2022).
7. 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.

8. Василюк, В.Б. Сравнительный анализ стоимости нежелательных лекарственных реакций при применении МНН: Целекоксиб на до- и пострегистрационных этапах при планировании бюджета организации / В.Б. Василюк., Г.И. Сыраева, М.В. Фарапонова, Ю.О. Зырянова // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 8. – № 3. – С. 36-42.

9. 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.

10. Веков, Т.Й. Рациональная фармакотерапия, основанная на результатах фармакоэкономического аудита: принципы и применение в Болгарии / Т.Й. Веков // РФК. – 2014. – №4. – С. 402-405. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-farmakoterapiya-osnovannaya-na-rezultatah-farmakoeconomicheskogo-audita-printsipy-i-primenenie-v-bolgarii> (дата обращения: 29.08.2022);

11. Вельц, Н.Ю. К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов / Н.Ю. Вельц, Т.М. Букатина, Е.О. Журавлева // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – Т. 6. – № 3. – С. 123-129.

12. Викторов, А.П. Рофекоксиб: рациональная фармакотерапия обоснована, контроль за безопасностью продолжается / А.П. Викторов, Г.А. Проценко, О.Е. Базика // Украинский ревматологичний журнал. – 2006. – Т. 24. – № 2. – С. 45-53.

13. Гильдеева, Г.Н. Проблемы контроля лекарственной безопасности в РФ: роль специалистов по фармаконадзору / Г.Н. Гильдеева, С.В. Глаголев, В.И. Юрков // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 5. – С. 114-118.

14. Глаголев, С.В. Надлежащая практика фармаконадзора Российской Федерации и Евразийского экономического союза, гармонизация с международными подходами и практиками / С.В. Глаголев // «Международная

научно-практическая конференция ФАРМАКОНАДЗОР. Современные вызовы и возможности» – Москва, 2012

15. Говорин, А.В. Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза / А.В Говорин., А.П. Филёв // РФК – 2012. – № 2. – С. 237-241. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/atsetilsalitsilovaya-kislota-v-profilaktike-aterotromboza> (дата обращения: 29.08.2022).

16. Гольдина, Т.А. Обзор исследований реальной клинической практики / Т.А. Гольдина, А.С Колбин, Д.Ю. Белоусов, В.Г. Боровская // Качественная Клиническая Практика. – 2021. – № 1. – С. 56–63.

17. Гольдина, Т.А. Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении / Т.А. Гольдина, Н.И. Суворов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. – Т. 31. – № 1. – С. 21–29.

18. Гомон, Ю.М. Анализ потребления антибактериальных препаратов для системного применения в стационарах г. Санкт-Петербурга в 2014–2015 гг / Ю.М. Гомон, А.А. Курылев, А.С. Колбин // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 115-123.

19. Гомон, Ю.М. Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике / Ю.М. Гомон, М.А. Арепьева, Ю.Е. Балыкина, А.С. Колбин // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – Т. 11. – № 1. – С. 27-36.

20. ГОСТ Р 52379-2005/ НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. Надлежащая клиническая практика

21. Дрёмова, Н.Б. Исследование потребительского выбора панкреатин-содержащих лекарственных средств / Н.Б. Дрёмова, Н.И. Афанасьева, Т.Г. Афанасьева // Актуальные проблемы медицины. – 2012. – № 22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-potrebitelskogo-vybora-pankreatin-soderzhaschih-lekarstvennyh-sredstv> (дата обращения: 29.08.2022).

22. Журавлева, М.В. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора / М.В. Журавлева, Б.К. Романов, Г.И. Городецкая // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т.7. – № 3. – С. 109-119.

23. Жураховская, Д.В. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне / Д. В. Жураховская, Е.Е. Лоскутова, И.А. Виноградова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 628-628.

24. Казаков, А.С. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств / А.С. Казаков, Е.В. Шубникова, М.А. Дармостукова. // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7. – № 3. – С. 120-126.

25. Каратеев, А.Е. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, В.Т. Ивашкин // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – С. 1-29.

26. Колбин, А.С. Оценка технологий здравоохранения орфанных заболеваний. На примере социально-экономического бремени спинальной мышечной атрофии/ А.С. Колбин, Д.В. Влодавец, А.А. Курылев // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18. – № 5. – С. 408-415.

27. Колбин, А.С. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19 / А.С. Колбин, Ю.М. Гомон, Ю.Е. Балыкина // Качественная Клиническая Практика. – 2021. – № 1. – С. 24-34.

28. Корянова, К. Н. Особенности международных и региональных систем фармаконадзора/ К.Н. Корянова, А.В. Матвеев, Е.А. Егорова, Э.Ю. Бекирова // Регионология. – 2020. – Т. 28. – № 3 – С. 571-597.

29. Котлуков, В.К. Рациональная жаропонижающая терапия при ОРВИ у детей/ В.К. Котлуков, Т.В. Казюкова, Н.В. Антипова // МС. – 2018. – №17. – С.



109-113. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-zharoponizhayuschaya-terapiya-pri-orvi-u-detey> (дата обращения: 29.08.2022).

30. Куликов, А. Ю. Методология моделирования в фармакоэкономике. / А. Ю. Куликов, Т.Т. Нгуен, А.Д. Тихомирова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 8-15.

31. Курсов, С.В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола (аналитический обзор) / С.В. Курсов, В. В. Никонов // МНС. – 2016. – № 5 – С. 27-35. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsiklooksigenaza-fiziologicheskie-effekty-deystvie-ingibitorov-i-perspektivy-dalneyshego-ispolzovaniya-paratsetamola> (дата обращения: 29.08.2022).

32. Леонова, М.В. Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов/ М.В. Леонова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 10. – С. 107-116.

33. Ли́ла, А.М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации / А.М. Ли́ла, Р.О. Древаль, В.В. Шипицын // Современная ревматология. – 2018. – № 3. – С. 112-119. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-organizatsii-meditsinskoj-pomoschi-i-lekarstvennogo-obespecheniya-pri-revmaticheskikh-zabolevaniyah-i-sotsialno> (дата обращения: 29.08.2022).

34. Матвеев, А.В. Применение системы проблем, связанных с лекарственными препаратами (drug-related problems), на примере группы нестероидных противовоспалительных средств / А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А Егорова, Е.И. Коняева // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 215-223.

35. Матвеев, А.В. Ретроспективный анализ карт-извещений о нежелательных реакциях антибиотиков пенициллинового ряда с применением

метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами. / А.В. Матвеев, А.Е. Крашенников, Е.А. Егорова, Е.А. Коняева // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 57-64. – URL: <https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/624> (дата обращения: 23.04.2020)

36. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М., – 2016. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-AVB-23.12.2016.pdf>.

37. Миронов, А.Н. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. / А.Н. Миронов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – № 2. – С. 4-5.

38. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология: учебник для медицинских ВУЗов. 6-е изд., перераб. и доп. / Михайлов И.Б. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. – 627 с.

39. Мурашко, М.А. Актуальные вопросы мониторинга безопасности лекарственных средств в Российской Федерации/ М.А. Мурашко, Д.В. Пархоменко, И.Л. Асецкая // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 72-80.

40. Налетов, С.В. Фармакоэкономический анализ как важное направление деятельности клинического фармаколога / С.В. Налетов, О.С. Налетова, М.М. Алесинский // Университетская клиника. – 2021. – № 2. – С. 134-138.

41. Омеляновский, В.В. Анализ стоимости болезни — проблемы и пути решения. / В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, Е.В. Деркач, Н.Д. Свешникова // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – № 3. – С. 6-12.

42. Орехова, Л.Ю. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода, В.Г. Атрушкевич // Пародонтология. – 2021. – Т. 26. – № 3. – С. 211-222.

43. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (утвержденных решением Совета ЕЭК 03.11.2016 г., вступивших в силу 06.05.2017 г.)

44. Горшкова, И.В. Общественное здоровье и экономика. / И.В. Горшкова, Б.Б. Прохоров, Е.В. Тарасова, Д.И. Шмаков // URL: <https://ecfor.ru/publication/obshhestvennoe-zdorove-i-ekonomika/> (дата обращения: 23.04.2020)

45. Пырикова, Н.В. Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, и пути их снижения / Н.В. Пырикова, О.Н. Антропова, И.В. Осипова // РФК. – 2019. – № 5. – С. 750 – 758.

46. Солодовников, А.Г. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу / А.Г. Солодовников, Е.Ю. Сорокина, Т.А. Гольдина // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2020. – Т. 3. – № 41. – С. 9–16.

47. Ревазова, З.В. Современные тенденции в фармакотерапии миомы матки, сопровождающейся обильными менструальными кровотечениями и анемией: литературный обзор / З.В. Ревазова, Л.В. Адамян, О.Н. Логинова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – № 1. – С. 80-92.

48. Руководство ICH "Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности". – Москва. – 2009.

49. Стуров, Н. В. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС для врача общей практики / Н.В. Стуров, В.И. Кузнецов // Земский врач. – 2011. – № 1. – С. 11-14.

50. Сыраева, Г.И. Регистрация сообщений о нежелательных лекарственных реакциях при лечении COVID-19 в Российской Федерации и США / Г.И. Сыраева, А.С. Колбин, Т.А. Сергеева, С.А. Мишинова // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31. – № 1. – С. 91-96.

51. 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.

52. Сыраева, Г.И. Фармакоэкономический анализ применения НПВС в РФ: данные на до – и пострегистрационно этапах. / 20 - 21 января 2022 года, доклад XXV ежегодная научная сессия института фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ.

53. 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.

54. Ткаченко, О.В. Выбор, покупка и потребление лекарственных препаратов: опыт социологического исследования / О.В. Ткаченко // Russian Journal of Education and Psychology. – 2013. – Т. 6. – № 26. – С. 1-24. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-pokupka-i-potreblenie-lekarstvennyh-preparatov-opyt-sotsiologicheskogo-issledovaniya> (дата обращения: 29.08.2022).

55. Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор».

56. Филиппова, А.В. Системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике / А.В. Филиппова, А.С. Колбин, Е.В. Вербицкая // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 2 – С. 75-84.

57. Чеберда, А. Е. Исследования потребления лекарственных средств / А. Е. Чеберда // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 1. – С. 42-45. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovaniya-potrebleniya-lekarstvennyh-sredstv> (дата обращения: 29.08.2022).

58. Шостак, Н.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, Д.А. Аничков // Клиницист. – 2020. – Т. 14. – № 1-2. – С. 91-99.
59. Aagaard, L. Global patterns of adverse drug reactions over a decade – analyses of spontaneous reports to Vigibase™. / L. Aagaard, J. Strandell, L. Melskens // Drug Saf. – 2012. – Vol. 35. – № 12. – P. 1171-1182.
60. Arfè, A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study / A. Arfè, L. Scotti, C. Varas-Lorenzo // *bmj*. – 2016. – P. 1-11.
61. Armstrong, E.P. The economic burden of spinal muscular atrophy. / E.P. Armstrong, D.C. Malone, W.S. Yeh // *J Med Econ*. – 2016 – Vol.19. – № 8. – P. 822-826.
62. Baker, M.N. SAIDs in CKD: are they safe? / M. Baker, M. Perazella // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2020. – Vol. 76. – № 4. – P. 546-557.
63. Marques, F. Batel. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. / F. Batel Marques, A. Penedones, D. Mendes, C. Alves // *Clinicoecon Outcomes Res*. – 2016. – Vol. 8. – P. 413-426.
64. Bouvy, J.C. De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies / J.C. Bouvy, M.L. De Bruin, M.A. Koopmanschap // *Drug Saf*. – 2015. – Vol. 38. – № 5. – P. 437-453.
65. Briggs, A. An introduction to Markov modelling for economic evaluation/ A. Briggs, M. Sculpher // *Pharmacoeconomics*. – 1998. – Vol. 13. – № 4. – P. 397-409.
66. Chan, F. K. L. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial / F. K. L. Chan, Y.L. Jessica Ching, Kit Tse Yee // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – № 10087. – P. 2375-2382.

67. Chong, H.Y. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review / H.Y. Chong, S.L. Teoh, D.B. Wu // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2016. – № 12. – P. 357-373.

68. Редакционная статья. VI Congress with international participation «development of pharmacoconomics and pharmacoepidemiology in russian federation» // *farmakoeconomika. Modern Pharmaco-economic and Pharmacoepidemiology.* – 2015. – Т. 5. – № 1. – С. 36-88.

69. European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1). 2014. - URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf) (date of treatment 14.04.2019).

70. Fokunang, C.N. Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) in resource limited countries / C.N. Fokunang, E.T. Fokunang, K. Frederick // *MOJ Toxicol.* – 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 5–13.

71. Harirforoosh, S. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications / S. Harirforoosh, W. Asghar, F. Jamali // *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences.* – 2013. – Vol. 16. – № 5. – P. 821-847.

72. Hawkey, C. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment / C. Hawkey // *British journal of rheumatology.* – 1998. – Vol. 37. – № 9. – P. 937-945.

73. Kaewput, W. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor use and progression of renal function in patients with chronic kidney disease: a single-center retrospective cohort study / W. Kaewput, P. Disorn, B. Satirapoj // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* – 2016. – Vol. 9. – P. 273.

74. Lafrance, J. P. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury / J.P. Lafrance, D.R. Miller // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2009. – Vol. 18. – № 10. – P. 923-931.
75. Lampert, M.L. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital / M.L. Lampert, S. Kraehenbuehl, B.L., B.L. Hug / *Pharm World Sci*. – 2008. – № 30. – P. 768-776.
76. Lassetter H. Jane. Medical Errors, Drug-Related Problems, and Medication Errors / H. Jane Lassetter, Myrna L. Warnick // *Journal of Nursing Care Quality*. – 2003 – Vol. 18. – № 3. – P. 175-183.
77. Lopez, A.D. The global burden of disease, 1990–2020 / A.D. Lopez, C. C. Murray // *Nature medicine*. – 1998. – Vol. 4. – № 11. – P. 1241-1243.
78. Mathers, C.D. Estimates of healthy life expectancy for 191 countries in the year 2000: methods and results / C.D. Mathers // *Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper*. – 2001. – Vol. 38. – P. 1-55.
79. Mochizuki, T. Scoliosis-related factors in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. / T. Mochizuki, K. Yano, K. Ikari // *Modern rheumatology*. – 2015 – Vol. 3. – № 11. – P.1-6.
80. Moore, T.J. The FDA and New Safety Warnings / T. J. Moore, S. Singh, C. D. Furberg // *Archives of Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 172. – № 1. – P. 78-80. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1108624> (date of treatment: 23.04.2020)
81. Murray, C.J. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years / C.J. Murray // *Bull World Health Organ*. – 1994. – Vol. 72. – № 3. – P. 429-445.
82. Nissen, S. E. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis / S.E. Nissen // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – P. 2519-2529.

83. Schoenfeld, P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials / P. Schoenfeld // *The American journal of medicine*. – 1999. – Vol. 107. – № 6. – P. 48-54.
84. Sözen, H. Application of ATC/DDD methodology to evaluate of antibiotic use in a general hospital in Turkey / H. Sözen // *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. – 2013. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-6.
85. Sultana, J. Clinical and economic burden of adverse drug reactions / J. Sultana, P. Cutroneo, G. Trifirò // *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 73-77,
86. Thomsen, T. Sedentary behaviour in patients with rheumatoid arthritis: A qualitative study / T. Thomsen, N. Beyer, M. Aadahl // *International journal of qualitative studies on health and well-being*. – 2015 – Vol. 12. – № 10. – P. 28578.
87. Ungprasert, P. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies / P. Ungprasert // *European journal of internal medicine*. – 2015. – Vol. 26. – № 4. – P. 285-291.
88. Wertheimer, A. I. The defined daily dose system (DDD) for drug utilization review / A. I. Wertheimer // *Hospital pharmacy*. – 1986. – Vol. 21. – № 3. – P. 233-239.
89. Wettermark, B. Introduction to drug utilization research / B. Wettermark // *Drug utilization research: methods and applications*. – 2016. – P. 1-12.
90. Whiteford, H. A. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / H. A. Whiteford // *The lancet*. – 2013. – Vol. 382. – № 9904. – P. 1575-1586.
91. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. – World Health Organization, 2008. – 146 p.
92. Ylä-Rautio, H. Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications / H.



Ylä-Rautio, S. Siissalo, S. Leikola // Int J Clin Pharm. – 2020. – Vol. 42. – № 2. – P. 786-795.

93. Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ/ DSM Group. СМК соответствует требованиям ISO 9001:2015 URL: <https://dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/> (дата обращения: 29.08.2022)

94. Итоги 2018 года. Розничный сегмент фармацевтического рынка России. URL: <https://dsm.ru/news/566/> (дата обращения: 29.08.2022);

95. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов. Руководство по организации и функционированию центров фармаконадзора. URL: <https://www.who-umc.org/media/1711/24750.pdf> (дата обращения: 15.11.2021)

96. Игнатова, О. Роспотребнадзор: иммунитет после Covid-19 не защищает от повторного заболевания. - 2022. - URL: <https://rg.ru/2022/02/21/rospotrebnadzor-immunitet-posle-covid-19-ne-zashchishchaet-ot-povtornogo-zabolevaniia.html>] (дата обращения: 29.08.2022)

97. Обезболивающие препараты лидируют в топе продаж в российских аптеках. - 2019. - (дата обращения: 29.08.2022) URL: <https://adindex.ru/news/researches/2019/01/29/230808.phtml>

98. Государственный реестр лекарственных средств URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 29.08.2022)

99. Тренды фармацевтического рынка 2020 URL: <https://ru.investinrussia.com> (дата обращения: 29.08.2022)

100. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2021 год. (дата обращения: 29.08.2022) URL: [http://kcbux.ru/Statyy/ZA\\_zizny/za-015\\_lekarstva-2021.html](http://kcbux.ru/Statyy/ZA_zizny/za-015_lekarstva-2021.html)

101. IQVIA URL: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia/publications> (дата обращения: 29.08.2022)

102. Официальный сайт Росздравнадзора URL: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>(дата обращения: 29.08.2022)
103. Размер пособий по временной нетрудоспособности (с 1 января 2021 г.) URL: <https://base.garant.ru/5202892/>(дата обращения: 29.08.2022)
104. Федеральный закон «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» от 19.12.2006 №255-ФЗ URL:[http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_64871/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/)(дата обращения: 29.08.2022)

## Приложения

## Приложение 1.

Официальный запрос от 08 декабря 2020 года выгрузки сведений по безопасности ЛС базы «Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора со стороны ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

## Копия, фрагмент

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова  
Минздрава России)

ул. Льва Толстого, дом 6-8, Санкт-Петербург, 197022  
тел.: (812) 338-78-95, факс: (812) 338-66-02;  
e-mail: info@1spbgnu.ru, сайт: www.1spbgnu.ru

08.12.2020 № 5/с

на № \_\_\_\_\_

Запрос на выгрузку базы АИС РНЗ:  
Аспирант второго года Сыраева Г.И.

Руководителю Федеральной  
службы по надзору  
в сфере здравоохранения  
А.В.Самойловой  
109074, Москва, Славянская площадь,  
д.4, стр.1

Уважаемая Алла Владимировна!

В рамках деятельности кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова проводится диссертационная научная работа по нежелательным явлениям лекарств.

В связи с проведением указанной научной работы просим Вас выполнить выгрузку сведений по безопасности лекарственных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств. Данные сведения необходимы для проведения научного анализа, который будет включен в указанную работу.

Сохранение конфиденциальности представленной информации, а так же использование ее исключительно в научных целях гарантируем.

Просим выгрузить максимально подробные сведения (по возможности с разделом «Описание»), полученные с помощью метода спонтанных сообщений по нежелательным явлениям лекарственных средств, зарегистрированные и хранящиеся в Автоматизированной информационной системе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (АИС Росздравнадзор) вне зависимости от статуса регистрации на дату настоящего запроса.