

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОРЛОВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСЕЕВНА

**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант: академик РАН,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Петров Владимир Иванович

Астрахань – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1. Социально-экономическое бремя хронической обструктивной болезни легких.....	20
1.1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких: определяющие факторы увеличения экономического ущерба.....	20
1.1.2. Актуальные аспекты прогнозирования социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких.....	22
1.2. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в условиях современной клинической практики.....	24
1.2.1. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: современная дефиниция, подходы к определению фенотипов, роль в клинической практике.....	24
1.2.2. Фенотипспецифическая терапия хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания, исходы лечения обострения и прогнозирование функциональной реституции пациентов.....	26
1.3. Современная концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.....	28
1.3.1. Проблемы и решения в базисной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких.....	28
1.3.2. Рациональная терапия хронической обструктивной болезни легких у пожилых пациентов: концепция контроля и безопасности.....	33
1.3.3. Проблема доступности лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ.....	38
1.4. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких: анализ практического применения и перспективы.....	41
1.5. Вакцинопрофилактика: оптимальное решение проблемы обострения и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1. Дизайн как системный план диссертационного исследования.....	52

2.2. Этапы исследования и научная реализация собранного материала.....	52
2.2.1. Последовательность и краткая характеристика этапов исследования.....	52
2.2.2. Методики поэтапного исследования и оценки полученных данных.....	56
2.3. Методы обработки статистических данных.....	72
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ.....	74
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СТАЦИОНАРНЫХ И АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ.....	82
4.1. Клинические особенности обострения хронической обструктивной болезни легких в пульмонологическом стационаре.....	82
4.2. Анализ фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких в условиях пульмонологического стационара.....	88
4.3. Анализ фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинических условиях.....	95
ГЛАВА 5. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ВЗАИМОСВЯЗИ С МАРКЕРАМИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ.....	100
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	111
6.1. Анализ безопасности лекарственной терапии хронической обструктивной болезнью легких у пожилых больных.....	111
6.2. Анализ безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких.....	125
ГЛАВА 7. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХОБЛ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ.....	130

7.1. Оценка ассортимента бронхолитических и противовоспалительных препаратов, зарегистрированных в РФ.....	130
7.2 Анализ доступности ингаляционных лекарственных препаратов, применяемых в лечении ХОБЛ.....	145
7.3 Оценка льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ.....	152
ГЛАВА 8. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА, КАК ПЕРСПЕКТИВА СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.....	160
8.1. Анализ состояния вакцинопрофилактики в группах риска развития пневмококковой инфекции.....	160
8.2. Фармакоэкономическое обоснование проведения антипневмококковой вакцинации в группах риска для профилактики внебольничных пневмоний среди взрослого населения Астраханской области.....	166
8.3. Анализ проведения пневмококковой вакцинации в условиях пандемии COVID-19 по результатам анкетирования врачей амбулаторно-поликлинического звена и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.....	174
8.4. Анализ отсутствия пневмококковой вакцинации как фактора риска развития осложнений хронической обструктивной болезни легких.....	180
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	190
ВЫВОДЫ.....	217
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	220
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	221
ЛИТЕРАТУРА.....	223
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	273

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время ХОБЛ является одной из наиболее распространенных патологий в мире, стабильно обеспечивающей серьёзный уровень смертности и ранней инвалидизации среди взрослого населения. ХОБЛ является третьей лидирующей причиной смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн. человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [395]. В российской популяции больных, в соответствии с данными Росстата доля ХОБЛ в структуре смертности составляет 26%. Ключевым обстоятельством смертности 50-80% пациентов с ХОБЛ являются регулярные, обострения, отягощенные наличием сопутствующей патологии, особенно у пациентов пожилого возраста [59]. В период обострения у больных не только усиливаются респираторные симптомы, но и возрастает вероятность сердечнососудистых осложнений, развитие декомпенсации сахарного диабета, язвы желудка, нарушения мозгового кровообращения. Например, в первые пять суток после начала обострения ХОБЛ, риск развития инфаркта миокарда увеличивается в 2,3 раза [146;198].

Изучение экономического ущерба, наносимого ХОБЛ, проводится во всем мире. Только в Соединенных Штатах Америки прямые затраты на госпитализацию при обострении ХОБЛ составляют 18 млрд. долларов [301]. В странах Европейского союза (ЕС) легочные заболевания обременяют бюджеты здравоохранения на 47,3 млрд. евро [209]. Подобные исследования проводятся и в Российской Федерации. Так, в исследовании И.С. Крысанова прямые затраты составили в 2007 году 54,6 млрд. руб. и выросли до 61,6 млрд. руб. к 2012 году. [71]. В 2016 году группа исследователей во главе с А.В. Концевой определили экономический ущерб от болезней органов дыхания и ХОБЛ в РФ, составивший 903,9 млрд. руб. (18,8%) для болезней органов дыхания и 170,3 млрд. руб. (0,2%) для ХОБЛ [202].

Учитывая, что лечение пожилых полиморбидных пациентов неизбежно сопровождается полипрагмазией, важно провести исследование, направленное на изучение применяемой фармакотерапии с помощью специальных аналитических алгоритмов STOPP/START и EURO FORTA, обеспечивающих эффективность и безопасность лечения этих пациентов в перспективе. Кроме того, на эффективность лечения влияет фактор приверженности, напрямую связанный с уровнем доступности базисных препаратов фармакотерапии ХОБЛ. Актуальность проблемы дополняется отсутствием у больных ХОБЛ региональной льготы на приобретение базисных препаратов, что нарушает логистические процессы в лекарственном обеспечении и снижает эффективность лечения. Сохраняется ситуация, когда только инвалиды с тяжелым течением ХОБЛ могут рассчитывать на федеральное льготирование, не имея доступа к региональному.

Одной из ключевых мер направленных на противодействие ХОБЛ считается профилактика обострений этого заболевания. Общеизвестным инструментом в предотвращении обострений является применение пневмококковых вакцин [59, 68, 50, 19, 48]. Вакцинопрофилактика входит в категорию затратных мероприятий, поэтому в рамках настоящего исследования изучалась экономическая эффективность и обосновать стратегии вакцинопрофилактики на фоне проблемы роста резистентности региональных возбудителей к наиболее часто применяемым антибиотикам, обусловленной высокой частотой обострений.

Важность исследования и решения этих проблем подчеркивается во всех нормативных стандартах и документах, таких как федеральные клинические рекомендации по ХОБЛ и протоколы GOLD [59,127, 229-233]. Именно это обстоятельство и определяет актуальность проведенного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Результаты глобального исследования «Бремя обструктивных болезней легких» (BOLD) свидетельствуют о росте распространенности ХОБЛ с обструкцией 2-й степени у лиц старше 40 лет, составившей более 10,1% [185; 36;

169]. По данным исследования RESPECT, проведенного в Российской Федерации, распространенность ХОБЛ до 70 лет составила среди мужчин 13,2% и 3,8% среди женщин [150].

Для прогнозирования социально-экономического бремени ХОБЛ сохраняют высокую актуальность исследования в рамках программы GARD и «ЭВКАЛИПТ», показавших 21,8% распространенности ХОБЛ среди лиц среднего (43,4 г.) возраста и 10% у лиц старше 65 лет. Этот показатель составил 10%, из которого следует, что каждый десятый пациент имеет ХОБЛ [92].

Данные обзора литературы отражают значительную вариабельность затрат, связанных с ХОБЛ. Так, ежегодные прямые затраты на лечение 1 пациента составили 1963 евро в Бельгии и 10701 евро в Норвегии. Непрямые затраты государства из-за потерь производительности труда составили 998 евро в Греции и 5735 евро в Германии. Величина затрат от ХОБЛ имеет линейную зависимость с тяжестью течения и частотой обострений [244; 339]. Из-за различий в финансировании, трудовых законодательствах и систем здравоохранения, необходимы подходы к оценке экономического ущерба на уровне стран. Подсчет регионального экономического бремени ХОБЛ ранее не проводился, что делает настоящее исследование актуальным.

Важным аспектом в разработке тематического направления настоящего исследования являются клинические особенности обострения и терапии ХОБЛ в условиях стационара. Углубленного исследования требует изучение взаимосвязей и взаимообусловленностей, выявляемых особенностей течения ХОБЛ с ее ведущими фенотипами.

Анализ фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях предполагает оценку соответствия фармакотерапии национальным рекомендациям лечения ХОБЛ и стандартам надлежащей клинической практики, выявление конкретных практических недостатков, рационализацию расходования средств на лекарственное обеспечение с созданием экономической выгоды.

Настоящее исследование призвано восполнить пробелы в клиническом подходе к фенотип-ассоциируемой терапии ХОБЛ, а также представить анализ

фармакологической безопасности и эффективности применяемых препаратов. По современным данным ХОБЛ считается совокупностью самых различных клинических синдромов. Соответствующий вклад в представление о системном влиянии на организм больных и дополнение фенотипической характеристики ХОБЛ может внести изучение диагностической и прогностической роли биомаркеров воспаления ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ.

Тематическую разработанность исследования представляет анализ данных из врачебной практики назначения лекарственных препаратов у пожилых больных ХОБЛ. Ввиду того, что ранее в региональной практике здравоохранения не применялись аналитические алгоритмы контроля безопасности фармакологических назначений для пожилых пациентов, имеется необходимость в проведении комплексной оценки соответствия региональных лекарственных назначений критериям системы EURO FORTA и STOPP/START.

В отечественном здравоохранении обеспечение доступности ЛП для пациентов также остается актуальной проблемой. Отсутствие должного льготного обеспечения у значительной доли больных ХОБЛ увеличивает вероятность частой госпитализации, преждевременной смерти и приводит к увеличению экономических потерь государства. Таким образом, в большинстве случаев расходы на приобретение ЛП несут сами пациенты, что накладывает на них значительное финансовое бремя. Изучение вопросов доступности ЛП для пациентов с ХОБЛ представляется одной из приоритетных задач в организации эффективного противодействия ХОБЛ в РФ. Несмотря на существующие методики оценки ценовой, экономической и физической доступности ЛП, в отечественной литературе отсутствуют исследования по использованию данных методик при ХОБЛ. Таким образом, проведение анализа потребления исследуемых препаратов в аптечной сети региона в соответствии с методиками АТС/DDD, ABC/VEN и ВОЗ/НАI позволит составить целостную и актуальную картину потенциальных зон роста в решении проблем льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ.

На фоне непрекращающегося роста экономического ущерба от ХОБЛ, а также заметного повышения резистентности типичных возбудителей ВП, необходимо проведение анализа пневмококковой вакцинации взрослого населения в АО. Отсутствие вакцинопрофилактики ранее не рассматривался, как определяющий фактор риска обострения ХОБЛ и развития ВП. Экономическая оценка последовательного применения вакцин ПКВ13 и ППВ23 в группах риска развития ПИ, может стать перспективным инструментом сокращения потерь здравоохранения.

Таким образом, результаты комплексного исследования, основанного на клинико-экономическом изучении проблемы ХОБЛ с позиций современного ведения пациентов на различных этапах фармакотерапии этого заболевания, реального лекарственного обеспечения и безопасности назначения используемых препаратов, а также вакцинопрофилактики будут способствовать снижению экономического бремени ХОБЛ. С целью решения рассматриваемых проблем были сформулированы цель и задачи данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Оптимизация фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких на основании комплексной клинико-экономической оценки.

Задачи исследования

1. Провести оценку экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Астраханской области с применением клинико-экономического анализа «стоимости болезни». Представить полученные результаты анализа как основу фармако-экономического исследования с расчетами совокупных затрат, связанных с ведением этой категории больных.

2. Охарактеризовать особенности течения обострения хронической обструктивной болезни с учетом фенотипов

3. Изучить структуру назначения лекарственных препаратов при обострении хронической обструктивной болезни в стационаре и амбулаторно-поликлинических условиях

4. Изучить и провести корреляцию между уровнями биомаркеров воспаления: фракталкина, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких в фазе обострения.

5. Провести анализ безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с использованием аналитических инструментов: EURO FORTA и STOPP/START.

6. Оценить структуру потребления бронхолитических и противовоспалительных препаратов с использованием методологий АТС/DDD и АВС/VEN анализа.

7. Провести фармакоэпидемиологический анализ потребления и доступности бронхолитических и противовоспалительных лекарственных препаратов в аптечном сегменте Астраханской области с использованием методологий АТС/DDD и ВОЗ/НАI у больных хронической обструктивной болезнью легких.

8. Оценить на основе фармакоэпидемиологического анализа и экономических расчетов состояние пневмококковой вакцинации в группах риска взрослого населения в Астраханской области.

9. Оценить отсутствие пневмококковой вакцинации, как определяющего фактора риска обострения хронической обструктивной болезни легких и развития внебольничной пневмонии.

Научная новизна

Впервые проведена оценка экономического бремени хронической обструктивной болезни легких. Результаты фармакоэкономического исследования

с обоснованными расчетами совокупных затрат на этапах ведения данной категории больных свидетельствуют об устойчивом ежегодном росте региональных показателей экономического ущерба. В структуре экономического бремени хронической обструктивной болезни легких определена наибольшая доля ущерба и идентифицирована равноценная доля в затратах системы здравоохранения.

Впервые для улучшения результатов фармакоэпидемиологического исследования хронической обструктивной болезни легких во взрослой популяции Астраханской области был разработан порядок последовательных действий, включающий проведение оценки клинического течения заболевания, анализ особенностей установленных фенотипов, обоснование характеристики персонализированной терапии больных и составление индивидуального прогноза их выживаемости с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson. Показана прямая умеренная корреляционная связь между значениями индексов ADO и Charlson у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами.

Впервые на примере фенотипической гетерогенности хронической обструктивной болезни легких выявлены особенности системного реагирования уровней биомаркеров воспаления, ассоциируемые для средней и тяжелой степени обострения. Однонаправленное повышение уровня фракталкина, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов ПОЛ при бронхитическом фенотипе хронической обструктивной болезни легких отражает в отличие от других фенотипов высокую активность воспалительного процесса и значимую распространенность свободнорадикальных повреждений, что определяет принятие решения об увеличении объема терапии, обоснованном применении бронхолитиков, антибиотиков и показании к госпитализации.

Впервые проведенный сравнительный анализ двух аналитических инструментов оценки применяемой фармакотерапии системы EURO FORTA и критериев STOPP/START продемонстрировал высокую эффективность их совместного использования для обеспечения безопасности лечения пожилых

больных с повышенным риском развития неблагоприятных побочных реакций. На примере пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких с коморбидной патологией показана негативная роль полипрагмазии в причинах более тяжелого течения заболевания, снижения трудоспособности, инвалидизации и смертности.

Впервые представлен анализ структуры назначения бронхолитических и противовоспалительных препаратов для терапии хронической обструктивной болезни легких в Астраханской области.

Впервые в Астраханском регионе проведен комбинированный анализ льготного обеспечения бронхолитическими и противовоспалительными ЛП с помощью методологии АТС/DDD и фармакоэкономического ABC/VEN анализа у пациентов с ХОБЛ.

Впервые проанализирована физическая, экономическая и ценовая доступность лекарственных препаратов для больных хронической обструктивной болезнью легких с использованием методологии ВОЗ/НАИ.

Впервые показано значение отсутствия пневмококковой вакцинации, как определяющего фактора риска обострения хронической обструктивной болезни легких и развития внебольничной пневмонии на основании результатов 4-летнего анализа проведения пневмококковой вакцинации взрослого населения в Астраханской области. Экономическая оценка применения вакцин ПКВ13 и ППВ23 в группах риска свидетельствует о сокращении издержек системы здравоохранения и снижении экономического ущерба.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанный комплекс мер по оптимизации подходов к лечению и обеспечению пациентов с ХОБЛ может привести к реальному снижению экономической нагрузки на государственные учреждения здравоохранения в ближайшей временной перспективе. Эффективность предложенных мер обеспечивается удачным сочетанием высоких профилактических свойств

антипневмококковой вакцинации и внедрением аналитических алгоритмов EURO FORTA и STOPP/START в действующую клиническую практику по лечению полиморбидных пациентов с ХОБЛ, подверженных полипрагмазии в приеме ЛП. Использование предложенных мер способно значительно улучшить качество проводимой фармакотерапии, обеспечить заметное снижение частоты обострений ХОБЛ у большинства пациентов, а также ограничить дальнейшее усугубление тяжести этого заболевания, тем самым нивелируя риски преждевременной инвалидизации у работающих пациентов. Вместе с тем, предлагаемые меры позволяют конкретно рационализировать необходимые мероприятия по дополнительной социальной поддержке пациентов с ХОБЛ в рамках амбулаторного лечения, тем самым обеспечивая максимальную пользу от выделяемых средств в долгосрочной перспективе. Представленный комплекс мер может быть эффективно реализован вне зависимости от региональных особенностей течения ХОБЛ на всей территории РФ, что обеспечивает универсальность в перспективе его применения.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование было посвящено комплексному изучению клинико-экономической проблемы ХОБЛ с позиций оценки экономического бремени, особенности течения обострений ХОБЛ с учетом фенотипов и биомаркеров обострения, анализа базисной фармакотерапии с применением аналитических инструментов эффективности и безопасности у коморбидных пожилых пациентов, фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа потребления и доступности бронхолитических и противовоспалительных лекарственных средств и реального лекарственного обеспечения, а также экономической оценки антипневмококковой вакцинопрофилактики, как наиболее действующего механизма по снижению экономического бремени ХОБЛ.

Методологической основой исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых в области проведения фармакоэпидемиологических исследований, клинической фармакологии, доказательной медицины, фармакоэкономического анализа медицинской статистики. Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. В последние годы в Астраханском регионе отмечается устойчивая динамика увеличения расходов и экономических потерь государства, связанных с ХОБЛ. Наряду с ежегодным ростом прямых затрат, в региональной структуре экономического ущерба от ХОБЛ наиболее выражен сегмент непрямых затрат, представленный преждевременной смертностью трудоспособного населения. Постоянный рост расходов государственных учреждений здравоохранения на лечение ХОБЛ, вкупе с разрушительностью эффекта преждевременного выключения трудоспособных лиц из экономики региона требует скорейшего внедрения мер, направленных на модернизацию и оптимизацию существующих подходов к противодействию ХОБЛ в рамках действующей клинической практики.

2. Одной из важных мер по оптимизации диагностических мероприятий в лечении ХОБЛ выступает применение фенотипирования в настоящей клинической практике. Изучение клинической картины пациентов с последующим анализом примененной фармакотерапии в рамках распределения исследуемых по 4-м фенотипам с использованием прогностических индексов выживаемости Charlson и ADO позволило существенно расширить понимание региональных особенностей течения ХОБЛ, а также оценить роль фенотипа во взаимодействиях со стандартной фармакотерапией, в контексте прогнозирования индивидуальных особенностей развития ХОБЛ, таких как степень тяжести, частота обострений и качественный состав коморбидных патологий.

3. Исследование фенотипической гетерогенности хронической обструктивной болезни легких позволяет выявить корреляционную зависимость различной силы между уровнями биомаркеров воспаления и клинически значимыми фенотипами. Использование биомаркеров системного воспаления в дополнение к другим диагностическим методикам вносит существенный вклад в определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких, позволяет оценить эффективность фармакотерапии в динамике и сформировать долгосрочный прогноз применительно заболевания и жизни больного.

4. Внедрение совместного использования аналитических алгоритмов EURO FORTA и критериев STOPP/START способно оказать существенное влияние на повышение безопасности и эффективности назначаемой фармакотерапии у пациентов с ХОБЛ пожилого возраста. Совместное применение этих методов позволяет специалисту без особого труда, обеспечить адекватный и индивидуализированный контроль в ведении фармакотерапевтической тактики у пожилых полиморбидных пациентов с ХОБЛ, подверженных полипрагмазии в приеме ЛП, путем обоснованного исключения или компенсации потенциально нежелательных назначений в рамках проводимой фармакотерапии.

5. Региональную проблему низкой приверженности к применению препаратов базисной терапии в амбулаторных условиях у пациентов с ХОБЛ необходимо решать с учетом предложенных рекомендаций по оптимизации обеспечения пациентов необходимой номенклатурой базисных ЛП. Основанием для составления предложенных рекомендаций выступил совокупный анализ рынка ЛП в Астраханской области, доступности лекарственных препаратов и проблемных особенностей регионального льготного обеспечения пациентов страдающих ХОБЛ, с применением методик ВОЗ/НАИ, АТС/DDD и ABC/VEN анализа.

6. По результатам пятилетнего исследования у вакцинированных пациентов выявлено снижение ПАР при обострениях ХОБЛ с 19 до 5 % и при развитии ВП с 34 до 10 %. На основании расчетной модели факторного влияния на популяцию жителей АО установлено снижение доли невакцинированных пациентов и

суммарного ЭУ от осложненной ХОБЛ с 13,16 млн руб. до 6,06 млн руб. Расчет соотношения среднего количества невакцинированных вновь выявленных пациентов к среднему ежегодному ЭУ показал, что затраты на вакцинацию и предотвращение воздействия ФР будут в 5,2 раза меньше возможного ежегодного ЭУ. Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что профилактика против пневмококковой инфекции с дифференцированным применением вакцин ПКВ13 и ППВ23 является экономически эффективным мероприятием для снижения бюджетных затрат здравоохранения, связанных с лечением обострения ХОБЛ и в период ее стабильного течения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивалась адекватным объемом клинического материала. В исследование включено 592 стационарных больных с обострением ХОБЛ, прошли анкетирование на предмет информированности о вакцинопрофилактике 313 врачей и 173 пациента с ХОБЛ. Для оценки клинико-экономической эффективности вакцинации в группах риска привлекались 9992 человека из числа больных и призывников на военную службу. Статистические методы анализа данных настоящего исследования применялись для вычисления основных описательных характеристик, вариантного представления данных, выявления статистически значимых различий между выборками, а также анализа факторной зависимости, анализа выживаемости больных ХОБЛ, прогнозирования исхода терапии. Обработка полученных данных выполнялась с помощью программы StatPlus 7.0.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на научно-практических конференциях: Международный научный конгресс «Здравница-2011», Сочи 2011.-С.128, V международная конференция «Современные аспекты реабилитации в медицине». Ереван 2011. С. 375., XVII Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, Нью-Йорк, США, 20 - 26 апреля 2012 г., XII межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье человека», посвящённой 95-

летию АГМА. – Астрахань. - 2013. – С. 76-79., Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство». – 2014 г., II-го ежегодный международный конгресс «Санаторно-курортное лечение». 17-18 марта Москва. 2016. С. 439-440., XII Национальный конгресс с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» «Фармакоэкономика 2018» (26-27 марта 2018 г., Тюмень, Россия), XV ежегодная межрегиональная конференция «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи», (3-5 июля 2018 г., Сочи), V международная научно-практическая конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» с использованием дистанционных технологий (9-10 октября 2020 г., Астрахань, Россия), XIX межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье человека» в онлайн-формате(12-13ноября 2020 г), межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье человека», (22-23апреля 2021 г. Астрахань, Россия), Научно-практическая конференция «Инфекции нового времени – междисциплинарный подход в вопросах диагностики, лечения и профилактики», посвященной 105-летию Астраханского государственного медицинского университета 31 октября 2023 г. IX Международная научно-практическая конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины 29-31 мая 2024 г. Астрахань». В рамках II Российского конгресса «Безопасность фармакотерапии 360⁰: Noli посере» с международным участием получен диплом Бронзового лауреата премии «Noli посере» за работу «Оптимизация фармакотерапии пациентов ХОБЛ с помощью критериев EURO FORTA и STOPP/STAR» 21-24 мая 2024 г.Москва.

Получен патент на изобретение Ru 2 822 081 C1. Заявка № 2023108312 от 04.04.2023. Дата регистрации 01.07.2024. Опубликовано 01.07.2024. Бюл. № 19.: «Способ прогнозирования частоты обострений хронической обструктивной болезни легких».

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в определении направления и планировании исследования, непосредственном участии во всех этапах исследования. Автором разработана методология исследования. Вклад в выполнение работы заключался в планировании, личном участии на каждом этапе исследования, анализе и интерпретации полученных данных. При написании диссертационной работы автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор первичных данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, оформление рукописи. Автором выполнена подготовка, написание и подготовка к публикации статей по материалам исследования в научных изданиях, подготовка заявок на регистрацию изобретений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности: п16. Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п 18. Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; п19. Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований; п 20. Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую деятельность: ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С. М. Кирова», ГБУЗ АО «Александро - Мариинская областная клиническая больница», АКБ ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр федерального медико-биологического агентства», ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №2 имени братьев Губиных», ГБУЗ АО «Городская поликлиника №5».

Полученные результаты использованы при разработке патента «Способ прогнозирования частоты обострений хронической обструктивной болезни легких» (2024 г.), а также реализованы в научно-образовательной и клинической работе кафедр АГМУ: фармакологии, клинической фармакологии, медицинской реабилитации.

Научные публикации по теме диссертации

Всего по теме диссертации опубликовано 65 научных работ, из них 17 статей в журналах, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодически рецензируемых изданий», 1 монография, 1 учебное пособие, 1 патент РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 275 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы (403 источника – 139 отечественных и 264 зарубежных) и 1 приложения. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 60 таблицами, 4 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Социально-экономическое бремя хронической обструктивной болезни легких

1.1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких: определяющие факторы увеличения экономического ущерба

ХОБЛ ассоциируется с неуклонным ростом заболеваемости, распространенности, трудопотерь и смертности. Однако социальный и экономический ущерб, наносимый этим заболеванием, невозможно оценить в полной мере. По имеющимся данным, показатель распространенности ХОБЛ в общей популяции составляет около 1%, увеличиваясь с возрастом и достигая 10% среди людей 40 лет и старше [247]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает третье место среди ведущих причин смерти в мире и в 2019 г. унесла жизни 3,23 миллиона человек [136; 223; 252]. Определение ущерба от заболевания затруднено отсутствием точных сведений по эпидемиологии ХОБЛ, что связано с недостаточным количеством целевых исследований и противоречиями в дефиниции ХОБЛ. Так, за прошедшие 10-15 лет (данные международной информационной системы Medline) в различных странах было выполнено 5464 исследования, оценивающие распространенность ХОБЛ. Из них 62, включая 1 из России, отвечали действующим требованиям. В 26 исследованиях оценка распространенности ХОБЛ основывалась на данных спирометрии. Из 10 исследований, в которых были использованы спирометрические критерии, разработанные GOLD, лишь в одном были проанализированы постбронходилатационные значения показателей [28; 148; 233; 263].

Значительный социальный и экономический ущерб от ХОБЛ для системы здравоохранения и общества характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности. Среди причин смерти ХОБЛ занимает в мировом масштабе 3-е место

и 5-е - среди причин инвалидности. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн. человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [229]. По результатам глобального исследования «Бремя обструктивных болезней легких» (BOLD), распространенность ХОБЛ с обструкцией ≥ 2 -й степени среди лиц старше 40 лет составила 10,1% (11,8% и 8,5% среди мужчин и женщин соответственно) [375]. Кроме курения и «постарения» населения способствуют дальнейшему росту бремени ХОБЛ такие факторы, как профессионально-производственные, загрязнение воздуха вне помещений и др. [145; 386].

При прогнозировании социально-экономического бремени следует отметить, что Россия считается страной, имеющей высокую распространенность ХОБЛ. Так, по данным исследования RESPECT (RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related aetiology), проведенного в северо-западных регионах нашей страны, распространенность ХОБЛ среди лиц в возрасте 35-70 лет составила 6,8 % (среди мужчин-13,2%, среди женщин-3,8%) [150].

В российской популяции больных с установленной ХОБЛ преобладают лица со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Все это обеспечивает высокую частоту вызовов СМП и госпитализаций по поводу обострения, в итоге увеличивая существующее бремя ХОБЛ [11; 282]. Экономические потери для государства суммируются вследствие пожизненной лекарственной терапии, амбулаторного и стационарного лечения, неотложного лечения обострений, выплаты пособий по нетрудоспособности и инвалидности, потери работодателей по причине презентеизма, а также потери в связи с преждевременной смертью пациента. Отсюда следует заключение, что комплексная оценка ущерба от ХОБЛ в масштабах страны является аргументом для обоснования необходимости инвестиций, как в первичную профилактику, так и в раннюю диагностику и лечение заболевания. [77; 82; 391].

Мнение большинства исследователей сходится в том, что показатель смертности не в полной мере отражает ущерб от болезни. Более объемная картина ущерба от ХОБЛ представлена авторами «Исследования глобального ущерба от заболеваний», которые представили свой метод оценки вклада смертности и

инвалидности, связанных с основными заболеваниями и травмами, в общий ущерб с помощью комплексной единицы измерения ущерба от каждого расстройства здоровья - DALY (Disability Adjusted Life Year, что дословно: «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью» [252; 294; 318]. В 1990 г. ХОБЛ была 12-й причиной потерь DALYs в мире, составляя 2,1% от общего количества. Согласно прогнозам, она будет 7-й причиной потерь DALYs в 2030 году, но уже повсеместно [307; 318].

Нагрузка на общество бременем ХОБЛ заключается в высокой степени социальной дезадаптации пациентов среднего и пожилого возраста вследствие тяжелой одышки, а также наслоения различных коморбидных патологий, неизбежно усугубляющих течение основного заболевания [92].

В свою очередь пожилые пациенты с ХОБЛ отличаются большей выраженностью клинических симптомов заболевания и степенью бронхиальной обструкции, а также большей частотой и длительностью обострений, что необходимо учитывать при финансовых расчетах их лечения [73].

1.1.2. Актуальные аспекты прогнозирования социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких

Возвращаясь к различиям величин социально-экономического ущерба в разных возрастных и профессиональных группах населения, следует оценить распространенность ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения среди лиц старше 40 лет. По данным исследования BOLD изучаемый показатель составил в этой группе 10,1% [185; 281]. Результаты исследования «ЭВКАЛИПТ», выполненного в 11 регионах Российской Федерации, продемонстрировали высокую распространенность ХОБЛ у лиц старше 65 лет. Этот показатель составил 10%, из которого следует, что каждый десятый пациент имеет ХОБЛ [24].

Особой категорией больных ХОБЛ являются пациенты пожилого и старческого возраста. Завуалированность симптомов и атипичность течения, несоответствие клинической и морфологической картины заболевания приводят к

поздней диагностике и несвоевременному лечению, требующему дополнительных затрат. Кроме того, полиморбидность и большая доля хронических заболеваний значительно утяжеляют течение ХОБЛ, а также многократно повышают риск летального исхода у этой группы пациентов [92].

В течение многих лет экономические потери от ХОБЛ составляют 2/3 трудопотерь от аналогичного показателя вместе взятых хронических бронхолегочных заболеваний. Исходя из определяющего признака ХОБЛ, как неуклонно прогрессирующего хронического заболевания, в полной мере признается необходимость длительного и постоянного лечения, что приводит к большой материальной нагрузке на систему здравоохранения, пациентов, их семей и общества в целом [165].

Показательным индикатором бремени ХОБЛ является избирательный показатель смертности среди лиц трудоспособного возраста, составивший почти 1/3 умерших от этого заболевания. Согласно полученным данным, в этой категории пациентов ХОБЛ вышла на 1-е место среди болезней органов дыхания и на 5-е – в общей структуре всех заболеваний [66; 103; 113; 193; 321].

Таким образом, медико-социальная значимость проблемы ХОБЛ обусловлена снижением качества жизни пациентов и ростом затрат государственной системы здравоохранения на пожизненное применение лекарственных препаратов, дорогостоящую экстренную медицинскую помощь, длительные периоды нетрудоспособности и выплаты по инвалидности [25; 47; 138]. В недавно опубликованном систематическом обзоре [244] показано, что величина затрат от ХОБЛ имеет линейную зависимость с тяжестью течения и частотой обострений. Структура прямых затрат связывается с госпитализацией и медикаментозным лечением, а основная доля косвенных затрат - с временной нетрудоспособностью и преждевременной инвалидностью. [339; 392]. Сопоставление социального и экономического ущерба от ХОБЛ в России затруднительно из-за различий в финансировании, трудовых законодательствах и в системах здравоохранения. [154; 164; 290; 304]. Современным подходом для снижения бремени ХОБЛ и улучшения прогноза больных в РФ может являться

развивающаяся система льготного лекарственного обеспечения, препаратами регулярной терапии, начиная с ХОБЛ легкого течения. По результатам законченных исследований показано, что обеспечение продолжительной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, способно оказать значительный клинический и экономический эффекты [36; 347].

1.2. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в условиях современной клинической практики

1.2.1. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: современная дефиниция, подходы к определению фенотипов, роль в клинической практике

В течение последних 10-15 лет в источниках медицинской литературы появляется информация о значительной гетерогенности клинической картины ХОБЛ. [85; 143; 277]. Однако со временем были выявлены информативные ограничения данного показателя в диагностике ХОБЛ. Так, степень бронхиальной обструкции, соответствующая ОФВ1, слабо коррелировала с выраженностью симптомов и качеством жизни пациента. [211; 257; 266]. Все это создавало предпосылки для усовершенствования определения и классификации ХОБЛ [394]. Решение проблемы существенно продвинулось по мере интеграции фенотипирования ХОБЛ в практику, как обязательной диагностической процедуры. Определение фенотипов расширило возможности разделить пациентов с ХОБЛ по различным лечебным подгруппам, улучшить понимание процесса течения болезни и ее прогноза, а также сформировать представление о ХОБЛ как о заболевании, объединяющем множество синдромов [84].

В настоящее время фенотип ХОБЛ представляется, как совокупность характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить различия между больными ХОБЛ на основании клинически значимых параметров: симптомов, частоты обострений, ответа на терапию, темпов прогрессирования

заболевания и прогноза [377]. Последнее десятилетие свидетельствует о различных подходах к выделению фенотипов ХОБЛ. [222; 275; 312].

По данным обсервационного многоцентрового исследования CLOUD, включавшего 852 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ (III–IV степень тяжести по GOLD), самым распространенным в российской популяции является бронхитический фенотип, хотя только у 415 (48,8%) больных определялся лишь один фенотип, у 334 (39,2%) больных были определены одновременно два фенотипа, а у 98 (11,5%) больных – только 3 [330].

В наблюдательном многоцентровом исследовании SUPPORT оценивалось распределение различных фенотипов ХОБЛ в российской популяции больных и используемые подходы к их терапии. Приняли участие 1111 пациентов с ранее установленным диагнозом ХОБЛ. По результатам представлены данные по распространенности, характеристикам и подходам к лечению 4 фенотипов ХОБЛ: без частых обострений; с сочетанием БА и ХОБЛ; с частыми обострениями и хроническим бронхитом (ХБ); с частыми обострениями без ХБ. Было выявлено преобладание фенотипов ХОБЛ с частыми обострениями с ХБ и без такового. Пациенты всех фенотипов часто получали терапию, не соответствующую национальным и международным рекомендациям [155].

В исследовании POPE изучали фенотипы ХОБЛ у пациентов с курением в анамнезе. С апреля 2014 г. по июль 2015 г. были проанализированы данные 3745 амбулаторных пациентов лечебных учреждений из 11 стран, в том числе из восьми российских центров. С учетом результатов выделены следующие фенотипы ХОБЛ: ХОБЛ с редкими обострениями, overlap-синдром, фенотип с частыми обострениями ХБ и фенотип с частыми обострениями без ХБ [15; 121; 141; 157; 271]. Необходимость фенотипирования пациентов с ХОБЛ в клинической практике обусловлена конкретностью определяемых схем лечения, обеспечивающих наиболее эффективное воздействие на ведущий патогенетический механизм в каждом исследованном фенотипе, что позволяет значительно оптимизировать процесс терапии этого заболевания. Так, фенотип без частых обострений составляет в европейской популяции пациентов 47,2%. В

течение 1 года они обращались к врачу с респираторными жалобами менее двух раз и не нуждались в госпитализации. [175]. В этом клиническом случае чаще всего назначается терапия по требованию с бронходилататорами короткого действия: β 2-агонисты (Сальбутамол, Тербуталин) и холинолитики (Ипратропий), рекомендованная при малой выраженности симптомов. При наличии неэффективности препаратов требуется переход к препаратам длительного действия [268].

У пациентов фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями выделен комплекс неблагоприятных факторов: пожилой возраст, тяжелая степень одышки, низкие показатели ОФВ₁ и парциального давления кислорода крови, обострения заболевания в анамнезе, хроническое воспаление дыхательных путей и сопутствующие системные воспалительные реакции, бронхиальная гиперсекреция и другие внелегочные проявления (ССЗ, депрессия, миопатия, ГЭРБ) [385]. Клиническое течение заболевания у пациентов с этим фенотипом становится часто рецидивирующим и приводит к накоплению респираторных симптомов и системных внелегочных проявлений. [276; 328]. Лечение этой категории больных должно включать не только базисные бронходилататоры длительного действия, но и дополнительный прием противовоспалительных и антимикробных препаратов [55; 381]. В качестве антибиотика рекомендуется применять макролиды [174] длительным курсом для ограничения инфекции дыхательных путей. Это снижает частоту обострений на 20-40%, а также оказывает противовоспалительное действие без доказанного повышения резистентности микроорганизмов [74; 257].

1.2.2 Фенотипспецифическая терапия хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания, исходы лечения обострения и прогнозирование функциональной реституции пациентов

Практика клинического ведения пациентов с ХОБЛ показывает, что в ряде случаев использование базисной терапии сталкивается с рядом проблем. Возникшая ситуация требует уточнения фенотипа заболевания и назначения

фенотипспецифического лечения. По мнению проф. А.С. Белевского, клиническая картина зависит от фенотипа заболевания. В свою очередь фенотип определяет особенности клинических проявлений ХОБЛ и персонафицированный подход к лечению [16]. Фенотип ХОБЛ – это определенный признак или совокупность признаков, характеризующих клинические симптомы и значимые исходы заболевания. По мнению проф. В.А. Невзоровой, под фенотипом обычно понимают внешний вид или биохимические характеристики, формирующиеся через взаимодействия генотипа и внешней среды обитания [15]. Полученные доказательства о различных клинических типах пациентов с одним и тем же заболеванием позволили расширить понимание о прогрессировании и путях лечения ХОБЛ. Продолжают вноситься предложения о выделении особенностей течения ХОБЛ с сопутствующими и системными проявлениями. На примерах тяжелой ХОБЛ у больных углубленно изучается роль эозинофилии в воспалительной реакции дыхательных путей [45; 142; 264; 376].

В последнее время на стыке пульмонологии и кардиологии были инициированы исследования, посвященные оценке риска смертности от сопутствующих заболеваний в зависимости от наличия некоторых прогностических биомаркеров (проадренomedуллин, пронатрийуретический предсердный пептид, проаргинин вазопрессин). [363]. При стабильном течении ХОБЛ роль биомаркеров минимальна, а при обострении - показатели маркеров имеют разнонаправленный характер количественных изменений, затрудняющих их понимание [15].

Сравнительно новой установкой в национальных клинических рекомендациях явилось то, что диагноз ХОБЛ предполагает не только оценку степени тяжести, выраженности клинических симптомов, частоты обострений, осложнений и сопутствующих заболеваний, но и определение фенотипа (по возможности). Из документа следует, что эффективность лечения повышается с правильным выбором ингалятора иГКС в составе двойной ДДБА/иГКС или тройной (ДДАХП/ДДБА/иГКС) терапии. Данную ингаляционную терапию следует отнести к фенотипспецифической, если она показана больным с

повторными обострениями более двух в течение года (или одного обострения, повлекшего госпитализацию пациента), которые все-таки возникают на фоне проводимого лечения бронхолитиками. Как указывалось выше, в этом случае особенности течения заболевания свидетельствуют о фенотипе ХОБЛ с частыми обострениями. Комбинированная терапия этими же бронхолитиками эффективно применяется у больных с диагнозом БА и эозинофилией в крови или мокроте, что также согласуется с ориентацией на вполне известные фенотипы ХОБЛ [138;400].

Фенотипирование является гибким и универсальным диагностическим инструментом, позволяющим эффективно оптимизировать терапию ХОБЛ в разных популяциях больных разных регионов мира. Выделенные фенотипы доказано определяют характер течения заболевания, его прогноз и ответ на проводимую терапию.

1.3. Современная концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

1.3.1. Проблемы и решения в базисной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких

По мнению отечественных ученых И. Ю. Визель и А. А. Визеля (2019), ХОБЛ представляет собой результат понимания болезни, как сочетания хронического обструктивного бронхита и эмфиземы, следующих неразрывно друг за другом. Следует подчеркнуть, что данная нозология до сих пор не получила универсальной терапии, приводящей к обратному развитию патологического процесса [22].

В российских клинических рекомендациях для лечения ХОБЛ предлагается использование фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБА: Вилантерол + Умеклидиния бромид, Гликопиррония бромид + Индакатерол, Олодатерол + Тиотропия бромид, Аклидиния бромид + Формотерола фумарат [138].

Дополнительно к ним в GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung

Disease – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ внесена комбинация Гликопиррония бромид (ГП) и Формотерола фумарата (ФФ) [403]. В 2020 г. данная комбинация зарегистрирована в РФ в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с использованием инновационной технологии доставки ко-суспензий в дозировке 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза [86]. В исследованиях последних лет было установлено, что между пористыми и лекарственными частицами образуются сильные неспецифические ассоциации с образованием стабильных и однородных аэрозолей, которые способны обеспечить эффективную и предсказуемую доставку лекарства на протяжении всего срока службы ингалятора [249; 267; 286; 287; 288].

Комбинированные методы лечения, обеспечиваемые с помощью этой технологии, демонстрируют стабильную фракцию мелких частиц и оптимальное распределение частиц по размерам для доставки в центральные и периферические дыхательные пути, даже когда несколько лекарств доставляются через один и тот же ингалятор. Клинический интерес вызвали исследования с использованием гамма-сцинтиграфии и функциональной визуализации органов дыхания. Установлено, что лекарственное соединение ГП/ФФ эффективно откладывается в центральных и периферических дыхательных путях, обеспечивая значимое увеличение ряда показателей внешнего дыхания [366; 371; 379].

Результаты крупных многоцентровых рандомизированных и контролируемых исследований PINNACLE 1, 2, 4 и объединенного анализа PINNACLE 3 установленные преимущества применения комбинированной терапии ДДАХ/ДДБА в лечении ХОБЛ от умеренной, до тяжелой степени. Полученные данные о применении комбинированного препарата ГП/ФФ в дозе 18/9,6 мкг/доза показали статистически значимые улучшения функциональных показателей по сравнению с плацебо и монокомпонентами функциональных показателей, которые позволяют утверждать повышение качества жизни, уменьшение обострений ХОБЛ и снижение частоты применения бронхолитиков, используемых для экстренной терапии [138; 249; 303; 305].

В порядке актуализации применяемой фармакотерапии ХОБЛ, в

клинических рекомендациях Российского Респираторного Общества за 2023 год был разработан обновленный алгоритм ведения пациентов [4]. Ключевыми критериями в разработке алгоритма выступил анализ опыта предшествующего внедрения дифференцированной терапии с учетом обновления данных эффективности различных терапевтических подходов, включавших в себя информацию об эскалации и деэскалации иГКС, росте частоты и результативности применения тройных фиксированных комбинаций включающих иГКС, ДДБА и ДДАХ [6; 59; 145; 176; 179; 232; 300; 357; 372; 399].

Необходимость расширения показаний к назначению тройных комбинаций в обеспечении фармакотерапии пациентов с ХОБЛ обусловлена результатами ряда крупных международных рандомизированных клинических исследований. Применение фиксированной комбинации Флутиказона фуроат + Умеклидиния бромид + Вилантерол обеспечивало 25% снижение ежегодного числа среднетяжелых и тяжелых обострений по сравнению с комбинацией ДДАХ + ДДБА (Умеклидиния бромид + Вилантерол) [289], и на 15% в сравнении с комбинацией иГКС + ДДБА (Будесонид + Формотерол) – соответственно [176]. Также терапия комбинацией в едином ингаляторе Будесонид + Гликопиррония бромид + Формотерол отмечалась снижением среднегодовой частоты обострений на 52% в сравнении с комбинацией Гликопиррония бромид + Формотерол, и с комбинацией Будесонид + Формотерол – на 13 % соответственно [214]; при лечении фиксированной комбинацией Беклометазон + Гликопиррония бромид + Формотерол по сравнению с комбинацией Индакатерол + Гликопиррония бромид – на 15 % [327], а по сравнению с Беклометазоном + Формотерол – на 23 % [176; 232; 358].

Значимым аспектом реализации актуальных подходов в проведении современной фармакотерапии пациентов с ХОБЛ, выступает её фенотипспецифическая ориентированность. Таким образом, в случае возникновения повторных обострений при терапии комбинацией ДДАХ + ДДБА у пациента без эозинофилии (<100 кл. / мкл) и / или БА в анамнезе, или при рецидиве обострений на тройной терапии (иГКС + ДДАХ + ДДБА), рекомендуется уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую

терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин, азитромицин) [178; 184; 191; 199; 335; 401].

Назначение рофлумиласта доказано снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с показателем (ОФВ1) < 50%, бронхитическим фенотипом и частыми обострениями, несмотря на применение бронхитических препаратов длительного действия [184].

В группу мукоактивных препаратов включены несколько веществ с разными механизмами действия. Анализ регулярного использования муколитических препаратов при ХОБЛ проведенный в нескольких исследованиях, показал весьма противоречивые результаты [335]. Назначение N-ацетилцистеина 600–1 200 мг в сутки, эрдостеина 600 мг в сутки и карбоцистеина 1 500 мг в сутки рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС. [178; 191; 315; 401].

Больным ХОБЛ с бронхоэктазами, страдающим частыми гнойными обострениями рекомендуется назначение макролидов (азитромицина в режиме длительной терапии по 250 мг в сутки или 500 мг 3 раза в неделю) [199]. Однако, регулярное массовое использование макролидов заметно ограничено риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами, таким как снижение слуха и кардиотоксичность [232].

Деэскалация терапии выступает неотъемлемым инструментом в контроле рационального применения фармакотерапии, существенно влияющим на поддержание безопасности использования различных лекарственных средств. Поэтому, деэскалация терапии возможна только у больных ХОБЛ, получающих комбинированную терапию, включающую иГКС + ДДАХ + ДДБА [119; 182; 269; 299; 342; 389].

В последние годы в Российской Федерации (РФ) особое внимание уделяется созданию системы рационального использования лекарственных средств. Однако на фармацевтическом рынке появляется все больше и больше воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП), как отечественного, так и импортного производства, но при этом отсутствуют доступные информационные базы данных

об их взаимозаменяемости с оригинальными препаратами. Федеральным законом от 27.12.19 № 475-ФЗ внесены изменения в законодательство об обращении лекарственных средств (ФЗ от 12.04.10 № 61 и ФЗ от 22.12.14 № 429) [130]. Данный документ также дополнился новыми понятиями «терапевтическая эквивалентность» и «биоэквивалентность». Сведения о взаимозаменяемости лекарственных средств можно получить в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС). Кроме того, данный ресурс содержит ценную информацию о наличии ЛП в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [60].

Рациональная терапия ХОБЛ является важной проблемой, т. к. в структуре смертности ХОБЛ занимает 3-ю позицию после ишемической болезни сердца [251]. Для достижения основных целей терапии ХОБЛ – контроля над симптомами и снижения риска обострений – используются ЛП различных фармакологических классов. По данным клинических рекомендаций по ХОБЛ (2018), разработанных Российским респираторным обществом, и доклада рабочей группы Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2020) терапия представлена лекарственными средствами различных классов, в т. ч. короткодействующими β -агонистами (КДБА), длительно действующими β -агонистами (ДДБА), короткодействующими (КДАХ), длительно действующими (ДДАХ) антихолинергическими препаратами (АХП), ингаляционными глюкокор-тикостероидами (иГКС), а также фиксированными комбинациями ДДАХ/ДДБА, иГКС/ДДБА [127; 231].

Терапевтические возможности для лечения ХОБЛ за последние годы значительно расширились за счет появления новых комбинированных препаратов и усовершенствования средств их доставки – различных дозированных аэрозольных (ДАИ) и порошковых (ДПИ) ингаляторов, небулайзеров. Ежегодно увеличивается ассортимент, как брендовых, так и воспроизведенных ЛП каждого из этих фармакологических классов. Однако информация о взаимозаменяемости референтных препаратов воспроизведенными ЛП не всегда доступна. Среди ДДБА у Формотерола имеется 3 взаимозаменяемых препарата, у ДДАХ

Тиотропия бромид – 1. Бронхолитические препараты из группы фиксированных комбинаций ДДАХ / ДДБА имеют инновационные средства доставки, обладают пролонгированным действием, являясь референтными, не имеют ни воспроизведенных, ни взаимозаменяемых форм.

Среди монопрепаратов иГКС только Будесонид с торговым наименованием Пульмикорт® имеет 1 взаимозаменяемый препарат. Наибольшее число взаимозаменяемых препаратов существует в фиксированных комбинациях иГКС / ДДБА, в частности, комбинация Флутиказон/Сальметерол в форме ДПИ представлена 1 референтным препаратом, имеющим 5 взаимозаменяемых ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой. Однако согласно данным исследования Е.Ю. Пастернак и соавт. (2016), большое число извещений о нежелательных реакциях НР или неэффективности лечения отмечено при переходе с Флутиказона / Сальметерола одного производителя на аналогичный препарат другого производителя. Снижение терапевтического эффекта также замечено при замене референтного ЛП Ипратропия бромид / Фенотерол на аналогичный препарат иного производителя [91]. Несмотря на имеющиеся данные о взаимозаменяемости, по результатам многих исследований показана различная клиническая эффективность ингаляционных ЛП с одинаковым составом. Данное явление связано с тем, что каждое ингаляционное средство доставки обладает уникальными свойствами, которые, в свою очередь, делают процесс установления взаимозаменяемости по критериям одинакового применения и способа введения практически невыполнимым [46].

1.3.2. Рациональная терапия хронической обструктивной болезни легких у пожилых пациентов: концепция контроля и безопасности

Для пациентов с ХОБЛ пожилого возраста характерен ряд особенностей, заметно утяжеляющих диагностику этого заболевания, снижающих эффективность терапии, а также обеспечивающих высокие показатели смертности

в сравнении с остальными возрастными группами пациентов страдающих ХОБЛ. [124; 220; 245; 270; 278; 382].

Опыт реальной клинической практики показал, что с увеличением тяжести течения ХОБЛ у пожилых пациентов достижение терапевтической цели существенно затрудняется из-за назначения нескольких ЛС. В этой связи мониторинг эффективности и безопасности применения ЛС становится постоянным. Демонстративным примером такой полипрагмазии является сочетание бронхолитической и антимикробной терапии в лечении обострений ХОБЛ. Согласно алгоритмам лечения тяжелых обострений комплексное назначение может включать несколько антибактериальных препаратов при одновременном использовании двойных или тройных комбинаций бронходилататоров [76; 115].

Одной из центральных проблем в клинической практике является рациональная и безопасная фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста. Осложняющим фактором терапии в данном случае является наличие у одного пациента нескольких, как правило, хронических патологических состояний. Бремя коморбидности для рассматриваемой популяции пациентов в 65 % случаев составляет 3 и более заболевания [7; 160; 196; 292]. Коморбидность является основным фактором полипрагмазии у пожилых. В свою очередь, пожилой и в особенности старческий возраст, обуславливающий изменения в фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных средств, наличие сочетанной патологии и полипрагмазии являются основными факторами риска назначения во врачебной практике потенциально не рекомендованных лекарственных средств [345].

Лекарственные средства, представляющие в большей степени риск, чем пользу для пациента, называются потенциально не рекомендованными лекарственными средствами (ПНЛС) [152; 189; 205; 316].

Назначение в клинической практике ПНЛС ассоциировано с такими отрицательными исходами, как побочные эффекты фармакотерапии и незапланированные госпитализации. Определённый вклад в назначение ПНЛС

вносит следование врачами рекомендаций по ведению пациентов с определённой нозологией, которые в большинстве случаев основаны на рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, специально исключаящих пожилых людей с мультиморбидностью [189]. На сегодняшний день в целях борьбы с полипрагмазией и контроля приверженности терапии в инструментарии ученых присутствует ряд специальных аналитических алгоритмов [61; 124].

Индекс рациональности лекарственных средств (Medication Appropriateness Index MAI, США, 1992) - это стандартизированный показатель предназначенный для оценки соответствия различных компонентов фармакотерапии целям лечения, включая анализ рисков НПР при взаимодействии ЛС [116]. Стоит отметить, что MAI более эффективен в рамках проведения экспертной оценки, нежели чем инструмент повседневной клинической практики. В том числе, MAI не позволяет провести анализ необоснованно назначенных ЛС [57].

Основная концепция критериев Бирса (Американская гериатрическая ассоциация) - выступает в качестве инструмента направленного на предотвращение НПР у пациентов старше 65 лет, а также оптимизации применяемой фармакотерапии. Актуальная версия критериев состоит из четырех разделов: 1) потенциально не рекомендуемые ЛС; 2) потенциально не рекомендуемые ЛС пациентам с определенными заболеваниями и синдромами; 3) препараты, которые следует применять с осторожностью; 4) препараты, назначения которых следует избегать или проводить коррекцию дозы на основании функции почек [147]. Однако в применении критериев Бирса имеется ограничение, заключающееся в невозможности их применения в контексте паллиативной и хосписной помощи [123].

STOPP/START критерии – представляют собой шкалу для анализа потенциально опасных назначений у пациентов старше 65 лет. Критерии STOPP представлены в виде 80 пунктов, позволяющих проанализировать применяемую схему лечения на предмет назначения потенциально не рекомендованных ЛС, с учетом клинических ситуаций, когда риск применения лекарственного препарата достоверно превышает потенциальную пользу. В то время, как START

критерии включают в себя набор из 34 пунктов, описывающих случаи рекомендуемого назначения ЛС при наиболее частых заболеваниях [90; 124].

Заслуживают упоминания критерии МакЛеода, в рамках которых проанализировано 38 лекарственных назначений на предмет соотношения риск-польза с учетом данных межлекарственного взаимодействия [188].

Для выявления пациентов старше 65 лет относящихся к группе высокого риска развития антихолинергических эффектов, сопряженных с когнитивными ограничениями, влияющими на безопасность передвижения, была разработана шкала антихолинергической нагрузки. С помощью этой шкалы специалист получает возможность эффективного корректирования фармакотерапии с последующим снижением рисков осложнений и ростом показателя качества жизни у пожилых пациентов [93].

Заметным прорывом в разработке аналитических инструментов противодействия полипрагмазии пожилых пациентов явилась разработка критериев EURO-FORTA представленных в 2008 г. в Германии профессором Мартином Вэлингом. Основным фокусом данной концепции выступает обеспечение безопасности лечения, за счет индивидуального анализа назначаемой фармакотерапии пожилого пациента методом компиляции данных клинической характеристики пациента в контексте потенциально безопасных или рискованных назначений, а также недостаточной приверженности лечению. В зависимости от большего или меньшего соответствия критериям безопасности назначения в системе EURO-FORTA разделены на классы.

Выгодной особенностью системы EURO-FORTA является большая степень включения полиморбидности пожилых пациентов в алгоритм анализа наиболее часто назначаемого лечения с сохранением индивидуального подхода в терапии. В отличие от других подобных аналитических алгоритмов, в системе EURO-FORTA на основании фактических данных одновременно используется положительная и отрицательная маркировка как отдельных препаратов, так и групп ЛС [329].

Так, исследование Тарловской и Омаровой, в котором принимало участие 313 больных, имело целью изучение фармакотерапии у полиморбидных пациентов

с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по системе EURO FORTA. Было установлено, что каждый третий больной на амбулаторном этапе не принимал лекарственную терапию. Препараты класса С, имеющие сомнительный профиль безопасности, по системе EURO FORTA на стационарном этапе получали 82,75 % пациентов, в то время как препараты класса D, назначения которых пожилым пациентам следовало избегать – 26,52 %. В результате исследования был составлен конкретный список рекомендаций, позволивший определить дальнейшие пути качественного повышения безопасности исследуемой фармакотерапии [117].

Следует отметить, что использование системы EURO FORTA для оценки фармакотерапии пожилых пациентов с ХОБЛ в отечественном научном сообществе ранее не проводилось.

В исследовании Колосовой, проводилась оценка терапии хронической обструктивной болезни легких лиц пожилого возраста с позиций STOPP/START-критериев, на материалах анализа 127 больничных карт пожилых пациентов. В результате были установлены единичные, но значительные нарушения: использование теофиллина в виде монотерапии, использование системных кортикостероидов при отсутствии ингаляционных в качестве поддерживающей терапии при среднетяжелой ХОБЛ, назначение ингаляционного Ипратропиума бромида без профилактики риска побочных эффектов, терапия сопутствующих заболеваний с помощью средств, вызывающих бронхоспазм [62].

Поэтому использование алгоритмических систем по оценке безопасности проводимой фармакотерапии является важным инструментом в руках врача, позволяющим детально и эффективно оценить рациональность применения различных ЛС в лечении пожилых пациентов.

Таким образом, выгоды от применения алгоритмов оценки безопасности фармакотерапии в клинической практике согласуются с основными целями рациональной терапии ХОБЛ у пожилых пациентов, представленных в официальных предложениях о концепции контроля ХОБЛ за авторством С.Н. Авдеева, З.Р. Айсанова, А.С. Белевского и др. По их мнению, ситуация

клинического контроля при ХОБЛ рассматривается в практических интересах, как желательная и потенциально достижимая для большинства пациентов. Концепция контроля ХОБЛ будет востребована, как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике [3; 311; 360].

1.3.3. Проблема доступности лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ

В качестве продолжения политики декларированной генеральной ассамблеей ООН в 2011 году, ВОЗ опубликовала Глобальный план действий (ГПД) по профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними на 2013-2020 годы, который был одобрен Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2013 году [341; 370; 396]. Для этого в ГПД эксперты ВОЗ внесли добровольный целевой показатель 80% доступности базовых технологий и основных лекарственных средств, включая воспроизведенные, необходимые для базового лечения основных НИЗ, в государственных и частных учреждениях к 2025 году [396].

В последние десятилетия работа по организации лекарственного обеспечения населения РФ отметилась позитивными событиями в ряде направлений: налажена регулярная проработка нормативно-правовой базы по вопросам лекарственного обеспечения, вводились в эксплуатацию новые отечественные фармацевтические предприятия, а также были проведены мероприятия, направленные на улучшение качества ЛС, в частности внедрена система маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов; был введен мониторинг качества ЛС [31; 64; 65]. Кроме того, активно ведется работа по актуализации и корректировке проводимых фармакотерапевтических схем в лечении различных значимых заболеваний.

Критически важным фактором профилактики обострений ХОБЛ, помимо отказа от курения и вакцинации выступает стабильное обеспечение пациента, страдающего ХОБЛ бронхолитиками базисной группы. Таким образом, вынужденная зависимость пациентов с ХОБЛ от постоянного приема широкого

спектра лекарств обеспечивает высокий приоритет изучения доступности этих ЛС среди населения, поскольку этот показатель напрямую влияет на степень клинической и экономической эффективности в проведении мероприятий по лечению ХОБЛ.

Несмотря на разницу в национальном благосостоянии разных регионов мира, алгоритм оценки доступности ЛС используемый ВОЗ и НАИ, заключающийся в определении соотношения среднего показателя цен на препараты к показателю суточной зарплаты самого низкооплачиваемого, неквалифицированного работника, позволяет вполне наглядно оценить картину обеспечения необходимыми лекарственными препаратами самых малообеспеченных пациентов в исследуемой популяции [177; 374; 337; 336].

Важно отметить, что в качестве наиболее частых причин низкой приверженности назначенному лечению ХОБЛ у пациентов специалисты традиционно выделяют: низкий семейный доход, отсутствие страховки и нехватку льготного обеспечения малоимущих слоев населения [172; 234].

Так, в исследовании посвященном анализу эффективности программы Medicare в США, проведенном Huseyin Naci, Stephen B Soumerai, Dennis Ross-Degnan и др., низкий уровень приверженности лечению по причине финансовых трудностей среди пожилых пациентов с ХОБЛ составил от 6-10% среди всех исследованных [320]. Также, позитивное влияние высоких показателей приверженности на качество клинической картины пациентов с ХОБЛ отмечалось в исследованиях канадских специалистов. Подобный результат оказался возможен благодаря высокому уровню застрахованности исследуемых пациентов, где несмотря на высокие цены препаратов, широкая доступность ЛС позволила составить весьма благоприятный прогноз ведения пациентов, как в клинической, так и в экономической перспективе [225; 315].

Другим образом обстоит ситуация в странах со средним и низким уровнями доходов населения. По данным исследования, проходившего в 32 странах с низким и средним доходом, изучавшего доступность препаратов из списка, утвержденного ВОЗ (Essential Medicines List (EML) необходимых для лечения БА

и ХОБЛ [390], этот показатель составил 30,1% и 43,1 % в частном и государственном секторах здравоохранения, соответственно [167]. Также низкие показатели доступности таких препаратов, как Беклометазон, Будесонид и Сальбутамол, были выявлены в более раннем исследовании аналогичной направленности, проходившем в 52 странах [158; 272; 310; 333; 390].

Поэтому, повышение доступности лекарственных препаратов – одно из главных направлений реформирования системы здравоохранения в РФ. Это обусловило создание Федеральной программы ДЛО отдельных категорий граждан, обладающих правом на государственную поддержку лекарствами из регулярно обновляемого Перечня лекарственных средств [56]. В РФ вопрос повышения доступности ЛС сформулирован в «Стратегии лекарственного обеспечения населения РФ» и является одним из ключевых направлений в проведении государственной социальной политики [96]. Несмотря на это, в исследованиях отечественных ученых отмечается ряд проблемных моментов, в обеспечении пациентов с ХОБЛ всей необходимой номенклатурой ЛС, напрямую связанных с их недостаточным уровнем доступности для населения.

К примеру, в исследовании О.А.Ризохановой и соавт. был проанализирован ряд серьёзных проблем оказания пульмонологической помощи больным с ХОБЛ в РФ. Анализ анкетирования 338 пациентов, проживающих на территории 22 субъектов РФ показал, что вне зависимости от региона проживания 40,1% больных ХОБЛ нуждаются в лекарственном обеспечении, но не обладают доступом к мерам льготной поддержки. В исследовании отмечалось непосредственное влияние подобного положения дел на увеличение рисков роста количества госпитализаций и смертности, с закономерным повышением экономической и социальной нагрузки на государство. Анализ итоговых данных исследования показал, что лишь 38,9% больных ХОБЛ были удовлетворены объемом оказываемой бесплатной медицинской помощи; 32,4% - были вынуждены оплачивать медицинские услуги за свой счет, а 27,1% - нуждались в дополнительном медицинском обеспечении, но ввиду финансовых трудностей не могли себе этого позволить [110]. В другом исследовании этого же авторского

коллектива, проходившего на базе опроса специалистов в области пульмонологии отмечались схожие проблемные тенденции. В результате 92,8% пульмонологов отмечали необходимость дополнительной разработки и реализации целевых медико-социальных программ по поддержке пациентов с БОД в разных регионах РФ, как ключевую меру в снижении частоты госпитализаций, преждевременной инвалидизации и смертности [111].

1.4. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких: анализ практического применения и перспективы

ХОБЛ характеризуется прогрессирующим течением с неизбежным присоединением системных эффектов, которые снижают качество жизни пациента и эффективность проводимого лечения [8; 83; 171; 217; 343]. В большинстве научных публикаций отмечается гиподиагностика ХОБЛ, как наиболее частая причина несвоевременно начатых лечебных мероприятий [2; 3; 45; 140; 195; 242; 254; 306; 314; 322; 365]. Одним из вариантных решений этой проблемы может оказаться максимально возможное определение клинического фенотипа ХОБЛ, а вместе с ним и получение расширенных данных о его корреляции с информативными респираторными и другими значимыми биомаркерами. Потенциальным условием для подобных исследований также может являться комплексное изучение некоторых белков-маркеров воспаления, принимающих участие в обосновании клинического фенотипа больного и прогнозировании течения ХОБЛ [17; 20; 239; 313; 346; 348]. Все это определило цель настоящего обзора - обобщить результаты исследований о возможной роли биомаркеров в диагностике, выборе тактики ведения больных, а также прогнозировании исходов обострений заболевания. «Биомаркер-направленное» ведение пациентов с обострениями ХОБЛ имеет большое значение при выборе лекарственных препаратов. [356; 393].

Неоднородность ХОБЛ, характеризующаяся наличием множества фенотипов, представляет собой препятствие для выявления 1 биомаркера при

данном заболевании [248]. В большинстве исследований показано увеличение уровня воспалительных биомаркеров в начале процесса развития обострения и их снижение по мере стихания симптомов [280; 362]. Уровень одного из самых изученных биомаркеров - СРБ был всегда выше у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, что в определенной степени может быть доказательством инфекционной этиологии обострений [362]. Обзор показал, что у пациентов с обострениями ХОБЛ проводилось исследование и других активных веществ - прокальцитонина, копептина, гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина и их соотношения), эритропоэтина, биомаркеров окислительного стресса [280; 302; 368]. В одном из исследований у больных с обострением ХОБЛ была показана связь между изменением уровня системных биомаркеров и клиническими показателями. Отмечено, что выраженность одышки статистически значимо коррелировала с изменением уровня IL-6 и IL-8. Кроме того, отмечалась обратная корреляционная зависимость колебаний $ОФВ_1$ с изменением концентрации IL-6, а также TNF- α . По результатам этого же исследования показано, что при обострении ХОБЛ наблюдается повышенный системный ответ в условиях ограниченного вентиляционного резерва, а упомянутые биомаркеры могут быть полезны при оценке этих патофизиологических процессов [331].

В основе диагностики обострений ХОБЛ в настоящее время сохранили свою роль клинические критерии. При этом преимуществами является усиление выраженности симптомов [17]. В этом направлении в некоторых исследованиях была предпринята попытка определения биомаркеров, позволяющих повысить эффективность этой клинической оценки. По результатам одного из крупнейших исследований 36-ти биомаркеров выдвинуто предположение, что лучшим и диагностически значимым из них для диагностики обострений ХОБЛ является СРБ. При этом сочетание повышенного уровня СРБ и одного из клинических симптомов только повышало его диагностическую значимость [159; 256].

Хорошо установленной генетической причиной ХОБЛ является курение. Сигаретный дым, в частности, содержит 1017 молекул окислителя на затяжку [203; 283; 338]. Окислительный стресс усиливает воспалительную реакцию, влияя

на внутриклеточные сигнальные пути, которые стимулируют высвобождение медиаторов воспаления, нарушая фагоцитоз апоптотических клеток и ослабляют способность кортикостероидов подавлять экспрессию провоспалительных генов. Воспаление, перекисное окисление липидов, окисление белков и повреждение ДНК приводят к повреждению тканей, изменению функций белков и экспрессии генов, ремоделированию внеклеточного матрикса и секреции слизи [216; 273; 298].

В последнее десятилетие ученым известна широкая номенклатура биомаркеров перекисного окисления липидов [324]. Стоит отметить, что малоновый диальдегид (МДА) и реагирующие с тиобарбитуровой кислотой вещества (ТВАР) остаются одними из наиболее часто применяемых индексов окислительного повреждения [166]. В целом ряде исследований отмечалось заметное повышение МДА ТВАРС у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми контрольными группами, причем более высокий уровень присутствия исследуемых биомаркеров отмечался у больных с более тяжелыми стадиями заболевания [144; 153; 218]. Таким образом, механизм химического образования ТБК активных продуктов перекисного окисления липидов указывает на устойчивую связь этого параметра с воспалительными процессами у пациентов с ХОБЛ.

Не менее важную роль в конкретизации диагностических мероприятий в рамках лечения ХОБЛ играют хемокин ассоциированные белки. Первым из открытых хемокинов является IL-8, играющий ключевую роль в процессах активации и хемотаксиса нейтрофилов, в настоящее время именуемый CXCL8. Самой поздней была открыта группа белков CX3C, в которых между двумя цистеиновыми группами присутствуют три аминокислоты. На данный момент, к этой группе традиционно относят только один хемокин – CX3CL1, именуемый как фракталкин (ФКН). Особенность ФКН заключается в его разделении на 2 формы – фиксированной и растворимой. В первом случае он экспрессирован на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии. При этом считается, что ФКН активно экспрессируется на эндотелиальных

клетках только при активации провоспалительными цитокинами [80; 163]. Также ФКН выступает в роли хемоаттрактанта (в первую очередь для моноцитов и Т-лимфоцитов) [226; 255]. Впервые ФКН упоминается в научных медицинских публикациях в 1997 г. [163; 252; 261; 297]. На сегодняшний день исследование его свойств находится в начальной стадии. В исследованиях выделяется важная патогенетическая роль CX3CL1 и его рецептора – CX3CR1 на примере многих заболеваний: ревматоидного артрита [351], воспалительных поражений кишечника [349], диабетической нефропатии [344], волчаночного нефрита [398], гранулематоза Вегенера [168], онкопатологии [308], псориаза [332], бронхиальной астмы [204], септических поражений [326], неврологических заболеваний [250]. При этом в некоторых ситуациях ФКН может рассматриваться не только как маркер активности воспалительного процесса, но и как одна из целей в лечении заболеваний [317; 350]. В течении хронических воспалительных заболеваний активация системы CX3CL1/CX3CR1 играет негативную роль, а при иммунодефицитных патологических состояниях, наоборот, положительную. К примеру, была установлена корреляция роста экспрессии ФКН с лучшим прогнозом у пациентов с аденокарциномой желудка [258]. Заметный сегмент научных работ описывает участие ФКН в развитии сердечно-сосудистой патологии. [190; 192; 228; 262]. В исследовании Ахминеевой А.Х. с соавт. была обозначена роль ФКН, в качестве маркера воспалительной активации и фактора повреждения эндотелия при ХОБЛ. Так, уровень ФКН в плазме крови больных ХОБЛ статистически значимо ($p < 0,001$) превышал уровень ФКН в плазме соматически здоровых лиц. Было установлено, что уровень СРБ в сыворотке крови больных ХОБЛ статистически значимо ($p < 0.001$) превышал уровень СРБ в плазме соматически здоровых лиц [13]. В другом исследовании этих же авторов отмечалось, что фракталкин активно экспрессируется на эндотелиальных клетках только при активации провоспалительными цитокинами [120]. В результате, коморбидная комбинация ХОБЛ+ИБС характеризуется ростом продукции фракталкина по сравнению с монопатологией (ХОБЛ, ИБС), а также сочетанным нарастанием воспалительного ответа у пациентов с ХОБЛ с присоединением ИБС,

что также подтверждалось при межгрупповом (ХОБЛ, ИБС, ХОБЛ+ИБС) сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test $H(df=2; n=110)=67,43; p<0,001$). Сочетание ХОБЛ+ИБС демонстрировало более негативный эффект системной воспалительной активации и избыточной продукции факталькина, чем сочетание ХОБЛ+АГ [12].

Подводя итог вышеизложенному материалу о биомаркерах воспаления при ХОБЛ, следует отметить, что не существует универсального индикатора, с помощью которого можно было бы получить информацию о развитии, диагностике и исходах этого заболевания. Тем не менее, диагностическое значение биомаркеров в действующей клинической практике наглядно демонстрирует более высокий уровень эффективности оценки текущего уровня воспалительных процессов, их степени тяжести в момент обострения заболевания у пациента. Таким образом, сбор данных биомаркеров на ранних этапах диагностического сопровождения положительно влияет на обеспечение более качественного и рационального лечения, что несомненно выступает перспективным направлением для дальнейшего изучения.

1.5. Вакцинопрофилактика: оптимальное решение проблемы обострения и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких

Исключительно важной проблемой ведения пациентов с ХОБЛ является предупреждение обострения, развитие которого является характерным элементом течения заболевания. В Федеральных клинических рекомендациях последних лет данный факт получил свои заслуженные приоритеты. [59; 180]. Катастрофа обострения ХОБЛ усугубляется декомпенсацией сопутствующих хронических заболеваний. В этой связи тяжелые обострения основного и сопутствующих заболеваний являются основной причиной смерти пациентов [51; 138]. Учитывая сезонность обострений ХОБЛ, в Федеральных клинических

рекомендациях и действующей программе GOLD указывается на необходимость проведения вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции (ПИ) всем без исключения пациентам [4; 105; 221; 246]. Из цитируемых выше документов следует, что вакцинация против гриппа и ПИ у больных ХОБЛ старше 65 лет снижает риск внебольничной пневмонии (ВП), число госпитализаций и смертности на 50–68 % [127].

ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) занимают 3 и 4 места среди основных причин смерти после ИБС и инсульта, поэтому представляют важную проблему практического здравоохранения [208; 227; 251]. Россия является страной с высоким уровнем заболеваемости ХОБЛ. По данным исследования «Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями» (GARD), в России 15,3 % популяции страдают ХОБЛ, что в 9,3 раза превышало официальные статистические данные на момент проведения анализа. В этой связи минимизация тяжести обострений является основной целью лечения ХОБЛ [43; 186; 208; 388]. Важно указать, что пневмококк наиболее часто является возбудителем ВП [32]. По данным зарубежных и отечественных авторов, этот возбудитель явился причиной развития 25–35 % всех ВП и 3–5 % госпитальных ВП [137]. В России доля пневмококков в этиологии ВП составила почти 75 % [32]. Эксперты ВОЗ отмечают, что ПИ до внедрения универсальной вакцинации, в мире ежегодно приводила к смерти 1,6 млн. человек. Высокие показатели заболеваемости и смертности были зарегистрированы в развивающихся странах. Разнообразие клинического течения заболеваний определяется неинвазивными и инвазивными формами ПИ. [137; 319; 340; 355; 369]. Больные ХОБЛ более восприимчивы к респираторным инфекциям, а при длительном течении ХОБЛ вследствие массивной микробной обсемененности бронхиального дерева происходит угнетение факторов неспецифической защиты вплоть до их полного истощения. Считается, что использование иГКС увеличивает риск развития ВП у больных ХОБЛ. Вероятность этого риска растет в соответствии с повышением дозы иГКС вне зависимости от тяжести заболевания [38; 221; 265; 397]. В среднем 2 из 3 обострений ХОБЛ возникают по причине бактериальной или вирусной

инфекции нижних дыхательных путей. Пневмококк ассоциированные обострения ХОБЛ, в сравнении с обострениями не пневмококкового происхождения, приводят к более частому нахождению пациентов в палатах интенсивной терапии (12,5 против 7,7 %), более продолжительной госпитализации (9 против 5 дней) и более высокой 30-дневной смертности (12 против 8 %), соответственно [149; 319; 359; 387; 397]. По оценкам экспертов, в России экономическое бремя ХОБЛ приводит к высоким затратам бюджета здравоохранения. Прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию составляют 61,6 млрд. руб. в год. В их структуре 77 % приходится на госпитальное лечение, 21 % – на амбулаторно-поликлиническое обслуживание и 2 % – на оказание скорой медицинской помощи [54].

Состояние проблемы усугубляется высокой резистентностью большинства пневмококков к традиционным антибактериальным препаратам. В этой связи в стратегии лечения ХОБЛ с особой значимостью возрастает роль иммунопрофилактики.

В настоящее время для профилактики ПИ используются пневмококковая полисахаридная вакцина «Пневмовакс-23» (ППВ23) и пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина «Превенар-13» (ПКВ13). ППВ23 представляет собой поливалентную вакцину, содержащую полисахариды 23 серотипов пневмококка и включающую в себя 90 % его серотипов, вызывающих инвазивную ПИ. Вакцина индуцирует гуморальный иммунный ответ, в котором В-лимфоциты участвуют в выработке антител без участия Т-хелперов. В сущности данного ответа отсутствует иммунная память и, как следствие, формируется более низкий уровень иммунного ответа при последующем введении вакцины [131; 212]. Значительно улучшенным образцом современной технологии является пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная ПКВ13 (ООО «НПО Петровакс Фарм», РФ по лицензии «Пфайзер»). Она разработана как дополненная версия 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины ПКВ7 (Превенар, «Пфайзер Инк.» США). Данная вакцина увеличивает продолжительность и память антипневмококкового иммунного ответа [340]. При

вакцинации ППВ23 формируется иммунный ответ, ограниченный В-клеточной стимуляцией и продукцией антител [187; 194].

Как указывалось выше, иммунный ответ на воздействие ППВ23 со временем уменьшается, поэтому данные о клинической эффективности в предупреждении ВП и инвазивных пневмококковых заболеваний в группах риска считаются достаточно противоречивыми [151; 383]. Вместе с тем, как отмечено в Кокрановском систематическом обзоре, пневмококковая вакцинация с применением ППВ23 показала статистически достоверную эффективность против ВП и обострений ХОБЛ [367; 384]. Учитывая прогностические аспекты клинической эффективности ППВ23, ВОЗ и органы общественного здравоохранения в Европе и США признают, что обеспечение защиты лиц пожилого возраста и групп повышенного риска по развитию ВП пока не достигает удовлетворительного результата [207; 334].

В результате ранее проведенного исследования, направленного на изучение оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ, отмечалось, что последовательная вакцинация пневмококковой конъюгированной и полисахаридной вакцинами приводит к снижению высеваемости пневмококка из мокроты у больных, с последующим снижением частоты обострений, а также уменьшением потребности исследуемых в курсах антибактериальной терапии. [68; 105].

Стало известно, что у пациентов с ХОБЛ повышенный иммунный ответ сохраняется в течение 2 лет [200]. У пожилых людей, вакцинированных ПКВ13 или ППВ23, характеристики В-клеточного специфического ответа (*in vitro*) не имели значимых различий, как вскоре после вакцинации, так и спустя 6 месяцев после нее [161; 162; 227; 235; 236; 285; 293; 353; 369; 373]. Эффективность применения ПКВ13 у взрослых установлена в крупномасштабном исследовании эффективности пневмококковых вакцин (CAPITA) с высоким уровнем доказательности (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [170; 246; 364]. В результате 5-летнего наблюдения установлена эффективность вакцины, составившая в данной популяции 45,6 % против ВП, вызванной вакцинными

серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи и 45 % против ВП, вызванной вакцинными серотипами, без бактериемии. Эффективность вакцины составила 30,6 % при пневмококковой ВП и 75 % при вакцинных серотипах инвазивных пневмококковых заболеваний [246;364]. В другом ретроспективном исследовании населения с факторами риска установлено, что величина и продолжительность гуморального иммунного ответа у взрослых в группах риска были сопоставимы с титрами в общей популяции и сохранялись не менее двух лет [340; 359].

Об актуальности целевого изучения эффективности применения ППВ23 у пожилых людей свидетельствуют результаты недавно опубликованных исследований. Мета-анализ данных 17 исследований, включающих в себя взрослых в возрасте 60 лет, показал 45–73 % эффективности ППВ23 против инвазивной ПИ и 48–64 % при пневмококковой пневмонии, вызванной любым серотипом возбудителя [210]. Аналогичный мета-анализ другого исследования у взрослых 50 и более лет также выявил доказательства значимой эффективности вакцины ППВ23 против ИНДП (50–54 %) и против всех причин ВП (4–17 %). Из этого следует, что эффективность ППВ23 и ПКВ13 против вакцинных серотипов пневмококковых заболеваний может быть сопоставимой [181; 206; 274; 279]. Обосновано методическое мнение о том, что ПКВ13 рекомендуется вводить до ППВ23 [274]. Данная рекомендация исходит из результатов исследований, показавших, что иммунный ответ на общие для обеих вакцин серотипы был сильнее, если ПКВ13 использовалась по очередности первой [238]. Как показывает опыт, ПКВ13 обеспечивает улучшение реактивности организма у пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями легких (прежде всего с ХОБЛ), с высоким риском развития ПИ и ВП [53; 221].

Современной проблемой в клинической медицине явилось снижение чувствительности пневмококков к β -лактамам антимикробным препаратам (в первую очередь, к пенициллинам) и продолжающийся рост резистентности к макролидам. В России отмечается высокий уровень резистентности *Streptococcus pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу. В странах с высоким уровнем

вакцинации удалось избежать 11,4 млн. дней лечения антибиотиками, а их фактическое применение сократилось до 47 %. В перспективе снижение антибиотикотерапии у больных ХОБЛ на фоне вакцинопрофилактики также может ограничить колонизацию легких устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами [35; 285; 367].

Все более возрастающую угрозу мировой популяции человека представляет вирус гриппа А/Н1N1pdm2009, вызывающий вирусную пневмонию с развитием быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности. Ведущим возбудителем вторичной гриппозной пневмонии считается *Streptococcus pneumoniae*. Меры по оптимизации вакцинации против гриппа позволили снизить заболеваемость ВП у взрослых людей на 89 % и летальность у пожилых – на 67 % (по сравнению с непривитыми пациентами), уменьшить частоту тяжелых обострений и смертность при ХОБЛ на 50 %, а также риск осложнений у пациентов с сочетанной хронической патологией (уровень доказательности В). На этом основании в клиническую практику внедряется совместное применение ПКВ13 и инактивированной противогриппозной вакцины в соответствующий сезон года [219; 354].

При совместном применении вакцин против гриппа и ПИ формируется однонаправленный защитный эффект с отсутствием взаимообусловленных и нежелательных побочных реакций. Данный подход не только создает преимущество, но и позволяет проводить вакцинацию ППВ23 против ПИ в течение всего года и совмещать ее с вакцинацией против гриппа [139; 224; 319; 359].

Согласно последним изменениям, национальный календарь профилактических прививок с 2014 г. дополнился вакцинацией против ПИ конъюгированными пневмококковыми вакцинами. Важной особенностью, порядка проведения профилактических прививок, явилось указание на использование вакцин, содержащих актуальные для России антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации. Внесены изменения в возрастные ограничения применения ПКВ13. Данная вакцина может

применяться со второго месяца жизни и далее без ограничения по возрасту. По эпидемическим показаниям в календарь профилактических прививок включены пациенты старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких (Приказ МЗ РФ от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (в ред. Приказов МЗ РФ от 16.06.2016 г. № 370н и 13.04.2017 № 175н)). [230].

В России накоплен достаточно внушительный опыт вакцинации, позволяющий заключить, что частота серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 1 месяца после введения вакцины, составила менее 2 %. При применении обеих вакцин значимых различий не наблюдалось [127].

Важным вопросом настоящего времени остается поиск эффективных мер защиты больных ХОБЛ от бактериальных и вирусных респираторных инфекций. Определенный оптимизм вызывает совместное применение вакцин против ПИ и гриппа. Данный подход существенно снижает число фатальных осложнений, а именно – ВП и тяжелых форм инвазивной ПИ, замедляет темпы антибиотикорезистентности, а также поддерживает стабильное течение ХОБЛ. Актуальным вопросом современной медицины является создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с ХОБЛ, успешная реализация которых во многом зависит от финансовой поддержки из средств бюджетов субъектов РФ. Важным показателем эффективности такой вакцинации выступает высокая суммарная экономия финансовых затрат здравоохранения в долгосрочной временной перспективе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Оценка экономического бремени ХОБЛ	<ul style="list-style-type: none">• Клинико-экономический анализ «стоимость болезни»
Определение фенотипических особенностей обострения ХОБЛ	<ul style="list-style-type: none">• Фармакоэпидемиологическое исследование;• Корреляционный анализ: биомаркеры воспаления - тяжесть обострения ХОБЛ
Оценка безопасности фармакотерапии ХОБЛ у коморбидных пациентов	<ul style="list-style-type: none">• Депрескрайбинг (EURO FORTA и STOPP/START)
Изучение анализа объема потребления и доступности ингаляционных базисных ЛП	<ul style="list-style-type: none">• ВОЗ/HA1 методология• АТС/DDD методология
Оценка льготного обеспечения пациентов ХОБЛ	<ul style="list-style-type: none">• АТС/DDD методология• АВС/VEN методология• частотный анализ
Фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое обоснование антипневмококковой вакцинации групп риска	<ul style="list-style-type: none">• Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование• Методика анкетирования врачей и пациентов• Проспективное когортное исследование• Метод атрибутивной статистики

2.2. Этапы исследования и научная реализация собранного материала

2.2.1. Последовательность и краткая характеристика этапов исследования

Диссертационное исследование проводилось в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Исследование выполнялось в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р52379-2005. [Утвержден Приказом

Федерального Агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст. [30]. Информированное добровольное согласие (ИДС) пациентов на участие в исследовании документировано протоколом № 3 от 18.10.2016 г. заседания регионального независимого этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Для руководства в корректном исполнении настоящего исследования принималась статья 20 ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [129].

Клиническая часть исследований, представляющая основные положения диссертационной работы, выполнялась в специализированных отделениях ГБУЗ АО «ГКБ № 2 имени братьев Губиных» (2016-2018 гг.) и ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (2020-2022 гг.). За вышеуказанные периоды исследования была сформирована общая когорта из 592 госпитализированных пациентов. Исследовательская работа с амбулаторным контингентом пациентов и медицинскими работниками осуществлялась в городских поликлиниках Астрахани № 2, № 3, № 5 (соответственно ГБУЗ АО «ГП № 2, № 3, № 5») и ГБУЗ АО «ГКБ № 3 имени С.М. Кирова». Из их числа за период 2018-2022 гг. для оценки состояния проводимой вакцинопрофилактики среди взрослого населения и возможностей ее реализации в амбулаторно-поликлинических условиях было анкетировано 173 пациента и 313 врачей.

Клиническая и экономическая эффективность вакцинации взрослых пациентов и призывной молодежи оценивалась в группах риска, составивших 9992 чел. за период 2015-2018 гг. [126]

Исследование выполнено в 6 этапов. На первом проводился клинико-экономический анализ, оценивающий влияние ХОБЛ на региональный бюджет. Данный тип анализа решал вопрос «стоимости болезни» (Cost of illness, COI), поэтому его заключительная редакция была скорректирована в соответствии с новым ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования», действующим с 01.06.2018 г. вместо ОСТ 91500.14.0001-2002 (Приказ МЗ РФ от 27.05.2002 г. № 163) [29].

На втором этапе выполнялось фармакоэпидемиологическое исследование, являющееся по дизайну и источнику получаемой информации ретроспективным и аналитическим [18]. На основе результатов изучения 219 медицинских карт (ф. 003/у) пациентов, получавших медицинскую помощь в условиях пульмонологического отделения АМОКБ, был создан клинический «портрет» больного с обострением ХОБЛ, включающий актуальные данные анамнеза, оценку тяжести течения заболевания, частоту его обострений и характер коморбидной патологии. Из той же документации анализировались структура и эффективность лекарственных назначений, а также учитывались личные сведения пациента о предшествующем применении ЛС в амбулаторных и домашних условиях. Определялась клиническая характеристика пациента и уточнялась проводимая лекарственная терапия на соответствие официально действующим рекомендациям лечения ХОБЛ и стандартам надлежащей клинической практики (GCP) [9;97;318].

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты с ХОБЛ старше 18 лет в фазе обострения на момент включения в исследование.
2. Верифицированная ХОБЛ II-III-IV степени тяжести по классификации клинических рекомендаций МЗ РФ, утвержденных в 2021 году.
3. Наличие у пациентов коморбидной патологии на фоне ХОБЛ.
4. Наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.
5. Подтвержденные данные выраженности обострения у пациентов по шкалам mMRC и CAT ≥ 2 и ≥ 10 соответственно.
7. Наличие у пациентов подтвержденной частоты обострений ХОБЛ > 2 раза в год.
8. Данные о вакцинации исследуемых пациентов.
9. Пациенты фенотипов: «Эмфизематозный», «Бронхитический», «Смешанный» и «ХОБЛ+БА», с частыми обострениями.

Критерии не включения:

1. Верифицированная ХОБЛ I степени тяжести.
2. Пациенты с фенотипом «без частых обострений».
3. Пациенты с психическими заболеваниями и недееспособные.

Критерии исключения:

1. Нежелание больного продолжать участие в исследовании по любой причине.
2. Возникновение нежелательного явления и/или обострения сопутствующих заболеваний, требующих отмены исследуемых препаратов.
3. Отсутствие необходимого сотрудничества больного с исследователем.
4. Невозможность или отказ следовать требованиям протокола исследования.
5. Необходимость назначения препаратов, запрещённых в рамках данного исследования.

Далее было проведено комплексное исследование маркеров воспаления при обострении ХОБЛ и выявление взаимосвязей количественных показателей содержания фракталкина, СРБ и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови 373 больных с клинически значимыми фенотипами этого заболевания. Исследование проводилось в скрининговом формате при госпитализации больных в ГКБ №2 им. братьев Губиных. С позиций доказательной медицины определение специфических маркеров ХОБЛ может приобретать роль ведущего принципа данного скрининга и создавать предпосылки для выбора приемлимой фенотипспецифической терапии [37].

На третьем этапе был изучен вопрос безопасности лекарственной терапии у пожилых пациентов с ХОБЛ. Важным элементом этого дизайна являлось проведение оценки безопасности фармакотерапии ХОБЛ у 113 пожилых пациентов старше 65 лет на основе критериев системы EURO FORTA и критериев STOPP/START с их последующим сравнительным анализом, после чего

выносилось заключение о том, является ли проведенная терапия рациональной [325; 329].

На четвертом этапе был проанализирован объем потребления и доступности ингаляционных базисных препаратов за трехлетний период. Ключевыми инструментами изучения региональных данных о потреблении лекарств выступили аналитические методики ВОЗ/НАИ и АТС/DDD.

На пятом этапе была проведена оценка льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ в Астраханском регионе. Региональные данные аптечного сегмента за 3 года были проанализированы с помощью методик АТС/DDD и АВС/VEN.

На шестом этапе получили свое логическое завершение разноплановые фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования, предметом которых были аналитические разработки подходов к оптимизации вакцинопрофилактики ХОБЛ в Астраханском регионе. В итоге, состояние антипневмококковой вакцинации, с учетом степени её клинической эффективности, было отражено в проведенных ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании, анкетировании врачей и пациентов с ХОБЛ, проспективном когортном фармакоэкономическом исследовании и в исследовании с применением метода атрибутивной статистики.

Основные положения этих исследований были доложены и обсуждены на форумах разного уровня, отражены в 66 статьях и патенте «Способ прогнозирования частоты развития обострений хронической обструктивной болезни легких» [87]. По окончании временного периода этапа произведено унифицированное редактирование текста и завершена дефинитивная коррекция темы диссертации (2024 г.).

2.2.2. Методики поэтапного исследования и оценки полученных данных

1 этап. Исследование совокупных затрат системы здравоохранения Астраханской области (АО) за период 2015-2019 гг. проводилось на основе анализа «стоимости болезни» (Cost of illness, COI). Анализ выполнялся по

формуле: $COI=DC+IC$, (где COI - «Стоимость болезни»; DC (*Direct costs*)- прямые затраты; IC (*Indirect costs*)- непрямые затраты). Для оценки экономического бремени ХОБЛ были проанализированы следующие материалы:

а) заболеваемость ХОБЛ и БОД среди населения АО по данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России за исследуемый период, включая абсолютное количество общих и новых выявленных случаев заболевания ХОБЛ [125];

б) данные по годовым формам статистической отчетности Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) АО: «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» (количество госпитализаций, количество вызовов скорой медицинской помощи, неотложной медицинской помощи (форма N14)), «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (форма N12), «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций» (форма N141) [118];

в) региональные экономические параметры: валового регионального продукта; статистические данные о количестве умерших по причине ХОБЛ, по пятилетним возрастным группам, за каждый исследуемый год Федеральной службы государственной статистики по АО и Республике Калмыкия [122]. Статистические данные ФКУ «ГБ МСЭ по Астраханской области» Минтруда России о количестве инвалидов по причине ХОБЛ по группам инвалидности за каждый год исследуемого периода.

При расчете прямых медицинских затрат на амбулаторные обращения пациентов, оказание скорой медицинской помощи и лечение в стационаре использовались стоимостные показатели по тарифам ТФОМС для АО за исследуемый период [119]. Стоимостные показатели, использованные в анализе прямых медицинских затрат при оказании медицинской помощи больным ХОБЛ за 5-летний период в АО (таблица 1).

Таблица 1 - Стоимостные показатели прямых медицинских затрат при хронической обструктивной болезни легких в Астраханской области

Показатель	Значение				
Коэффициент относительной затратоемкости по КСГ для ХОБЛ	0,91				
Стоимость:	Стоимость, руб.				
	2015	2016	2017	2018	2019
1 госпитализации по ОМС	14933,72	15141,61	13524,03	15016,73	17725,39
1 обращения с профилактической целью	302,8	160,0	97,6	120,3	137,0
1 обращения по поводу заболевания	803,20	620,298	617,30	830,01	849,93
1 вызова неотложной помощи с учетом коэффициента КСГ	453,2	490	443,8	568,5	592,9
1 вызова СМП с учетом коэффициента КСГ	1724,5	1747,7	1819,5	2122,7	2248,92
1 случая лечения на дневном стационаре с учетом коэффициента КСГ	10056,18	8538,3	7 622,19	8253,27	11 627,83
Показатель	Значение				
ВРП, млн. руб.	2015	2016	2017	2018	2019
	322303,0	346779,4	420961,1	553395,7	561695,9
ВРП на душу населения, руб.	315996,9	340398,3	413440,6	544793,4	552965,3
Среднемесячная заработная плата, руб.	25499	27423,1	29599,2	33630,1	35791,5
Расчетная величина пособия по инвалидности с учетом коэффициента индексации, руб.	Группа	2015	2016	2017	2018
	I	16285,6	17934,3	24466,6	20270,7
	II	13193,2	14613,3	20915,9	16062,6
	III	10777,1	12070,8	18318,3	13489,6

Примечание: КСГ - клинико-статистические группы; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ОМС - обязательное медицинское страхование; СМП - скорая медицинская помощь; ВРП - валовый региональный продукт

Из таблицы 1 следует, что прямые немедицинские затраты на выплаты по инвалидности рассчитывались с учетом количества инвалидов по ХОБЛ в каждой группе и расчетной величины пособия по инвалидности для каждой группы за каждый исследуемый год.

Непрямые затраты, связанные с потерями в производстве ВРП по причине преждевременной смерти населения в трудоспособном возрасте, рассчитывались с учетом коэффициента занятости населения. Порядок расчета соответствовал методологии, утвержденной приказом Министерства экономического развития

Российской Федерации от 10 апреля 2012 г. N 192/323н/45н/113 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» [98].

В соответствии с вышеуказанным документом расчет производственных потерь, обусловленных смертностью населения, производился по следующей формуле:

$$\text{УВСГ}_{x,s,d} = \text{ЧУ}_{x,s,d} \frac{\text{ЧЗ}_{x,s}}{\text{ЧН}_{x,s}} \times \frac{\text{ВРП}}{\text{ЧЗ}} \times 0,5$$

Примечание: УВСГ_{x,s,d} – упущенная выгода в производстве ВРП (объем недопроизведенного ВРП) в результате смертности лиц в отчетном году в возрасте (x), пола (s), по причине смерти (d) в Российской Федерации в отчетном году; Надо выравнять Примечание

ЧУ_{x,s,d} - число умерших в возрасте (x), пола (s), по причине смерти (d) в Астраханской области;

ЧЗ_{x,s} - численность населения в возрасте (x) пола (s) в Астраханской области;

ВРП - валовой региональный продукт Астраханской области;

ЧЗ - численность занятых в регионе.

0,5 - коэффициент, учитывающий распределение времени смертей в течение года.

В аспекте не прямых затрат рассчитывались потерянные годы потенциальной жизни с применением формулы:

$$\text{ППЖ} = (72 - \text{В}_{\text{гр}}) \times \text{ЧУ}_{\text{Вгр}}$$

Примечание: ППЖ - потерянные годы потенциальной жизни;

72 – крайний предел возраста экономической активности;

Вгр - возрастная группа;

ЧУ_{Вгр} – число умерших в исследуемой возрастной группе.

2 этап. В рамках ретроспективного описательного исследования изучено 219 медицинских карт (ф. 003/у) больных ХОБЛ, получивших стационарное лечение в пульмонологическом отделении АМОКБ за период трех лет (2020-2022

гг.). Из них 113(51,6%) госпитализированных находились в пожилом возрасте старше 65 лет, при этом у 90(79,7%) пациентов в анамнезе была выявлена АГ.

Отбор госпитализированных больных осуществлялся методом сплошной выборки на основе верифицированного клинического диагноза ХОБЛ и сопутствующей АГ. В процессе обработки данных все пациенты были разделены по исходной принадлежности к конкретным фенотипам ХОБЛ. В ассоциации с ними проанализированы сведения анамнеза, тяжесть течения заболевания, частота его обострений, характер коморбидной патологии и установлено стандартное соответствие проводимой фармакотерапии. Данные о применении ЛС в амбулаторных условиях были изучены на основании сведений пациентов, полученных от них при поступлении.

Индекс ADO и индекс коморбидности Charlson были рассчитаны для уточнения степени тяжести основного заболевания и сопутствующей патологии в когорте пожилых пациентов. Из них первый представлял интегральную оценку полученной суммы баллов, исходящую из результатов анализа бронхиальной обструкции (A - Airflow Obstruction), диспноэ (D - Dyspnoea) и возраста больного (O - Old are). Второй индекс использовался для обоснования десятилетнего прогноза выживаемости больных ХОБЛ с соответствующим изучаемым фенотипом. Средними расчетными показателями индекса Charlson явились: 1 балл соответствует вероятности выживания больного в 96%, 2 балла - 90%, 3 балла - 77%, 4 балла - 53%, 5 баллов - 21%, при сумме баллов >5 будет составлять менее 20% [70; 183].

На данном этапе определялись уровни биомаркеров воспаления. В основную группу были включены 373 больных ХОБЛ. Группу контроля представляли 60 соматически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Медиана возраста больных ХОБЛ составила 59 [45; 65] лет, у соматически здоровых - 58 лет [44; 63].

Для изучения уровня фракталкина (ФКН), С-реактивного белка (СРБ) и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) применялся метод ИФА. Содержание ФКН в плазме крови определялось с помощью

коммерческой тест системы «RayBio® Human Fractalkine, фирмы «RayBiotech, Inc», США; уровня СРБ – посредством диагностических наборов фирм «CRP (HS) Wide Range Multi-Calibrator Set НТI» и «High Technology Inc.», США; содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ – с помощью диагностических наборов «ТБК-АГАТ» фирмы «Биоконт», Москва, РФ.

3 этап: Исследование безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов с изолированным течением ХОБЛ и ХОБЛ+АГ проводилось на основе критериев EURO FORTA и STOPP/START [320; 321]. Лекарственные препараты, классифицированные в соответствии с критериями EURO FORTA: 1. класс А (Absolutely) - препараты, рекомендованные для назначения, их преимущество имеет доказательную базу с позиции «эффективность/ безопасность»; 2. класс В (Beneficial) - препараты с доказанной эффективностью, с незначительными ограничениями по эффективности и/или безопасности; 3. класс С (Careful) - препараты с возможным развитием НПП; 4. класс D (Don't) - препараты, не рекомендуемые в назначениях пожилым пациентам [329].

После аналитического сравнения и оценки полученных результатов выносилось заключение о рациональности проводимой терапии, степени выраженности полипрагмазии в приеме ЛС, используемых в комплексной фармакотерапии (антибактериальные, бронхолитические, иГКС, гипотензивные средства) [79]. Анализ безопасности фармакотерапии проводился с использованием критериев (или системы) EURO/FORTA из разделов «Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)», «Бактериальные инфекции и вакцинация», STOPP - G: Дыхательная система и START - B: Дыхательная система [325; 329].

4 этап. Проведен фармакоэпидемиологический анализ доступности различных фармакологических классов ЛП, используемых для достижения основных целей терапии ХОБЛ: контроля над симптомами и снижения риска обострений. Оценка проводилась как по оригинальным, так и по воспроизведенным ЛП с минимальной ценой. Исследование было

одномоментным. Сбор данных проводился на основании сведений по наличию исследуемых препаратов в 357 аптеках г. Астрахань.

Классы препаратов. В клинических рекомендациях, посвященных ХОБЛ, разработанных в 2021 г. Российским респираторным обществом [375], и в докладе рабочей группы Глобальной инициативы по ХОБЛ (англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) от 2023 г. [386] терапия представлена различными классами ЛП: короткодействующими бета-2-агонистами (КДБА), длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), короткодействующими антихолинергетиками (КДАХ), длительно действующими антихолинергетиками (ДДАХ), ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), а также фиксированными комбинациями ДДАХ + ДДБА, иГКС + ДДБА, ДДАХ + ДДБА + иГКС.

Методика ВОЗ/НАИ. Анализ ценовой, экономической и физической доступности ЛП для пациентов с ХОБЛ проводился по методике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной неправительственной организации «Программа действий за здоровье и здравоохранение» (англ. Health Action International, HAI) [309].

Оценка ценовой доступности. Ценовая доступность каждого ЛП оценивалась по коэффициенту медианной цены (КМЦ), определяемого по формуле [309]:

$$\text{КМЦ} = \text{Ц}_{\text{рег}} / \text{Ц}_{\text{реф}},$$

где $\text{Ц}_{\text{рег}}$ – медианная региональная цена; $\text{Ц}_{\text{реф}}$ – международная референтная цена.

В качестве референтной цены использовались медианные цены из Международного справочника цен на ЛП 2015 г., подготовленного организацией «Управленческие науки для здравоохранения» (англ. Management Sciences for Health, MSH) [12]. КМЦ показывает соответствие или кратность превышения региональных цен над референтными. Региональная цена считается эквивалентной референтной при $\text{КМЦ} = 1$. Показатель $\text{КМЦ} = 2$ означает превышение региональной цены над референтной в 2 раза [106]. Согласно

рекомендациям ВОЗ цена препарата считается приемлемой для пациентов, если $KMЦ \leq 1,5$ и $KMЦ \leq 2,5$ в государственном и частном секторах соответственно [323].

Оценка экономической доступности. Экономической доступностью считается возможность приобретения ЛП за денежные средства граждан, не относящихся к льготным категориям по приемлемой для них цене [56; 58]. Коэффициент экономической доступности (КЭД) рассчитывали как количество однодневных заработных плат самого низкооплачиваемого неквалифицированного государственного работника, необходимых для приобретения ЛП в объеме месячной потребности, назначаемых в стандартной дозировке [309]. Использованный в анализе минимальный размер оплаты труда по Астраханской обл. в 2023 г. составил 546 руб. в день [128]. Согласно методике ВОЗ/НАИ препарат можно считать доступным, если на месячный курс лечения требуется только однодневная заработная плата или меньше [309].

Оценка физической доступности. Физическую доступность ЛП рассчитывали в виде доли аптечных организаций, в которых ЛП присутствовал в ассортименте на момент сбора данных, от общего количества аптек. Были собраны данные о наличии оригинального препарата и о соответствующих воспроизведенных ЛП в тех же формах выпуска. Для интерпретации доступности использовали следующие диапазоны: очень низкий (<30%), низкий (30–49%), достаточно высокий (50–80%) и высокий (>80%) [323].

Анализ АТС/DDD. Также нас интересовала востребованность препаратов базисной терапии ХОБЛ в регионе. Для этого проведен анализ объема потребления бронхолитических и противовоспалительных ЛП с использованием фармакоэпидемиологической методологии АТС/DDD (англ. Anatomical Therapeutic Chemical classification – анатомо-терапевтическо-химическая классификация, defined daily dose – установленная суточная доза) за 3-летний период (с 2020 по 2022 гг.) [135;241].

5 этап: Был проведен анализ объема продаж на примере двух аптечных сетей г. Астрахани, включающих в общей сложности 53 аптеки. ЛП

распределялись по группам АТС-классификации. Для каждого международного непатентованного наименования с учетом всех торговых наименований рассчитывали количество использованных DDD на 1000 жителей в сутки. Число жителей определяли на основании данных маркетингового агентства DSM Group о численности населения на 1 аптеку (1932 человек). Подсчет DDD осуществляли на основании установленных ВОЗ DDD, в т.ч. для комбинированных препаратов (таблица 2.) [241]. Полученную информацию корректировали в соответствии с инструкцией по применению в случае расхождения DDD с суточной дозой ЛП.

Таблица 2 - Характеристика лекарственных препаратов для лечения хронической обструктивной болезни

Код АТС	МНН	ТН	Лекарственная форма	ИД	DDD
R03BB01	Ипратропия бромид	Атровент [®] , Ипратропиум [®] - натив	Раствор для ингаляций	0,25 мг/мл	0,3 мг
		Атровент [®] , Ипратропиум [®] - аэронатив	Аэрозоль для ингаляций дозированный	0,2 мг	0,12 мг
R03BB04	Тиотропия бромид	Спирива [®] , Тиотропиум [®] - натив	Капсулы с порошком для ингаляций	18 мкг	1 ИД
		Спирива [®] Респимат	Раствор для ингаляций	2,5 мкг/доза	2 ИД
R03BB06	Гликопиррония бромид	Сибри [®] Бризхалер	Капсулы для ингаляций	50 мкг	1 ИД
R03AC02	Сальбутамол	Вентолин [®] , Сальбутамол [®] - Тева, Новатрон [®] нео, Сальбутамол [®] - МХФП, Сальбутамол [®] - Фармстандарт	Аэрозоль для ингаляций дозированный	100 мкг/доз	0,8 мг
		Вентолин [®] , Сальбутамол [®] - Тева, Новатрон [®]	Раствор для ингаляций	1 мг/мл	10 мг
R03AC04	Фенотерол	Беротек [®]	Аэрозоль для ингаляций дозированный	100 мкг/доза	0,6 мг
		Беротек [®]	Раствор для ингаляций	1 мг/1мл	4 мг
R03AC13	Формотерол	Формотерол [®] - натив, Форадил [®]	Капсулы с порошком для ингаляций	12 мкг	24 мкг

		Атимос [®]	Аэрозоль для ингаляций дозированный	12 мкг	24 мкг
R03AC18	Индакатерол	Онбрез [®] Бризхалер	Капсулы для ингаляций	150 мкг	150 мкг
R03AL01	Ипратропия бромид + Фенотерол	Беродуал [®] , Ипратерол [®] - натив, Астмасол [®] - СОЛОфарм	Раствор для ингаляций	0,25 мг + 0,5 мг/мл	6 ИД
		Беродуал [®] Н, Ипратерол [®] - аэронатив, Фенипра [®] , Астмасол [®] нео	Аэрозоль для ингаляций дозированный	20 мкг + 50 мкг/доза	6 ИД
R03BA01	Беклометазон	Беклоспир [®] , Беклометазон [®] , Беклометазон [®] - аэронатив	Аэрозоль для ингаляций дозированный	250 мкг/доза	0,8 мг
R03BA02	Будесонид	Пульмикорт [®] Турбухалер	Порошок для ингаляций	200 мкг/доза	0,8 мг
R03BA02	Будесонид	Буденит [®] Стери- Неб, Пульмибуд [®]	Суспензия для ингаляций	0,25 мг/мл	1,5 мг
R03BA05	Флутиказон	Фликсотид [®]	Аэрозоль для ингаляций дозированный	125 мкг/доза	0,6 мг
R03AK07	Будесонид + Формотерол	Симбикорт [®] Турбухалер, ДуоРесп Спиромакс [®] , Формисонид [®] - натив	Порошок для ингаляций дозированный	160 мкг + 4,5 мкг/доза	4 ИД
		Симбикорт [®] Рапихалер	Аэрозоль для ингаляций дозированный	160 мкг + 4,5 мкг/доза	4 ИД
R03AK07	Будесонид + Формотерол (набор)	Форадил [®] Комби, Респифорб [®] Комби	Капсулы с порошком для ингаляций, набор	400 мкг / 12 мкг	4 ИД
R03AK08	Беклометазон + Формотерол	Фостер [®]	Аэрозоль для ингаляций дозированный	100 мкг + 6 мкг/доза	4 ИД
R03AK06	Салметерол + Флутиказон	Серетид [®] Мультидиск	Порошок для ингаляций дозированный	50 мкг + 500 мкг/доза	2 ИД
R03AK06	Салметерол + Флутиказон	Серетид [®] , Сальмекорт [®]	Аэрозоль для ингаляций дозированный	25 мкг + 250 мкг/доза	4 ИД
R03AK10	Флутиказона фураат +	Релвар [®] Эллипта	Порошок для ингаляций	22 + 92 мкг/доза	1 ИД

	Вилантерол				
R03AL06	Олодатерол + Тиотропия бромид	Спиолто® Респимат	Раствор для ингаляций дозированный	2,5 мкг + 2,5 мкг/доза	2 ИД
R03AL03	Вилантерол + Умеклидини я бромид	Аноро® Эллипта	Порошок для ингаляций дозированный	22 мкг + 55 мкг/доза	1 ИД
R03AL04	Гликопирро ния бромид + Индакатерол	Ультибро® Бризхалер	Капсулы с порошком для ингаляций	50 мкг+110 мкг	1 ИД
R03AL08	Вилантерол + Умеклидини я бромид + Флутиказона фураат	Треледжи® Эллипта	Порошок для ингаляций дозированный	22 мкг + 55 мкг + 92 мкг/доза	1 ИД

Примечание. АТС (англ. Anatomical Therapeutic Chemical classification) – анатомо-терапевтическо-химическая классификация; МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование; ИД – ингаляционная доза; DDD (англ. defined daily dose) – установленная суточная доза

DU90%-анализ. Далее для анализа потребления бронхолитических и противовоспалительных препаратов с учетом их доли в общей структуре DDD использовалась методология расчета 90% потребления ЛП (англ. drug utilization 90%, DU90%). Данный анализ позволяет выявить число препаратов, составляющих 90% назначений лекарственных средств [135].

Для каждого приобретаемого в аптеках препарата рассчитанные DDD на 1000 жителей в день, сортировали от большего к меньшему с последующим определением доли каждого ЛП в общем количестве всех рассчитанных DDD, принятых за 100%. В результате была определена группа DU90%, включающая 90% потребляемых DDD в аптеках.

Оценка льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ проводилась по данным информационной системы АСУЛОН «М-АПТЕКА плюс ЛПУ» за период 2019-2021 гг. Анализировалась информация о количестве отпущенных ЛС по торговым наименованиям пациентам с ХОБЛ. Выборка проводилась по коду J44 МКБ-Х. Приоритетной оценке с использованием АТС/DDD-методологии подлежала бронхолитическая и противовоспалительная терапия [135; 240; 378]. Частотный

анализ назначаемой фармакотерапии льготным категориям применялся для определения доли пациентов, получающих препарат, и доли препарата от общего числа назначенных ЛС [26].

Фармакоэпидемиологический анализ базисной терапии ХОБЛ проводился с использованием АТС/DDD-методологии. ЛП распределялись по группам с учетом Анатомоанатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификации. На первом этапе исследования для каждого международного непатентованного наименования (МНН) базисной терапии с учетом всех торговых наименований проводился расчет количества использованных DDD/1000 льготополучателей в день. Такой подход позволяет оценить долю пациентов, ежедневно получающих определенный препарат. Например, 20 DDD на 1000 человек в сутки означает, что 2 % пациентов в среднем получает данное лечение каждый день [135; 240; 378; 109]. Для расчета DDD использовалась информация установленных ВОЗ DDD для комбинированных препаратов (таблица 2).

Далее был проведен DU 90% (Drug Utilization 90% / 90% потребления лекарственного средства) анализ потребления бронхолитических и противовоспалительных препаратов с учетом их доли в общей структуре DDD. DU90%-анализ отражает число препаратов, которые составляют 90% назначений лекарственных средств и уровень соблюдения врачами клинических рекомендаций по назначению препаратов этого сегмента [135; 63]. Рассчитанные DDD/1000 льготополучателей в день для каждого препарата, использовавшегося в терапии, сортировали от большего к меньшему, а затем рассчитывали долю каждого ЛП в общем количестве всех рассчитанных DDD, принятых за 100%. Далее определили группу DU90%, включающую 90% потребляемых DDD для льготной группы пациентов с ХОБЛ. Для анализа затрат и определения их структуры был использован ABC-анализ базисных ЛП [26; 41]. По величине затрат ЛП были распределены на три класса (А, В и С). Класс А составили ЛП, составляющие 80% денежных средств в общей структуре затрат на базисные препараты, класс В – ЛП, на которые затрачено 15% средств, класс С – ЛП, на которые приходится не более 5% средств. Дополнительно провели VEN-анализ,

позволяющий оценить необходимость в назначении ЛП с позиции целесообразности применения: «V» (vital) — жизненно важные, «E» (essential) — необходимые, «N» (non-essential) — второстепенные [26; 41].

Также был проведен частотный анализ назначаемой фармакотерапии льготным категориям граждан. Частотный анализ - это вариант количественного анализа данных, демонстрирующий назначения того или иного препарата или его отсутствие [26; 21]. Результаты частотного анализа выражались в виде доли пациентов, получающих препарат и в виде доли препарата от общего числа назначенных ЛП.

Далее нами был проведен сравнительный анализ стоимости DDD фиксированных комбинаций препаратов, входящих в клинические рекомендации [138]. Затраты на ЛП рассчитывались на основании данных государственного реестра предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с учетом надбавки НДС (10%) и средневзвешенной предельной оптовой надбавки (12%).

6 этап: Фармакоэпидемиологический анализ состояния антипневмококковой вакцинопрофилактики среди взрослого населения в АО выполнен по данным отчетов медицинских организаций о проведении пневмококковой вакцинации за период 2015-2018 гг. по форме №5 «Сведения о профилактических прививках» [101], по форме №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» [100]. Для вакцинации применялись пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23 - «Пневмовакс 23», производство MSD, США) и пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина (ПКВ13 - «Превенар13», производство ООО «Петровакс Фарм», Россия по лицензии «Пфайзер») [243]. Вакцинация против ПИ проводилась у пациентов старше 18 лет, имеющих заболевания сердечно-сосудистой, респираторной, эндокринной и пищеварительной систем. В соответствии с национальным календарем профилактических прививок и

календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям получили вакцинацию соматически здоровые лица, подлежащие призыву на военную службу, а также реконвалесценты после перенесенных заболеваний вирусно-бактериальной природы [97].

Для оценки информированности врачей о вакцинопрофилактике пациентов с ХОБЛ использован анонимный вариант анкетирования 313 врачей (2018- 2022 гг.). Анкета включала 11 вопросов, которые отражали осведомленность специалистов и их опыт в проведении пневмококковой вакцинации среди пациентов с ХОБЛ. Прошли анкетирование 173 пациента с ХОБЛ, которым определялась модель самого пациента, охват ПВ, ее эффективность, в том числе в период пандемии COVID-19.

Фармакоэкономическое обоснование проведения пневмококковой вакцинации в группах риска для профилактики внебольничных пневмоний среди взрослого населения АО проводилось на основании представленных медицинскими учреждениями АО контрольных карт диспансерного наблюдения (форма № 030/у) и списков лиц, подлежащих диспансерному наблюдению в отчетном году; Приказов Росстата от 27.11.2015 № 591; от 22.11.2019 № 679; Приказа МЗ РФ от 29.03.2019 № 173н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»; отчетно-статистической документации ТФОМС АО по оплате медицинской помощи пациентам, перенесшим пневмонию в 2015-2018 гг.

Для обработки полученных результатов применялись методики фармакоэкономического анализа осуществленных (ретроспективно) и планируемых (проспективно) профилактических мероприятий. Действующей основой целевого алгоритма вычислений являлись методические указания «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики». МУ 3.3.1878-04 от 04.03.2004 г. Для определения компонентов экономических оценок вакцинопрофилактики последовательно применялись формулы 1-18 [133; 75].

Оценка экономического ущерба от отсутствия пневмококковой вакцинации (ПВ) как самостоятельного фактора риска обострения ХОБЛ и развития ВП в

Астраханской области проводилась с помощью метода атрибутивной статистики. Для формирования исходной доказательной базы из электронных источников Cochrane library, PubMed, российской информационно-аналитической системы E-Library [105; 54; 384; 259; 215; 49; 213; 104; 50; 9] был выбран Кокрейновский систематический обзор Walters J.A. с соавт. (2017 г.), выступающего в роли эталонного источника 12 РКИ с надежной информацией об эффективности ПВ в предупреждении развития обострений и ВП у пациентов с ХОБЛ за период 2016-2021 гг. [384]. Методика отбора целевых исследований представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 - Методика отбора исследований

Расчет ПАР проводился на основании показателей распространенности факторов риска (ФР) и показателей относительного риска (ОР), отдельно взятых для развития обострений и ВП у невакцинированных и вакцинированных пациентов с ХОБЛ:

$$ПАР = \frac{П_{нв}(ОР-1)}{П_{нв}(ОР-1)+1}$$

где: Пнв– доля лиц в популяции, которые подвергаются воздействию ФР; ОР – относительный риск развития заболевания под влиянием непосредственного ФР [72; 156].

Этот показатель отражает дополнительную заболеваемость в популяции, ассоциированную с ФР [42].

Расчет ЭУ в государственном значении в связи с обострением ХОБЛ и развитием ВП, обусловленного влиянием ФР, производился по формуле:

$$ЭУ_{фр} = ПАР_{фр} \times ПЗ$$

где: ПАР_{фр}–популяционный атрибутивный риск для каждого анализируемого заболевания, связанного с ФР; ПЗ - прямые затраты на лечение ХОБЛ (за период с 2015-2019 гг.). Источник прямых затрат указан в исследовании «Оценка социально-экономического бремени ХОБЛ за пятилетний период - региональный аспект» [88].

ЭУ от впервые выявленных случаев ХОБЛ, обусловленных воздействием ФР рассчитывался по формуле:

$$ЭУ_{фр} = ПАР_{фр} \times ПЗ_{срхобл}$$

где: ПЗ_{срхобл} - средние прямые затраты на лечение ХОБЛ (за период с 2015-2019 гг).

Определение экономической выгоды ПВ при впервые выявленных случаях ХОБЛ проводилось по формуле:

$$Cost_{пв} = Cost_{лп} \times N$$

где: Cost_{лп} – стоимость лекарственных препаратов для вакцинопрофилактики; N - количество пациентов, подлежащих прививке. Заключение об экономической выгоде следовало из расчета соотношения затрат на ПВ пациентов с первично диагностированной ХОБЛ и среднего показателя потенциального ЭУ вследствие обострений ХОБЛ и развития ВП в течение года [75].

Методика оформления материалов исследования. Для расширения возможностей применения программ статистической обработки данных

STATISTICA, создания совершенного вида рукописи с помощью дефинитивной редакции текста и темы диссертации использованы руководство М.М. Абакумова «Медицинская диссертация» [81] и учебное пособие П.А. Волковой, А.Б. Шипунова по статистической обработке данных в учебно-исследовательских работах [23].

Статистические методы анализа данных настоящего исследования применялись для решения задач по вычислению основных описательных характеристик, наглядному представлению данных, выявлению статистически значимых различий между выборками, анализу зависимости между факторами, анализу выживаемости, вычислению необходимого объема выборки, прогнозированию исхода терапии.

2.3. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью MS Excel 2010 (Microsoft, США) и пакета статистического анализа StatPlus 7.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения признаков определялась с помощью теста Шапиро–Уилка (при числе менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе более 50). Количественные переменные в случае несоответствия данных нормальному распределению описывали в виде медианы (Me) с указанием межквартильного интервала [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], в случае нормального распределения величины – средним (M) и стандартным отклонением (SD). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот (n(%)). Для сравнения двух независимых выборок при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения нескольких групп непараметрических переменных применялся критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Силы связи между качественными признаками

рассчитывалась с использованием критерия V-Крамера (интерпретация значений согласно рекомендациям Rea and Parker). Для анализа взаимосвязи между количественными показателями проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r) и коэффициента ранговой корреляции Кендалла (τ). Сила корреляционной связи оценивалась как сильная, если коэффициент корреляции составлял от $\pm 0,7$ до ± 1 ; средняя: от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$; слабая: от 0 до $\pm 0,299$. Для количественного определения степени влияния исследуемых факторов было определено отношение шансов с расчетом 95% ДИ.

Различия и корреляции считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

В главе представлены данные впервые выполненной оценки экономического бремени ХОБЛ в Астраханской области с использованием анализа «стоимости болезни», как базового метода фармакоэкономического исследования. Показаны важные для практического здравоохранения расчеты прямых медицинских затрат на стационарное и амбулаторное лечение, скорую и неотложную медицинскую помощь, а также немедицинских затрат, связанных с выплатами пособий по инвалидности. Рассчитаны не прямые затраты вследствие экономических потерь от произведенной продукции из-за преждевременной смерти пациента в экономически активном возрасте. На основе анализа затрат и анализа «стоимости болезни» выполнена интерпретация сформированных выводов. В исследовании за ХОБЛ определена наибольшая доля ущерба в затратах системы здравоохранения Астраханского региона. Анализ распространенности ХОБЛ и болезней органов дыхания (БОД) в Астраханской области за 5-летний период показал значимый и однонаправленный рост этих показателей в сравнении с 2015 г. (таблица 3).

Таблица 3 - Распространенность хронической обструктивной болезни легких и болезней органов дыхания в Астраханской области за 5 лет

Изучаемые показатели \ Годы	2015	2016	2017	2018	2019
БОД (чел)	289876	316565	300636	313889	310706
ХОБЛ (чел)	2869	2788	2721	2913	3180
ХОБЛ, вновь выявленные случаи (заболеваемость)	445	226	266	310	496
ХОБЛ/БОД (%)	1,1	1,0	0,9	1,0	1,2

Примечание: ХОБЛ/БОД – процентная доля ХОБЛ в распространенности БОД

Различие показателя БОД по окончании 2019 г. выразилось повышением на 20830 (7,2%) человек. В этом же году увеличилось количество пациентов с ХОБЛ, с приростом в 311 (10,8%) человек. Явный прирост суммарного показателя уже

существующей и вновь выявленной ХОБЛ, характеризующего ее распространенность в общей структуре БОД, в 2019 г. составил 1,02%.

Прямые медицинские затраты, реализованные на оказание стационарной помощи больным *ХОБЛ* за период 2015-2019 гг. в АО, представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Региональные показатели оказания стационарной помощи больным хронической обструктивной болезнью легких в Астраханской области

Изучаемые показатели	Годы				
	2015	2016	2017	2018	2019
Количество госпитализаций (чел)	1121	1365	1699	1671	1818
Количество койко-дней (по итогам года)	10089	12285	16141	15039	16362
Средняя длительность лечения (койко-день)	9,0	9,0	9,5	9,0	9,0
Затраты на госпитализацию (млн. руб.)	16,74	20,67	22,97	25,09	32,22

За пятилетний период отмечен прирост показателя госпитализаций пациентов с ХОБЛ, составивший на конец 2019 г. 1818 случаев. По сравнению с 2015 г. количество госпитализаций увеличилось на 697 (62,2%) случаев. Показатель количества койко-дней, проведенных больными ХОБЛ в стационаре, через 5 лет составил в приросте 6273 (62,2%) к/дня. Затраты на оказание стационарной помощи больным ХОБЛ существенно увеличились к концу 2019 г. на 15,48 млн. руб. и соответствовали 92,5% по отношению к затратам 2015 г. Полученные данные свидетельствуют об увеличении использования коечного фонда больниц АО.

За период исследования был выявлен прирост показателя, характеризующего количество посещений с профилактическими целями (таблица 5). В конце 2019 г. он составил в фактическом приросте 677 посещений, увеличившись на 25,5% над аналогичным показателем посещений в 2015 г. В то же время обращения пациентов по поводу заболевания через 5 лет проводимого исследования снизились на 1142 (41,7%), в то время как количество госпитализаций в дневной стационар - на 48 (29,1%). В этой связи прямые медицинские затраты на амбулаторную помощь больным ХОБЛ за исследуемый период снизились на 1,49 (31,9%) млн. руб., составив в 2019 году 3,17 млн. руб.

Таблица 5 - Региональные показатели оказания амбулаторной помощи больным хронической обструктивной болезнью легких в Астраханской области

Изучаемые показатели	Годы				
	2015	2016	2017	2018	2019
Количество посещений с профилактическими и иными целями	2656	2419	2554	2596	3333
Количество обращений по поводу заболеваний	2737	2445	2163	1965	1595
Количество госпитализаций в дневной стационар	165	185	174	144	117
Затраты на амбулаторную помощь, млн. руб.	4,66	3,48	2,91	3,13	3,17

В региональных показателях оказания скорой медицинской помощи (СМП) и неотложной медицинской помощи (НМП) больным ХОБЛ в АО отмечается рост количества вызовов для оказания этих форм помощи на 10,1% и 30,3% соответственно (таблица 6). Это способствовало увеличению затрат на СМП и НМП за период 2015-2019 гг. на 45,5%, и в денежном эквиваленте составило 4,99 млн. руб. за 2019 год.

Таблица 6 - Региональные показатели оказания скорой и неотложной медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких в Астраханской области

Изучаемые показатели	Годы				
	2015	2016	2017	2018	2019
Количество вызовов скорой медицинской помощи	1844	2013	1830	1994	2031
Количество случаев неотложной медицинской помощи	554	951	868	844	722
Затраты на скорую медицинскую и неотложную помощь, млн. руб.	3,43	3,98	3,71	4,71	4,99

Динамика показателей прямых медицинских затрат на лечение больных ХОБЛ в течение 5 лет иллюстрирована (рисунок 2), где наглядно показана устойчивая тенденция существенного увеличения финансовых затрат регионального здравоохранения. Важным дополнением к динамике показателей суммарных затрат на лечебные мероприятия у больных ХОБЛ явилось увеличение затрат за пятилетний период, достигшее фактически 40,39 млн. руб. в 2019 году и составившее 62,7%.



Рисунок 2. Динамика показателей суммарных прямых медицинских затрат при хронической обструктивной болезни легких в Астраханской области (за период 2015-2019 гг.)

Анализ структуры прямых медицинских затрат на лечение ХОБЛ в АО выявил основную долю использования финансовых средств на оказание стационарной помощи. В 2019 г. она составила 79,8% от суммарных прямых медицинских затрат (рисунок 3). Доля прямых затрат на амбулаторную помощь преобладала в 2015 г., составившая 18,8% от прямых медицинских затрат по итогам уже заверченного года. Доля затрат на СМП и НМП была наибольшей в 2018 г. и составила по его окончании 14,3% от общих прямых медицинских затрат.

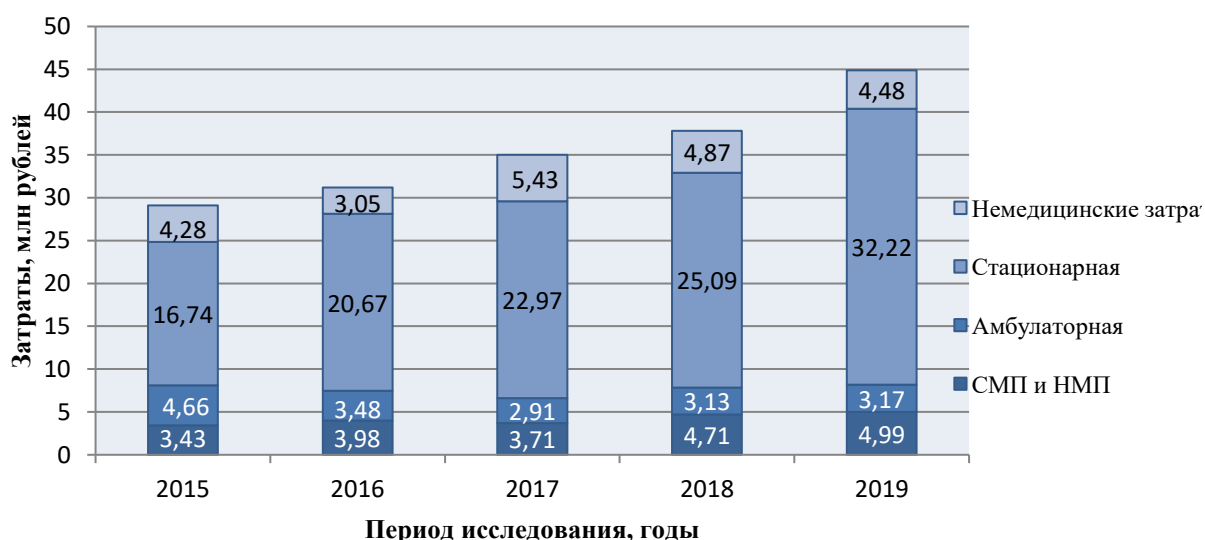


Рисунок 3. Структура прямых медицинских и немедицинских затрат, обусловленных хронической обструктивной болезнью легких за 5-летний период в Астраханской области

В расчете прямых немедицинских затрат учитывались соответствующие пособия по инвалидности за каждый исследуемый год. В таблице 7 отражается количественное представление больных ХОБЛ с 1-3 группами инвалидности и инвалидов, получивших нетрудоспособность по причине других БОД.

Таблица 7 - Региональные показатели прямых немедицинских затрат и инвалидности у больных хронической обструктивной болезнью легких в Астраханской области за 5-летний период

Изучаемые показатели		Годы				
		2015	2016	2017	2018	2019
Группа инвалидности	I	0	0	0	2	0
	II	5	5	5	11	10
	III	27	15	19	14	14
Всего (чел)		32	20	24	27	24
Количество инвалидов по БОД		201	153	142	130	142
Доля инвалидов по ХОБЛ в структуре БОД, %		15,9	13	16,9	20,7	16,9
Затраты на пособия по инвалидности, млн. руб.		4,28	3,05	5,43	4,87	4,48

Общей тенденцией явилось умеренное снижение показателей инвалидности. Так, в период 2015-2019 гг. количество инвалидов по причине ХОБЛ уменьшилось на 8 чел., по причине БОД – на 59 чел., что обусловило прирост показателя инвалидности вследствие ХОБЛ в структуре БОД на 1%. Анализ прямых немедицинских затрат, связанных с выплатой пособий по инвалидности, показал, что наибольший показатель затрат приходится на 2017 г., который в денежном эквиваленте составил 5,43 млн. руб.

Непрямые потери в экономике были проанализированы на основе показателей преждевременной смерти лиц, возраст которых считался еще экономически активным (таблица 8). Так, за период 2015-2019 гг. в АО по причине ХОБЛ умерли 304 человека, из них включительно 217 мужчин и 87 женщин. Отмечалось увеличение количества смертей среди больных ХОБЛ, составивших в 2019 году 73 умерших против 58 умерших в 2015 г. Отсюда следует, что этот негативный прирост через 5 лет составил в совокупности у

мужчин и женщин 15(25,9%) чел. Также отмечается факт умеренного увеличения доли смертей от ХОБЛ среди умерших больных по причине БОД. За пятилетний период таковой показатель увеличился с 13,5% до 17,6%. Вместе с тем за 5 лет динамика ежегодного количества смертей от БОД оставалась относительно стабильной.

Таблица 8 - Структура показателей смертности от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких за 5-летний период в Астраханской области

Изучаемые показатели		Годы				
		2015	2016	2017	2018	2019
Умершие по причине БОД	м	291	271	253	273	291
	ж	139	114	116	144	123
	Всего	430	385	369	417	414
Умершие от ХОБЛ	м	48	46	43	52	58
	ж	10	10	11	11	15
	Всего	58	56	54	63	73
Доля умерших от ХОБЛ в структуре БОД, %		13,5	14,5	14,6	15,1	17,6

Анализируя структуру показателей смертности вследствие ХОБЛ за 5 лет, в первую очередь следует отметить значимую потерю 2047 лет в показателях ПППЖ с учетом экономически активного возраста (таблица 9). В частности, в 2015 г. было потеряно 500 условных лет ПППЖ, в 2017 г. этот же показатель снизился до 274 лет. Объяснение данного факта исходит из того, что в 2015 г. 60,3% пациентов умерли в трудоспособном возрасте до 69 лет, а в 2017 г. 44,4% больных ХОБЛ умерли в возрасте более 70 лет.

Таблица 9 - Возрастная структура и показатели смертности от хронической обструктивной болезни легких в Астраханской области за 5 лет

Годы	Показатели	Умерли до 69 лет (чел)	Умерли после 70 лет (чел)	Умерли за 1 год (чел)	ПППЖ (лет)
2015		35 (60,3%)	23(39,7%)	58	500
2016		42(75,0%)	14(25,0%)	56	556
2017		24(44,4%)	30(55,6%)	54	274
2018		32(50,8%)	31(49,2%)	63	321
2019		37(50,7%)	36(49,3%)	73	396

Примечание: ПППЖ – потерянные годы потенциальной жизни

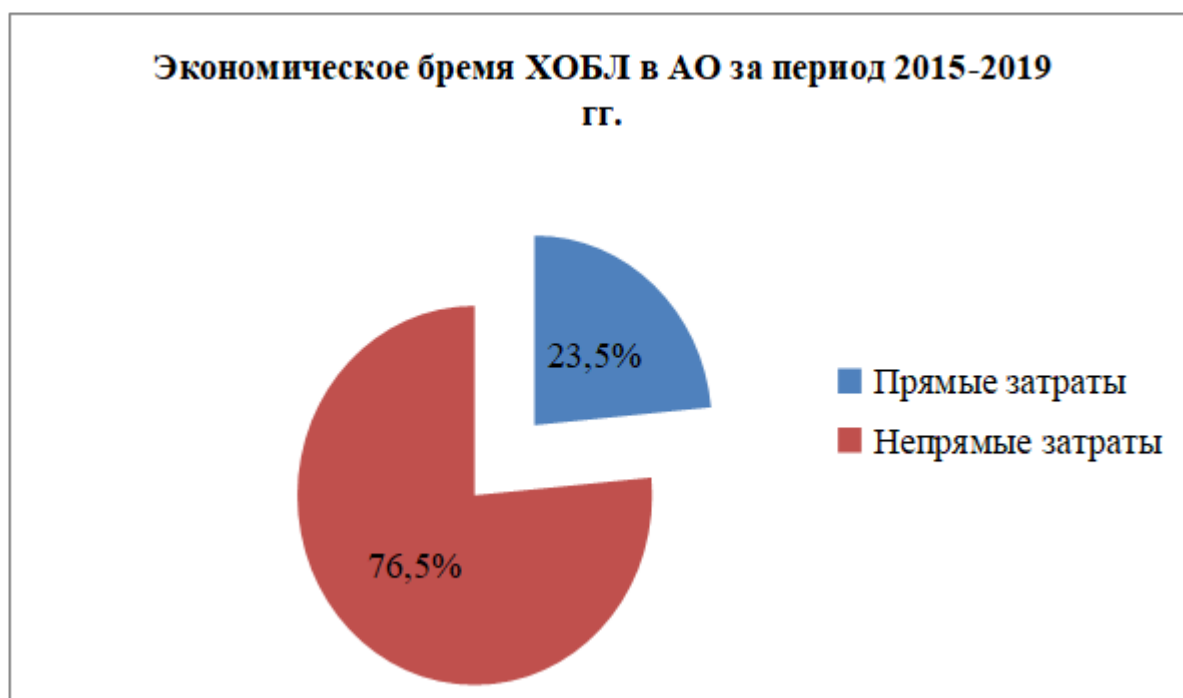


Рисунок 4 - Структура экономического бремени ХОБЛ в Астраханской области за период 2015-2019 гг. (ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, АО - Астраханская область)

Суммарный объем затрат и расходов из бюджета регионального здравоохранения за пятилетний период исследования (рисунок 4) составил 757,1 млн. руб., что равнозначно 0,03 % ВРП Астраханской области (таблица 10). В структуре ущерба от ХОБЛ преобладают такие компоненты как непрямые затраты (потери в экономике), связанные с преждевременной смертью лиц трудоспособного возраста, которые в экономическом эквиваленте за пятилетний период наблюдения составили 579,09 млн. руб. (76,5% от совокупных затрат и потерь). Общее количество прямых затрат за исследуемый период составило 178,02 млн. руб. (23,5% от совокупных затрат и потерь).

На основании анализа экономических потерь и затрат ресурсов здравоохранения, обусловивших региональную проблему, следует сделать реалистичное предположение о ХОБЛ как заболевании с особым медико-социальным значением, требующим комплексного решения адекватных современной действительности лечебно-профилактических задач.

Таблица 10 - Показатели экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Астраханской области за 5 лет

Тип затрат	2015	2016	2017	2018	2019	За 5 лет
Прямые затраты на ХОБЛ, млн. руб.	29,12	31,19	35,03	37,81	44,87	178,02
Непрямые затраты из-за преждевременной смерти по причине ХОБЛ, млн. руб.	102,63	124,94	82,63	118,65	150,24	579,09
Всего затрат и потерь от ХОБЛ, млн. руб.	131,75	156,12	117,66	156,46	195,11	757,11
Доля в ВРП, %	0,04	0,05	0,03	0,03	0,03	0,03

Очень важно руководителям органов здравоохранения уделять внимание разработке и развитию мер, направленных на предупреждение и снижение тяжести обострений ХОБЛ. Увеличение инвестиций на лечение необходимо совместить с совершенствованием поликлинической помощи и стимулированием охвата вакцинацией больных в группах риска развития ХОБЛ.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СТАЦИОНАРНЫХ И АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

В данной главе освещаются клинические особенности обострения и терапии ХОБЛ в условиях пульмонологического стационара. Предпринята попытка обнаружить взаимосвязь выявленных особенностей течения обострения ХОБЛ с ее значимыми фенотипами. В доступной форме клинического разбора охарактеризована фармакотерапия госпитализированных пациентов, а также определено ее соответствие национальным рекомендациям лечения ХОБЛ и стандартам надлежащей клинической практики. Анализ фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях предполагал выявление практических недостатков с поиском путей возможных решений этих проблем. Глава завершается клиническим отношением к фенотип-ассоциируемой терапии ХОБЛ, оценкой анализа фармакологической эффективности применяемых препаратов и представлением доказательной основы для конкретизации индивидуального прогноза выживаемости больных в Астраханской области.

4.1. Клинические особенности обострения хронической обструктивной болезни легких в пульмонологическом стационаре

Проведено ретроспективное исследование клинического статуса 219 больных с ХОБЛ в стадии обострения, получавших фармакотерапию, в пульмонологическом отделении АМОКБ за период 2020-2022 гг. Отбор больных осуществлялся методом сплошной выборки на основе ранее верифицированного диагноза ХОБЛ и клинически значимого фенотипа. Общая характеристика по возрасту, полу, приверженности курению с указанием индекса курильщика и распределение больных ХОБЛ в соответствии с установленными фенотипами (эмфизематозный, бронхитический, смешанный и ХОБЛ+БА) представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Общая характеристика больных и структура фенотипов хронической обструктивной болезни легких

Фенотипы		Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	P-value
Пациенты, n (%)		48 (21,9%)	35 (16%)	50 (22,8%)	86 (39,3%)	-
Средний возраст (M±SD), гг.		65,42±8,17	62,40±8,44	65,38±7,52	63,97±8,35	0,179
Возраст, гг	<50, n (%)	2(4%)	2(6%)	-	8(9%)	0,140
	50-59, n (%)	9(19%)	11(31%)	11(22%)	19(22%)	0,580
	60-69, n (%)	22(45,8%)	16(45,7%)	25(50%)	38(44,1%)	0,933
	70-79, n (%)	14(29,2%)	6(17,1%)	13(26%)	21(24,4%)	0,651
	80 и >, n (%)	1(2%)	-	1(2%)	-	0,477
Пол	Муж.,n (%)	47(98%)	35(100%)	49(98%)	76(88,4%)	0,015
	Жен.,n (%)	1(2%)	-	1(2%)	10(11,6%)	
ИКЧ, пачек-лет (Me [25; 75])		45[30-50]	40[30-50]	40[30-45]	40[30-50]	0,544
Курильщики n (%)	Акт.	21(43,7%)	14(40%)	20(40%)	24(28,0%)	0,233
	Быв.	21(43,7%)	18(51,4%)	17(34%)	49(57,0%)	0,066

Примечание: ИКЧ – индекс курящего человека; Me [25;75] – количественные переменные, описываемые в виде медианы Me, с указанием межквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля); SD – стандартное отклонение; Акт. – активные курильщики; Быв. – бывшие курильщики.

За период исследования наиболее часто выявлялись фенотипы ХОБЛ+БА (39,3%) и смешанный (22,8%). По категориям возраста основную часть пациентов составили пожилые больные 60-69 лет, с количественным преобладанием мужчин. Почти половина больных ХОБЛ являлись активными курильщиками, с наибольшей представленностью в эмфизематозном фенотипе, составившей - 43,7%. В меньшей процентной доле курильщики выявлены при фенотипе ХОБЛ+БА, составляя 27,9%. Наибольшее число пациентов, бросивших курение

оказалось среди фенотипов ХОБЛ+БА 56,9% и бронхитического 51,4% - соответственно.

Статистическая обработка полученных результатов позволила установить ряд клинически значимых тенденций и доказательств. Так, у 86 больных с наиболее часто выявляемым фенотипом ХОБЛ+БА средний возраст составил $63,97 \pm 8,35$ лет (65 [59-70]), однако этот возрастной показатель не имел значимых различий в зависимости от фенотипа ($p=0,179$).

В фенотипе ХОБЛ+БА было зарегистрировано большее число женщин: 10(11,6%), что показало статистическую разницу по сравнению с другими фенотипами ($p=0,015$). Примечательно, что наиболее распространенным значением индекса курильщика было 40 [30,0-50,0] пачек-лет без значимых различий по фенотипам ($p=0,544$). Следует отметить, что во всех исследуемых группах отмечалось превышение данного индекса >10 пачек-лет, что свидетельствовало о присутствии курения как основного фактора риска ХОБЛ во всех фенотипах. В общей когорте пациентов отмечается немалая доля курящих, указывающая на дальнейшее увеличение риска отягощения ХОБЛ в рамках исследуемых фенотипов. Самое значимое число бывших курильщиков – 49 (57,0%) чел., дающее статистическое различие ($p=0,066$), выявлено среди пациентов с наиболее частым фенотипом ХОБЛ+БА.

Взаимосвязанные между собой клинические и функциональные характеристики пациентов и факторов, усугубляющих тяжесть течения ХОБЛ, представлена ниже в таблицах 12; 13. Установлено, что рецидивирующее течение ХОБЛ с частыми обострениями наиболее характерно для смешанного фенотипа и фенотипа ХОБЛ+БА соответственно у 92% и 98,8% больных. Результаты mMRC на уровне 3-4 баллов отмечались при фенотипе ХОБЛ+БА и составили 58,1% и 18,6% соответственно. Также обращает внимание показатель с уровнем 3 балла по шкале mMRC у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (64,6%). Из 35 больных с бронхитическим фенотипом у 19 (54,3%) по данным mMRC выявлен показатель с соответствием 3 баллам и у 10 (28,6%) - 4 баллам.

Таблица 12 - Клиническая характеристика течения и тяжести хронической обструктивной болезни легких при различных фенотипах

Показатели		Фенотипы				P - value
		Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	
Частота обострений	Частые, n (%)	43 (89,6%)	30 (85,7%)	46 (92%)	85 (98,8%)	0,038
	Редкие, n (%)	5 (10,4%)	5 (14,3%)	4 (8%)	1 (1,2%)	
mMRC, баллы	2, n (%)	3 (6,2%)	6 (17,1%)	3 (6%)	20 (23,3%)	>0,05
	3, n (%)	31 (64,6%)	19 (54,3%)	34 (68%)	50 (58,1%)	
	4, n (%)	14 (29,2%)	10 (28,6%)	13 (26%)	16 (18,6%)	
Степень тяжести	2 ст., n (%)	3 (6%)	8 (23%)	5 (10%)	19 (22%)	0,01
	3 ст., n (%)	14 (29%)	16 (46%)	18 (36%)	43 (50%)	
	4 ст., n (%)	31 (65%)	11 (31%)	27 (54%)	24 (28%)	
САТ, баллы (Me [25; 75])		29 [25,5-31,5]	28 [25,0-32,0]	27 [26,0-28,0]	27 [23,028,25]	0,085

Примечание: САТ – опросник для оценки выраженности симптомов ХОБЛ

Во всех исследуемых фенотипах преобладали случаи тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ. Особое внимание вызывает крайне тяжелая степень заболевания, которая статистически значимо ($p < 0,01$) чаще отмечалась при эмфизематозном (65%) и смешанном (54%) фенотипах. Аналогичная тяжесть (4 ст.) течения заболевания выявлена при бронхитическом и ХОБЛ+БА фенотипах и составила соответственно 31% и 28%. В соответствии с таблицей 12, показатели САТ-теста при разных фенотипах ХОБЛ находятся в тех параметрах (27-29 баллов), которые могут свидетельствовать о влиянии заболевания на качество жизни пациента.

Таблица 13 - Клинико-функциональная характеристика и категории больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких

Показатели		Фенотипы				P value
		Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	
ДН	1 ст., n (%)	16(33,3%)	14(40 %)	21(42%)	52(60,5%)	<0,05
	2 ст., n (%)	28(58,3%)	19(54,3%)	26(52%)	34(39,5%)	
	3 ст., n (%)	3(6,3%)	2(5,7%)	3 (6%)	-	
	4 ст., n (%)	1 (2,1%)	-	-	-	
ХЛС, n (%)		26(54,2%)	19(54,3%)	34(68%)	26(30,2%)	<0,001
Индекс ADO, баллы (Ме [25; 75])		6[5,0-7,0]	5[4,0-5,5]	6[5,0-6,0]	5[4,25-6,0]	<0,001
Индекс Charlson, баллы (Ме [25; 75])		5[4,0-6,0]	5[4,0-7,0]	5[4,0-6,0]	5[4,0-6,0]	0,917
Категория GOLD	D, n (%)	43(89,6%)	30(85,7%)	46 (92%)	85(98,8%)	0,038
	B, n (%)	5(10,4%)	5(14,3%)	4(8%)	1(1,2%)	
Кол-во сопутствующих заболеваний (Ме [25; 75])		3 [2,75-5,0]	5 [3,0-5,0]	3 [3,0-5,0]	4 [3,0-5,0]	0,226

Примечание: GOLD включает D и B категории

По данным таблицы 13, дыхательная недостаточность ДН 1 ст. статистически значимо ($p < 0,05$) регистрировалась с большей частотой у пациентов фенотипа ХОБЛ+БА. К особенностям других фенотипов следует отнести преобладание случаев ДН 2 ст. У 68% пациентов со смешанным фенотипом по сравнению с другими фенотипическими вариантами ХОБЛ чаще диагностировалось ХЛС ($p < 0,001$). Многокомпонентный индекс ADO со статистической значимостью ($p < 0,001$) преобладал у пациентов эмфизематозного (6 [5,0-7,0]) и смешанного фенотипов (6 [5,0-6,0]) и был количественно меньше у пациентов с бронхитическим фенотипом 5 [4,0-5,5]. Индекс коморбидности Charlson во всех установленных фенотипах ХОБЛ был равен 5 [4,0-6,0] баллам, поэтому не имел существенных различий между собственными одноименными показателями ($p = 0,917$). Отсюда следует, что прогноз выживаемости исследуемых больных с ХОБЛ за 10-летний период не превышает 21%.

В соответствии с рекомендациями GOLD (2021 год) вся исследуемая когорта больных ХОБЛ была разделена на 2 категории. По расчетным значениям

mMRC и САТ количество баллов находилось в значении ≥ 2 и ≥ 10 , что соответствовало категориям D и В. Категория D с высоким риском обострений и выраженными симптомами заболевания наиболее часто встречалась во всех фенотипах, в особенности у 98,8% пациентов фенотипа ХОБЛ+БА со статистической значимостью ($p=0,038$). Категория В с низким риском обострений и выраженными симптомами заболевания составила в бронхитическом фенотипе была представлена в 14,3% случаев. С вышеизложенными данными согласуется медиана сопутствующих с ХОБЛ заболеваний у всех пациентов, составившая 4 [3,0-5,0]. При этом она имела умеренное численное преобладание в бронхитическом фенотипе 5 [3,0-5,0], ($p=0,226$).

Структура коморбидной патологии представлена в таблице 14. Основное место во всех фенотипах с минимальными размахами относительных показателей занимает АГ. У 140 (63,9%) больных ХОБЛ выявлено наличие ХСН, которая составила 71,4% в бронхитическом и 68% в смешанном фенотипах ХОБЛ. В данных фенотипах преобладала ХСН 2 ст., а также было выявлено статистически значимое ($p<0,05$) наличие СД (28,5%) и ИБС (25,7%) у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Различия по другим заболеваниям, отнесенных к следующим фенотипам, статистической значимости не имели.

У пациентов с эмфизематозным фенотипом преимущественное влияние на индекс Charlson оказывал возраст ($r=0,536$, $p<0,001$), в то время как между сопутствующими заболеваниями и изучаемым индексом выявлялась слабая прямая статистически значимая связь ($r=0,357$, $p=0,012$). При бронхитическом фенотипе, напротив, установлена умеренная корреляционная зависимость от сопутствующей патологии ($r=0,559$, $p<0,001$). У пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ выявлялась умеренная взаимосвязь как от возраста ($r=0,461$, $p<0,001$), так и от сопутствующей патологии ($r=0,474$, $p<0,001$). В фенотипе ХОБЛ+БА статистически значимых корреляций не обнаружено. О взаимном отягощении заболеваний может свидетельствовать прямая умеренная корреляционная связь между значениями индексов ADO и Charlson у пациентов с эмфизематозным ($r=0,407$, $p<0,04$) и смешанным ($r=0,537$, $p<0,001$) фенотипами.

У пациентов с бронхитическим и ХОБЛ+БА фенотипами подобных взаимосвязей не установлено.

Таблица 14 - Структура коморбидной патологии и распределение в зависимости от фенотипов хронической обструктивной болезни легких

Сопутствующая патология	Общее количество, n (%)	Фенотип ХОБЛ				P-value	
		Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА		
АГ, n (%)	161(73,5%)	35(70%)	23(65,7%)	39(78%)	64(74,4%)	0,647	
ХСН	Всего, n (%)	140(63,9%)	31(64,5%)	25(71,4%)	34(68%)	50(58,1%)	0,481
	1 ст., n (%)	55(39,2%)	12(25%)	8(22,9%)	9(18%)	26(30,2%)	0,099
	2 ст., n (%)	85(60,7%)	19(39,6%)	17(48,6%)	25(50%)	24(27,9%)	
Хр. гастродуоденит, n (%)	95(43,4%)	23(47,9%)	10(28,5%)	24(48%)	38(44,1%)	0,264	
СД, n (%)	33(15,1%)	3(6,3%)	10(28,5%)	6(12%)	14(16,2%)	0,039	
ИБС, n (%)	29(13,2%)	2(4,2%)	9(25,7%)	5(10%)	13(15%)	0,031	
ПИКС, n (%)	21(9,6%)	5(10,4%)	2(5,7%)	5(10%)	9(10,5%)	0,867	
ФП, n (%)	15(6,8%)	4(8,3%)	4(11,1%)	5(10%)	4(2,2%)	0,183	

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий

4.2. Анализ фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких в условиях пульмонологического стационара (на основе медицинской документации)

Как показывает анализ фармакотерапии в условиях пульмонологического стационара, все пациенты с обострением ХОБЛ получали короткодействующие бронхолитики (таблица 15).

Таблица 15 - Применение препаратов бронхолитической и мукоактивной терапии при клинически значимых фенотипах хронической обструктивной болезни легких в условиях пульмонологического стационара

Препараты	Фенотипы				P –value
	Эмфизематозный, n=48	Бронхитический, n=35	Смешанный, n=50	ХОБЛ + БА, n=86	
КДАХ, n (%)	40(83,3%)	19(54,3%)	30 (60%)	52 (60,5%)	0.018
КДАХ – небулайзер, n (%)	8(16,7%)	12(34,3%)	16(32%)	26(30,2%)	0.230
КДБА, n (%)	3(6,25%)	4(11,4%)	4(8%)	8(9,3%)	0.859
иГКС, n (%)	4(8,3%)	-	8(16%)	9(10,5%)	0.101
ДДАХ, n (%)	3(6,25%)	4(11,4%)	6(12%)	4(4,7%)	0.358
иГКС + ДДБА, n (%)	10(20,8%)	6(17,4%)	6(12%)	14(16,3%)	0.705
иГКС + ДДАХ, n (%)	2(4,9%)	2(5,7%)	5(10%)	-	0.040
ДДБА + ДДАХ, n (%)	5(10,4%)	2(5,7%)	3(6%)	5(5,8%)	0.747
иГКС + ДДБА + ДДАХ, n (%)	24(50%)	16(45,7%)	17(34%)	54(62,8%)	0,012
Аминофиллин, n (%)	27(56,3%)	18(51,4%)	34(68%)	55(64%)	0,409
Системные ГКС, n (%)	35(72,9%)	23(65,7%)	41(82%)	76(88,4%)	0,006
Амброксол, n (%)	31(64,5%)	22(62,9%)	45(90%)	63(73,3%)	0,012
Ацетилцистеин, n (%)	4 8,3%)	4(11,4%)	-	4(4,7%)	0,105

Преимущественными средствами доставки КДАХ являлись ДАИ, а их применение в зависимости от фенотипов колебалось от 54,3% до 83,3%. Применение этих же бронхолитиков посредством небулайзерной доставки было максимальным при бронхитическом типе (34,3%) и минимальным при эмфизематозном (16,7%). Применение КДБА было изолированным в большинстве фенотипов ХОБЛ. Однако при эмфизематозном типе заболевания КДБА использовались в комбинации с КДАХ.

В общей сложности препараты базисной терапии были назначены 188 (85,8%) больным ХОБЛ всех фенотипов, однако полный охват таковой терапией отмечался только при эмфизематозном фенотипе. Обеспечение госпитализированных пациентов трехкомпонентной базисной терапией составило 50,7%. С преобладающей частотой данную терапию получили 54 (62,8%) больных

с фенотипом ХОБЛ+БА ($p=0,012$), что было значительно реже (34%) при смешанном фенотипе. По факту анализа медицинских карт госпитализированных больных установлено, что при всех фенотипах ХОБЛ превалировала комбинация препаратов Будесонид+Формотерол+Тиотропия бромид. Как правило, назначение тройной комбинации данных препаратов базисной терапии фиксировалось при тяжелом течении ХОБЛ.

Анализ назначений также показал, что в качестве дополнительного препарата в программу терапии тяжелого обострения ХОБЛ у 134 (61,2%) больных был включен аминофиллин. Для оптимизации эффектов противовоспалительной терапии у 175 (79,9%) из числа госпитализированных пациентов в назначениях использовались системные глюкокортикостероиды. С наибольшей частотой назначения эти препараты применялись при смешанном (82%) и ХОБЛ+БА (88,4%) фенотипах ($p=0,006$).

Мукоактивная терапия была представлена у 161 (73,5%) больного преимущественно амброксолом и в меньшей степени ацетилцистеином 12 (5,5%). Препарат амброксол наиболее часто (90%) назначался при смешанном фенотипе ($p=0,012$), поэтому ацетилцистеин в терапии обострения ХОБЛ с данным клиническим фенотипом не использовался.

Одним из ключевых аспектов в лечении обострения ХОБЛ является антибактериальная терапия. Выбор тактики проводимой антибактериальной терапии зависит от многих факторов, в первую очередь, от степени тяжести, а также от выраженности биомаркеров воспаления. Однако, коморбидные пациенты с ХОБЛ пожилого возраста зачастую вынужденно сталкиваются с чрезмерным использованием антибактериальных препаратов в рамках обеспечения необходимой терапии. Чрезмерное использование антибиотиков приводит к росту непредсказуемой антибиотикорезистентности, в связи с чем был проведен анализ факторов, влияющих на выбор и эффективность проводимой антибактериальной терапии обострений ХОБЛ в Астраханском регионе.

Из 219 исследованных пациентов с ХОБЛ, лишь у 127 (57,9%) было проведено бактериологическое исследование мокроты. У 9 (7,1%) человек

определялся обильный рост смешанной сапрофитной микрофлоры без преобладания отдельных видов. У 118 (92,9%) пациентов, которым было проведено микробиологическое исследование, выявлен рост микроорганизмов, включающих, в том числе возможные контаминанты, такие как дрожжевые грибы, зеленящие стрептококки и коагулазонегативные стафилококки. Анализ микробиоты показал, что при обострении ХОБЛ принимают участие, как монокультуры, так и ассоциации различных микроорганизмов. Так у 45 (35,4%) пациентов высевались ассоциации, представленные несколькими возбудителями. Изучение частоты высеваемости микробной флоры у больных с обострением ХОБЛ показало превалирование дрожжеподобных грибов в 38,8%, из них преобладали *C. albicans* (88,7%), в единичных случаях высевались *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*. Грамположительная флора определялась в 56 (34,4%) случаях. Незначительно реже высевалась грамотрицательная флора в 45 (27,6%) случаях.

S. viridians высевался в 21 (12,9%) случае. С одинаковой частотой в посевах присутствовали *S. aureus* 16 (9,7%) и *P. aeruginosa* 15 (9,1%). *Streptococcus sp*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* были выделены в 14 (8,5%), 10 (6,1%), 9 (5,5%) посевах соответственно. Другие возбудители встречались значительно реже. Состав возбудителей с учетом их количественного распределения в посевах пациентов показан на рисунке 5.

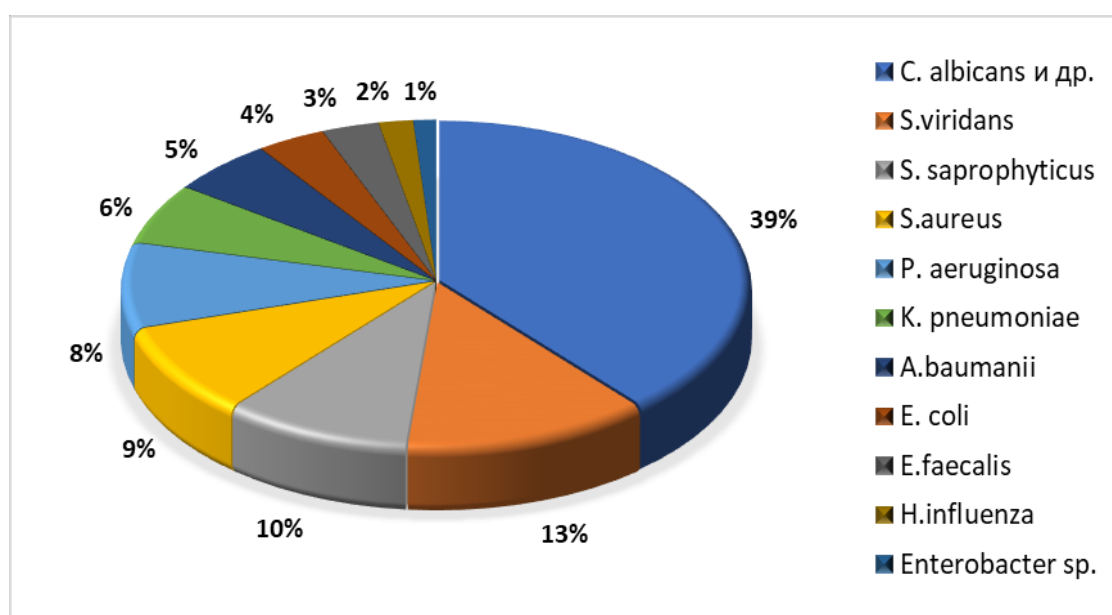


Рисунок 5 - Структура выделенных возбудителей

Далее была проанализирована структура назначаемой антибактериальной терапии исследуемым пациентам. Изучение данных медицинских карт показало, что стартовую антибактериальную терапию получили 215 (98,2 %) пациентов. У 191 (88,8%) пациента антибиотики применялись в монотерапии, а у 24 пациентов (11,2%) в комбинации двух антибактериальных средств. Наиболее часто использовались антибиотики из группы фторхинолонов (77,9%), представленные Левофлоксацином (34,3%) и Ципрофлоксацином (43,6%). Данные назначения соответствовали клиническим рекомендациям, учитывая тяжесть состояния больных [229; 375; 386]. Значительно реже применялись цефалоспорины 3 и 4 поколений (от 2,5 до 7 %). Амикацин, Линкомицин, Линезолид, Метронидазол использовались только в комбинации с другими антибактериальными средствами в 0,8 % случаев. На рисунке 6 представлена структура антибактериальной терапии, назначаемой как в виде моно-, так и комбинированной терапии.

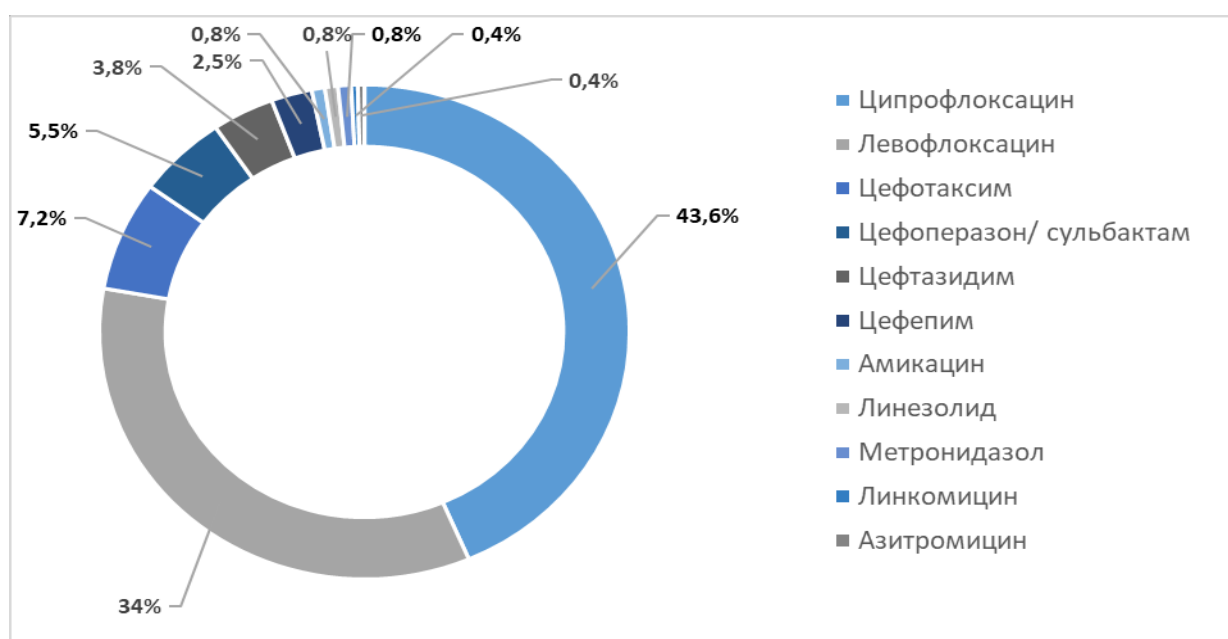


Рисунок 6 - Структура стартовой антибактериальной терапии

Важно отметить, что ротация эмпирической стартовой терапии потребовалась 37 (17,2 %) пациентам. Из них 31 пациент получал монотерапию, а 6 человек – комбинированную. Нами была предпринята попытка поиска

возможных причин неэффективности стартовой терапии. Было выявлено, что из 37 пациентов у 21,6% выявлялась флора, обладающая резистентностью к получаемым антибиотикам.

Для оценки этиологии развития обострений ХОБЛ в зависимости от степени тяжести течения заболевания нами был проведен анализ распределения наиболее значимых возбудителей с учетом показателя ОФВ₁ данные предоставлены в таблице 16.

Таблица 16 - Структура причинных возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ

Тяжесть течения ХОБЛ	ХОБЛ крайне тяжелого течения	ХОБЛ тяжелого течения	ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска	P-value
Показатели	ОФВ ₁ <30	ОФВ ₁ 30-50	ОФВ ₁ >50	
Количество пациентов	77	108	34	
Количество выделенных возбудителей	59 (76,7%)	86 (79,6%)	18(52,9%)	p=0.006
Возбудитель	Встречаемость, абс. (%)			
<i>K. pneumoniae</i>	4 (6,8%)	5 (5,8%)	1 (3,0%)	p=0.967
<i>E. coli</i>	3 (5,1%)	2 (2,3%)	1 (3,0%)	p=0.622
<i>P. aeruginosa</i>	5 (8,5%)	8 (9,3%)	2 (6,1%)	p=0.944
<i>H. influenza</i>	-	1 (1,2%)	2 (6,1%)	p=0.008
<i>A. baumannii</i>	-	8 (9,3%)	1 (3,0%)	p=0.055
<i>Streptococcus sp</i>	4 (6,8%)	9 (10,5%)	1 (3,0%)	p=0.657
<i>S. aureus</i>	7 (11,9%)	6 (7,0%)	3 (9,1%)	p=0.342
<i>S. viridans</i>	6 (10,2%)	12 (14,0%)	3 (9,1%)	p=0.718
<i>E. faecalis</i>	3 (5,1%)	1 (1,2%)	1 (3,0%)	p=0.704
<i>Enterobacter</i>	-	2 (2,3%)	-	p=0.404
Грибы рода <i>Candida</i>	27 (45,8%)	32 (37,2%)	3 (9,1%)	p=0,002
Ассоциации бактерий	17 (22,1%)	25 (23,1%)	3 (8,8%)	p=0.181
отсутствие посевов	34 (44,2%)	43 (39,8%)	15 (44,1%)	p=0.811
без определения вида	1 (1,3%)	4 (3,7%)	4 (11,8%)	p=0.037
Г +	20 (33,9 %)	28 (32,6%)	8 (24,2 %)	0.621
Г -	12 (23%)	26 (30,2%)	7 (21,2%)	

Частота проведенных исследований мокроты статистически значимо не отличалось среди пациентов различной степени тяжести. Из таблицы 16 видно, что наибольшее количество возбудителей, как в монокультуре, так и в комбинациях определялось у пациентов тяжелого и крайне тяжелого течения

ХОБЛ ($p=0.006$). Нужно отметить, статистически значимое преобладание *S. albicans* у этой категории пациентов ($p=0,002$). *H. influenza* чаще выявлялась у пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. Распределение остальных возбудителей статистически значимо не отличалось в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Обращает внимание, что у пациентов с крайне тяжелой формой течения чаще высевалась грамположительная флора 20 (33,9 %) по сравнению с грамотрицательной 12 (23%), хотя нами не была обнаружена статистически значимая разница между различными степенями тяжести ($p=0.621$).

Для оценки эффективности и рациональности применяемой антибактериальной терапии был проведен анализ чувствительности выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам, в рамках которого был продемонстрирован высокий уровень чувствительности *S. aureus* к оксацилину (93,8%). Лишь один (6,2%) из выделенных возбудителей являлся MRSA. Напротив грамотрицательная флора имела более высокий уровень резистентности. Так 40% *K. pneumoniae* являлись продуцентами β -лактамаз, половина из которых были карбапенемазами. Среди *E.coli* 50 % выделяли цефалоспорины. Все выявленные штаммы *Enterobacter* являлись продуцентами β -лактамаз. Обращает внимание низкий уровень чувствительности *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *H. influenza*, *Enterobacter* к фторхинолонам, в большей степени к ципрофлоксацину. Данные о резистентности выделенных микроорганизмов представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Резистентность выделенных микроорганизмов (%)

	О	А	А/К	Ц	ЦМ	ЦДМ	ЦПМ	ИМ	ЭМ	М М	АН	ГН	ЦН	ЛН	ЛД	В
<i>S. viridans</i>		7 9	79	2 5	62			5								
<i>S. saprophyticus</i>		0	0	0	0			0								
<i>S. aureus</i>	6		6	7	7			6				0	0		0	
<i>P. aeruginosa</i>						21	4			27	17	50	10 0	9		
<i>K. pneumoniae</i>			50	3 7	44	37	33		25	0	17	40	78			
<i>A. baumannii</i>										50	0	60	50	50		
<i>E. coli</i>			17	5	40	60	50		0		0	0	80			

				0												
<i>E. faecalis</i>		0	0					0				0	0			0
<i>H. influenza</i>			50	6 7				33								
<i>Enterobacter</i>									0		0					

Примечание: О-оксациллин; А-ампициллин, А/к -амоксциллин/клавулановая кислота; ЦН – цефтриаксон; ЦМ –цефотаксим; ЦДМ-цефтазидим; ЦПМ-цефепим; ИМ -имипенем; ЭМ – эртапенем; ММ - меропенем; АН – амикацин; ГН – гентамицин; ЦН-ципрофлоксацин; ЛН - левофлоксацин; ЛД –линезолид; В – ванкомицин

Анализ чувствительности к антибактериальным препаратам показал высокую резистентность выделенных возбудителей к фторхинолонам. При этом фторхинолоны были наиболее часто назначаемыми препаратами стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Эмпирическая антибактериальная терапия была направлена на наиболее вероятных возбудителей обострений с учетом тяжести течения ХОБЛ. Кроме того, выявлена умеренная резистентность к цефалоспорином. Обращает внимание достаточно высокий уровень присутствия бактерий продуцирующих БЛРС, а также что у пациентов с крайне тяжелой формой течения чаще высевалась грамположительная флора 20 (33,9 %) по сравнению с грамотрицательной 12 (23%). Это свидетельствует о наличии устойчивости к противомикробным препаратам в среде возбудителей исследуемых пациентов. Таким образом, полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют о выраженной необходимости поиска и реализации альтернативных методов клинического воздействия на проблему высокой резистентности в ближайшей временной перспективе.

4.3. Анализ фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинических условиях

Анализ фармакотерапии, которая была реализована в амбулаторно-поликлинических условиях и предшествовала настоящей госпитализации, представлен в таблице 18.

Таблица 18 - Структура назначений лекарственных препаратов в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинических условиях

Фенотипы Варианты терапии		Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ +	P – value
		n=48	n=35	n=50	БА n=86	
Базисная терапия отсутствовала, n (%)		14 (29,2%)	15 (42,9%)	27 (54%)	20 (23,3%)	0,002
Получали КДБА и КДБА/КДАХ, n (%)		8 (16,7%)	4 (11,4%)	13 (26%)	12 (14%)	0.238
Терапия бронхолитиками отсутствовала, n (%)		6 (12,5%)	11 (31,4%)	14 (28%)	8 (9,3%)	0.005
ДАИ	иГКС, n (%)	-	-	1 (2%)	1 (1,2%)	0.688
	ДДАХ, n (%)	2 (4,2%)	2 (5,7%)	5 (10%)	3 (3,5%)	0,425
	иГКС + ДДБА, n (%)	4 (8,3%)	4 (11,4%)	3 (6%)	8 (9,3%)	0,841
	иГКС + ДДАХ, n (%)	1 (2,1%)	-	-	-	-
	ДДБА + ДДАХ, n (%)	4 (8,3%)	1 (2,9%)	3 (6%)	5 (5,8%)	0,780
	ДДБА+ДДАХ+иГКС, n (%)	23(47,9%)	13 (37,1%)	11(22%)	49(57%)	<0,001

Исследованные данные медицинских карт 219 больных ХОБЛ свидетельствуют об использовании регулярной базисной терапии только у 143 (65,3%) из всей когорты госпитализированных больных в амбулаторных условиях. У оставшихся без базисной терапии 76 больных ХОБЛ различной степени тяжести выявленный факт не может являться критерием полноты оказания медицинской помощи. Вместе с тем изучение медицинской документации позволяет сделать вывод, что по материальным и иным причинам стандартная бронхолитическая терапия в амбулаторных условиях не применялась у 39 (17,8%) из 219 больных, из них с бронхитическим – у 11 (31,4%) и смешанным – у 14 (28%) фенотипами ($p=0,005$). Исходя из анамнестических данных 37 человек (16,9%) из 219 больных ХОБЛ на догоспитальном периоде применяли короткодействующие бронхолитики, а диапазон их применения в разных фенотипах колебался в значении 11,4-26%. Анализ данных показал, что в

бронхолитической терапии 29 (13,2%) больных использовали комбинацию КДБА+КДАХ и 8 (3,7%) – изолированно КДБА. Проблемы отсутствия базисной терапии ХОБЛ, в соответствии с таблицей 18, в большинстве случаев касались 15 (42,9%) больных с бронхитическим и 27 (54%) со смешанным фенотипами, поэтому имели статистически значимое различие ($p=0,002$).

Среди всех пациентов, получавших базисную терапию в амбулаторных условиях, тройной вариант лечения (ДДБА+ДДАХ+иГКС) в общей сложности получили 96 (67,1%) из 143 больных ХОБЛ. Важно отметить, что полученная трехкомпонентная терапия осуществлялась не в рамках фиксированной комбинации. Ее максимальное применение отмечалось в терапии 49 (57%) пациентов фенотипа ХОБЛ+БА и меньшее - у 11 (22%) пациентов смешанного фенотипа. Были проанализированы не только частота применения, но и особенности созданных комбинаций бронходилататоров при клинически значимых фенотипах ХОБЛ. Данные комбинации достигались различным сочетанием ингаляционных препаратов. Так, 19 (13,3%) из 143 пациентов, обеспеченных препаратами базисной терапии, получали комбинацию иГКС+ДДБА без статистически значимого различия по фенотипам ($p=0,841$). Из таблицы X следует, что реальная обеспеченность препаратами базисной терапии позволила получать комбинацию двух бронходилататоров (ДДБА+ДДАХ) в одном ингаляционном средстве доставки 13 (9,1%) больным ХОБЛ с одинаковой частотой во всех фенотипах ($p=0,780$). Крайне редким назначением среди базисных препаратов явилось применение комбинации иГКС с ДДАХ, отмеченное у 1 (2,1%) из 48 больных с эмфизематозным фенотипом.

В аналитическом сопоставлении среди 143 больных, использующих препараты базисной терапии, комбинация будесонида и формотерола с тиотропия бромидом использовалась в большинстве случаев у 76 (53,1%) больных ХОБЛ. В то же время применение таких фиксированных комбинаций, как Формотерол + Беклометазон и Салметерол + Флутиказон с Тиотропия бромидом не отличалось высокой частотой применения. В амбулаторной практике препараты базисной терапии первой вышеуказанной комбинации применяли только 12 (8,4%)

пациентов и второй – 4 (2,8%). Фиксированная комбинация Салметерол + Флутиказон применялась только в фенотипе ХОБЛ+БА.

Анализ применения препаратов базисной терапии также выявил, что в качестве монотерапии 12 (8,4%) больных со всеми исследуемыми фенотипами ХОБЛ получали ДДАХ. К редко используемым препаратам для монотерапии следует отнести иГКС, т.к. их изолированное применение установлено только у 2 больных с клиникой смешанного и ХОБЛ+БА фенотипов. Вместе с тем 116 больных ХОБЛ разных фенотипов, получали иГКС в различных терапевтических комбинациях. Учитывая рекомендации GOLD, были проанализированы взаимосвязи назначения иГКС с уровнями эозинофилов периферической крови, в сопоставлении полученных данных с фенотипом, частотой обострений и тяжестью ХОБЛ. Расчеты показали, что показатель эозинофилии, превышающий уровень (>100 клеток в 1 мкл), был зарегистрирован у 81 (37%) из 219 больных ХОБЛ. Из них 45 (55,6%) больных уже получали иГКС, а остальные 36 (44,4%) - препараты этой группы не использовали (ОШ 0,633; ДИ 0,369-1,086). Поэтому полученные данные между назначением иГКС и уровнем эозинофилов в периферической крови статистически значимой связи не имеют ($V=0,019$; $p=0,782$).

Клинико-anamнестические данные свидетельствуют о достаточно частых обострениях у 204 (93,2 %) исследуемых пациентов с ХОБЛ, из которых только 117(57,4 %) получали иГКС (ОШ 8,741, ДИ 1,923-39,743). Среди 119 пациентов, получавших иГКС, у 117 (98 %) отмечались частые обострения ХОБЛ. Между назначениями иГКС и частотой обострений была выявлена средняя прямая статистически значимая связь ($V=0,22$; $p<0,001$). В результате анализа назначений иГКС в зависимости от фенотипа заболевания также обнаруживались статистически значимые различия ($p<0,001$). По факту наибольшая частота назначения иГКС (68,6%) отмечалась у больных с фенотипом ХОБЛ+БА. Применение иГКС у пациентов с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами находилось в диапазоне 58,3% - 48,5% соответственно. В группе пациентов со

смешанным фенотипом назначения иГКС составили 30%. В итоге между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ($V=0,17$, $p<0,001$).

В заключение главы следует отметить установленные в процессе исследования особенности клинической картины и фармакотерапии ХОБЛ. Полученные результаты расширяют понимание региональных особенностей течения ХОБЛ и отражают их ассоциацию с клиническим разнообразием фенотипа, а также позволяют оценить роль фенотипа во взаимодействиях со стандартной фармакотерапией. Анализ основных стереотипов и допущенных ошибок в тактике назначения бронхолитических препаратов выявил отклонения от стандартной базисной терапии в амбулаторно-поликлинических условиях, которые снижают возможность выполнения основной цели стратегии лечения ХОБЛ. Оценочные критерии частоты обострений ХОБЛ и влияния коморбидной патологии в соответствии с индексами ADO и Charlson позволили составить прогноз 10-летней выживаемости больных и предположить темпы прогрессирования заболевания.

ГЛАВА 5. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ВЗАИМОСВЯЗИ С МАРКЕРАМИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

В настоящей главе изложены материалы по изучению и анализу взаимосвязей между уровнями биомаркеров воспаления фракталина, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов у больных с различными фенотипами ХОБЛ в фазе обострения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что использование биомаркеров системного воспаления в дополнение к другим диагностическим методикам вносит существенный вклад в определение клинических фенотипов ХОБЛ, позволяет оценить эффективность фармакотерапии в динамике и сформировать долгосрочный прогноз применительно заболевания и жизни больного.

В основную группу были отобраны 373 больных ХОБЛ II-III степени тяжести в возрасте до 65 лет. В группу контроля вошли 60 соматически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Медиана возраста больных ХОБЛ составила 59 [45; 65] лет, в группе контроля - 58 [44; 63] лет ($p=0,079$). В основной группе отмечалась численная разница мужчин и женщин ($p=0,879$). В зависимости от клинического варианта фенотипа больные ХОБЛ получили соответствующее разделение. Из них 98 (26,3%) имели эмфизематозный, 90 (24,1%) - бронхитический, 93 (24,9%) - сочетание ХОБЛ с БА (ХОБЛ+БА) и 92 (24,7%) - смешанный фенотипы.

В настоящем исследовании авторскому определению смешанного фенотипа соответствовал «эмфизематозный+бронхитический», а совмещение «ХОБЛ+БА» представлено, как overlap-фенотип. Из исследования превентивно исключались ХОБЛ I и IV степени тяжести, онкологические и сопутствующие заболевания в фазе обострения. Диагноз и определение степени тяжести ХОБЛ соответствовали действующим клиническим рекомендациям Российского респираторного общества и программы GOLD.

Клиническими симптомами обострения ХОБЛ являлись респираторные проявления с усилением кашля различной степени выраженности, продукции мокроты и одышки. При аускультации отмечалось появление и/или усиление дистанционных хрипов. У 307 (82,3%) госпитализированных больных ХОБЛ установлено обострение средней тяжести, свидетельствующее об ухудшении состояния и необходимости увеличения объема терапии в условиях стационара. У 63,7% больных старше 55 лет в клинике обострения выявлялись более выраженное ухудшение общего состояния и значимый респираторный дискомфорт. В этой же возрастной когорте у 66,1% мужчин с клинко-рентгенологическими признаками эмфиземы лёгких отмечалась одышка, создающая заметное ограничение ежедневной активности и снижение толерантности к физической нагрузке. В соответствии с визуальной аналоговой шкалой MRC (Medical Research Council Scale) одышка у данных пациентов соответствовала преимущественно средней тяжести. В основной группе больных ХОБЛ были снижены показатели ОФВ₁, индекса Тиффно и массы тела, составившие в известных значениях - 41 [30; 59], 55 [43; 67], 24 [21; 27] и соответственно выраженные в %, % и кг/м². При длительности ХОБЛ не менее 17 лет и частоте ее обострений 2 раза в год отмечались тенденции к умеренному лейкоцитозу и повышению показателя СОЭ, при этом расчетный индекс курения, достигший 35,7 [20; 50] «пачка/лет», подтвердил наличие фактора интенсивного курения. По совокупности всех вышеуказанных клинко-функциональных характеристик исследуемые больные имели исходно сниженный уровень восстановительных возможностей организма (т.е. реабилитационного потенциала).

В рамках первой и второй задач данного раздела исследования у госпитализированных больных ХОБЛ были определены исходные уровни ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ и затем выполнено сопоставление полученных результатов с аналогичными показателями в контрольной группе. Реализация событий в таковой последовательности позволила представить количественные значения исследуемых биомаркеров в ассоциации с обострением

ХОБЛ. Как показывает таблица 19, уровни анализируемых биомаркеров у больных основной группы были существенно выше и со статистической значимостью отличались от таковых показателей в группе контроля.

Таблица 19 - Исходные уровни анализируемых биомаркеров воспаления в основной и контрольной группах

Показатель \ Группы	Больные ХОБЛ	Контроль
ФКН, нг/мл	1,3 [0,38; 2,5] p < 0,001	0,3 [0,28; 0,33]
СРБ, мг/л	27,8 [3,5; 38,8] p < 0,001	1,2 [0,5; 2]
ТБК-активные продукты ПОЛ, мкмоль/л	14,5 [2,8; 20,6] p < 0,001	2,3 [1,5; 3,5]

Примечание: достоверность различий с контролем: p<0,001. Уровень статистической значимости составил p=0,05.

В свою очередь исследование уровней биомаркеров воспаления, ориентированное в различных фенотипах ХОБЛ, в условиях клинической практики способно играть прогностическую роль для исходов терапии. Данное суждение также может представляться важной клинической перспективой, так как его обоснование гарантируется достоверностью результатов исследования и четкой дифференциацией количественных показателей, представленных в таблице 19.

Максимально высокие значения фракталкина регистрировались у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Показатель этого маркера достигал 2,3 нг/мл и был существенно выше, чем в других фенотипах ХОБЛ (p<0,001). Аналогичные изменения отмечались с уровнем СРБ у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, а количественное значение тестируемого маркера было статистически высоким и составило 23,5 мг/л (p<0,001). Наряду с повышением уровня СРБ у данной категории больных при обострении ХОБЛ увеличивалось содержание ТБК - активных продуктов ПОЛ до 17,3 мкмоль/л. При этом количественная разница показателя было статистически значимо выше такового у больных с эмфизематозным, смешанным и ХОБЛ+БА фенотипами (p<0,001). (Таблица 20).

Таблица 20 - Уровни биомаркеров воспаления в ассоциации с клиническими фенотипами хронической обструктивной болезни легких

Фенотип Исследуемый показатель	БА+ХОБЛ	Эмфизематоз ный	Смешанный	Бронхитич еский	Критерий Краскела- Уоллиса
ФКН, нг/мл	0,43 [0,34; 0,55]	0,75 [0,52; 0,99] $p_1 < 0,001$	1,10 [0,61; 2,21] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,3 [1,95; 2,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$\chi^2=229,48$; df=3; $p < 0,0001$
СРБ, мг/л	10,7 [3,5; 17,5]	12,3 [4,3; 20,7] $p_1 = 0,003$	17,4 [7,2; 30,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	23,5 [8,1; 38,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$\chi^2=98,14$; df=3; $p < 0,0001$
ТБК-активные продукты ПОЛ, мкмоль/л	4,1 [2,8; 5,2]	13,5 [11,4; 16,0] $p_1 < 0,001$	14,8 [13,2; 15,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	17,3 [14,0; 19,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$\chi^2=209,43$; df=3; $p < 0,0001$

Примечание: достоверность различий: p_1 – с overlap-фенотипом; p_2 – с эмфизематозным фенотипом; p_3 – со смешанным фенотипом. Уровень статистической значимости: $p = 0,009$.

В интерпретации вышеизложенных данных необходимо отметить клиническую значимость исследования уровней всех анализируемых биомаркеров воспаления. Установлен однонаправленный характер изменений, на фоне которых все изучаемые показатели биомаркеров с большим постоянством были повышены у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Отсюда следует, что повышение уровней ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ в кровяном русле больного обусловлено воспалительным процессом, его значимой распространенностью и запуском каскада окислительных повреждений организма.

Прогностическая эффективность исследуемых биомаркеров воспаления в контексте принадлежности исследуемых пациентов к конкретным фенотипам ХОБЛ представлена в 2-х клинических примерах.

Клинический пример 1.

Пациент А., 67 лет, сроки госпитализации в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО АМОКБ с 10.04.2022 г. по 19.04.2022 г.

Клинический диагноз: ХОБЛ: бронхитический фенотип, тяжелые нарушения бронхиальной проходимости (Gold=2), выраженные клинические симптомы (mMRS=2, CAT=15), частые обострения (3 раза в год), фаза обострения. ДН 2.

Сопутствующая патология: Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия 2 ст. ХСН 1 ст.

За последние 2 года отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния с частыми обострениями ХОБЛ. При поступлении пациент предъявлял жалобы на усиление кашля, одышки и продукции слизистой мокроты, увеличение потребности в ингаляционных бронхолитиках, усиление слабости при выполнении ранее привычной нагрузки.

Диагноз ХОБЛ регистрируется в течение 12 лет, частота обострений составляла 2-3 раза в год, средней степени тяжести. Индекс курения - 30 пачка/лет.

При клиническом исследовании: грудная клетка по форме эмфизематозная. ЧДД 21 в мин. Перкуторный звук над поверхностью легких с коробочным оттенком. При аускультации дыхание участками жесткое и ослабленное везикулярное, по всем легочным полям отмечаются рассеянные сухие хрипы. Границы относительной сердечной тупости значимо не изменены. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС - 65 в мин. АД - 140/85 мм рт. ст. SpO₂ 95%. При пальпации живот во всех отделах мягкий, безболезненный. Отеков нет. Расчетный ИМТ= 27,5 кг/м².

Результаты функциональных и лабораторных исследований: ФВД: ФЖЕЛ и ОФВ1 -33% и 19 % от должного, индекс Тиффно - 70,0%. ОАК: Нб 150 г/л, эритроциты 4,71x10¹² клеток/л, гематокрит – 46,5%, тромбоциты-220,0x10⁹ клеток/л, лейкоциты-10,4x10⁹ клеток/л, эозинофилы-1%, сегментоядерные нейтрофилы-72%, моноциты-4%, лимфоциты-22%, СОЭ-4 мм/час. Биохимические исследования крови: глюкоза 5,5 ммоль/л, холестерин 6,3 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,62 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,08 ммоль/л, триглицериды 2,3 ммоль/л. Содержание в плазме крови СРБ – 9,0 мг/л, СХЗСЛ1 - 0,66 нг/мл, ТБК-активные продукты ПОЛ – 16,2 мкмоль/л. Общий анализ мокроты: гнойная, вязкой консистенции, желтоватого цвета. Посев мокроты: обильный рост смешанной флоры, в т.ч. с преобладанием *Streptococcus* sp., незначительное количество *Acinetobacter* sp. ЭКГ: Синусовая тахикардия. Вертикальное положение ЭОС. Признаки гипертрофии левого предсердия.

Сведения о ПВ: не вакцинирован.

Заключение КТ ОГК: КТ-признаки хронического бронхита. Диффузный пневмосклероз. Эмфизема легких. Плевро-диафрагмальные спайки.

Заключение ЭхоКС: Камеры сердца не расширены. Сократительная функция миокарда ЛЖ в норме. Нарушение диастолической функции ЛЖ по

1 типу. Уплотнение стенок аорты. Кальциноз АК 1 ст. Проплапс МК 1 ст., митральная регургитация 0-1 ст. Трикуспидальная регургитация 0-1 ст. Пульмональная регургитация 0-1 ст.

Далее для прогнозирования частоты развития обострений ХОБЛ у пациента с бронхитическим фенотипом был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности частого развития обострений хронической обструктивной болезни лёгких по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}, \text{ где: } p - \text{вероятность частого развития обострений ХОБЛ -}$$

2-3 раза в год, в долях единицы;

e – число Эйлера (константа), равное 2,71828;

$$z = -3,434 + 0,501 \times \text{СРБ} + 2,389 \times \text{Эмф ФП} + 2,311 \times \text{См ФП} + 3,663 \times \text{Бр ФП} - 4,395 \times \text{СХЗСЛ1} - 2,927 \times \text{ПВ};$$

где -3,434 – константа,

0,501 – коэффициент первой переменной,

СРБ – уровень С-реактивного белка, мг/л,

в случае наличия фенотипа БА+ХОБЛ у пациента: Эмф ФП равно 0, См ФП равно 0, Бр ФП равно 0,

2,389 – коэффициент второй переменной,

Эмф ФП – эмфизематозный фенотип ХОБЛ, в случае наличия данного фенотипа у пациента: Эмф ФП равно 1, См ФП равно 0, Бр ФП равно 0,

2,311 – коэффициент третьей переменной,

См ФП – смешанный фенотип ХОБЛ, в случае наличия данного фенотипа у пациента: См ФП равно 1, Эмф ФП равно 0, Бр ФП равно 0,

3,663 – коэффициент четвертой переменной,

Бр ФП – бронхитический фенотип ХОБЛ, в случае наличия данного фенотипа у пациента: Бр ФП равно 1, Эмф ФП равно 0, См ФП равно 0,

-4,395 – коэффициент пятой переменной,

СХЗСЛ1 – уровень фрактакина, нг/мл,

-2,927 – коэффициент шестой переменной,

ПВ – пневмококковая вакцинация: 0 – отсутствие, 1 – наличие.

На основании всех вышеперечисленных компонент алгоритма $z = -3,434 + 0,501 \times 18,1 + 3,663 \times 1 - 4,395 \times 1,49 - 2,927 \times 0 = -2,748$, $p = 0,939$. Следовательно, вероятность развития частых обострений ХОБЛ - 2-3 раза в год у данного пациента высокая, достигающая 93,9%. При наблюдении за пациентом в течение 1 года были выявлены 3 обострения ХОБЛ, подтвердившие доказательность клинического прогнозирования.

По результатам регрессионного анализа было определено высокое клиничко-прогностическое значение установления фенотипа ХОБЛ, наличия ПВ и определения уровней СРБ и СХЗСЛ1 для прогнозирования вероятности развития частых обострений ХОБЛ. Информация о высоком риске развития частых обострений ХОБЛ обеспечит реалистичное и своевременное планирование лечебных мероприятий у пациентов с ХОБЛ.

Клинический пример 2.

Пациент Б., 72 лет, сроки госпитализации в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО АМОКБ с 03.05.2022 г. по 12.05.2022 г.

Клинический диагноз: ХОБЛ: смешанный фенотип, тяжелые нарушения бронхиальной проходимости (Gold=3), выраженные клинические симптомы (mMRS=4, CAT=30), частые обострения (3 раза в год), фаза обострения. Пневмофиброз S5 левого легкого. Легочная гипертензия 2 ст. ДН 2.

Сопутствующая патология: Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия 1 ст. ХСН 1 ст. ФК II. Хронический гастродуоденит в фазе ремиссии.

При поступлении пациент отмечает усиление одышки и кашля, снижение толерантности к физической нагрузке, увеличение количества выделяемой мокроты и потребности в ингаляционных бронхолитиках.

В анамнезе: около 10 лет отмечались хрипы в груди, эпизоды нехватки воздуха, прогрессирование одышки, диагноз ХОБЛ поставлен в течение 18 лет, частота ее обострений 2-3 раза в год, средней степени тяжести. Индекс курения 100 пачка/лет.

При клиническом исследовании установлено: ЧДД 18 в мин. Грудная клетка увеличена в передне-заднем размере за счет эмфиземы. При перкуссии над поверхностью легких определяется коробочный звук. При аускультации дыхание жесткое и везикулярное, ослабленное в нижнебоковых отделах, с наличием сухих рассеянных хрипов по передней поверхности грудной клетки. В нижнебоковых отделах влажные мелкопузырчатые хрипы (возможно застойного) характера.

Границы относительной сердечной тупости при перкуссии расширены до левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС - 80 в мин. АД - 165/90 мм рт. ст. SpO₂ 94%. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет. Расчетный ИМТ = 24,5 кг/м².

Результаты функциональных и лабораторных исследований: ФВД: ФЖЕЛ и ОФВ1-34% и 20 % от должного, индекс Тиффно - 70,0%. ОАК: Нв 136 г/л, эритроциты $4,14 \times 10^{12}$ клеток/л, гематокрит - 40,5%, тромбоциты - $296,0 \times 10^9$ клеток/л, лейкоциты - $11,9 \times 10^9$ клеток/л, эозинофилы - 1%, сегментоядерные нейтрофилы - 78%, моноциты - 4%, лимфоциты - 17%, СОЭ - 17 мм/час. Биохимические исследования крови: глюкоза 6,0 ммоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,67 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,04 ммоль/л, триглицериды 2,5 ммоль/л. Содержание в плазме крови СРБ - 9,0 мг/л, СХЗСЛ1 - 0,66 нг/мл, ТБК-активные продукты ПОЛ - 13,6 мкмоль/л. Общ. анализ мокроты: гнойно-слизистая, вязкой консистенции, бледно-желтоватого цвета. Посев мокроты: обильный рост смешанной флоры с преобладанием *Streptococcus* sp. Единичные колонии грибов *Candida* sp.

ЭКГ: нормальное положение ЭОС. Синусовый ритм. Единичная желудочковая экстрасистолия.

Заключение КТ ОГК: КТ-признаки хронического бронхита, пневмофиброза в S5 левого легкого. Эмфизема легких. Легочная гипертензия.

Заключение ЭхоКС: Дилатация ЛЖ. Сократительная функция миокарда ЛЖ снижена. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу. Уплотнение стенок и створок АК. Кальциноз МК-1 ст. Митральная регургитация 2 ст. Трикуспидальная регургитация 1 ст. Пульмональная регургитация 0-1 ст. Умеренная легочная гипертензия.

Сведения о ПВ: ПКВ13 от 11.2021.

Далее для прогнозирования частоты развития обострений ХОБЛ у пациента со смешанным фенотипом был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности частого развития обострений хронической обструктивной болезни лёгких по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

где: p – вероятность частого развития обострений ХОБЛ - 2-3 раза в год, в долях единицы;

e – число Эйлера (константа), равное 2,71828;

$z = -3,434 + 0,501 \times \text{СРБ} + 2,389 \times \text{Эмф ФП} + 2,311 \times \text{См ФП} + 3,663 \times \text{Бр ФП} - 4,395 \times \text{СХЗСЛ1} - 2,927 \times \text{ПВ};$

где -3,434 – константа,

0,501 – коэффициент первой переменной,

СРБ – уровень С-реактивного белка, мг/л,

в случае наличия фенотипа БА+ХОБЛ у пациента: Эмф ФП равно 0, См ФП равно 0, Бр ФП равно 0,

2,389 – коэффициент второй переменной,

Эмф ФП – эмфизематозный фенотип ХОБЛ, в случае наличия данного фенотипа у пациента: Эмф ФП равно 1, См ФП равно 0, Бр ФП равно 0,

2,311 – коэффициент третьей переменной,

См ФП - смешанный фенотип ХОБЛ, в случае наличия данного фенотипа у пациента: См ФП равно 1, Эмф ФП равно 0, Бр ФП равно 0,

3,663 – коэффициент четвертой переменной,

Бр ФП - бронхитический фенотип ХОБЛ, в случае наличия данного фенотипа у пациента: Бр ФП равно 1, Эмф Фп равно 0, См Фп равно 0,

-4,395 – коэффициент пятой переменной,

СХЗСЛ1 – уровень фракталикина, нг/мл,

-2,927 – коэффициент шестой переменной,

ПВ – пневмококковая вакцинация: 0 – отсутствие, 1 – наличие.

На основании всех вышеперечисленных компонент алгоритма получено значение $z = -3,434 + 0,501 \times 9 + 2,311 \times 1 - 4,395 - 4,395 \times 0,67 - 2,927 \times 1 = -2,486$, $p = 0,077$ или 7,7%. Таким образом, вероятность частого развития обострений ХОБЛ - 2-3 раза в год у данного пациента низкая. Продолженное наблюдение в течение 1 года выявило 1 обострение ХОБЛ.

Следующей задачей являлось выявление взаимосвязей между уровнями ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ у больных ХОБЛ (таблица 21). На

основании результатов корреляционного анализа установлено наличие положительной связи высокой силы между уровнями ФКН и СРБ ($r=0,88$, $p<0,001$). По факту количественное изменение уровня ФКН вызывает им же опосредованное и статистически значимое изменение уровня СРБ. В этом случае общей причиной для одновременного повышения уровня двух маркеров острой фазы воспаления может являться обострение ХОБЛ. На взаимосвязанность процессов воспаления и оксидативных повреждений в организме больных ХОБЛ указывает положительная корреляционная связь высокой силы между уровнями ФКН и ТБК-активных продуктов ПОЛ ($r=0,93$, $p<0,001$).

Таблица 21 - Установленные корреляционные связи между уровнями биомаркеров воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких

Маркеры воспаления	Коэффициент корреляции	Значения p
ФКН и СРБ	$r=0,88$	$<0,001$
ФКН и ТБК-активные продукты ПОЛ	$r=0,93$	$<0,001$
СРБ и ТБК-активные продукты ПОЛ	$r=0,82$	$<0,001$

Примечание: r - коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень статистической значимости

В таблице 21 показана прямая положительная корреляционная связь высокой силы между уровнями СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ ($r=0,82$, $p<0,001$). С позиций патогенеза обострения ХОБЛ высокая корреляционная зависимость между исследуемыми биомаркерами может быть объяснима наличием порочного круга сложных нарушений, в которых активность и распространенность воспалительного процесса определяет дисбаланс ПОЛ.

Заключительной задачей настоящего исследования являлась оценка клинически значимых изменений уровней биомаркеров воспаления, соответствующих определенному фенотипу ХОБЛ у больных основной группы. В результате проведенного корреляционного анализа были выявлены статистически значимые взаимосвязи между уровнями ФКН, СРБ, ТБК-активных продуктов ПОЛ и всеми избранными фенотипами ХОБЛ, представленными в таблице 22.

Таблица 22 - Расчетные значения коэффициента ранговой корреляции Кендалла между биомаркерами воспаления и клиническими фенотипами хронической обструктивной болезни легких

Показатель \ Фенотип	БА+ХОБЛ	Эмфизематозный	Смешанный	Бронхитический
ФКН, нг/мл	$\tau = 0,33;$ $p < 0,001$	$\tau = 0,51;$ $p < 0,001$	$\tau = 0,75;$ $p < 0,001$	$\tau = 0,85;$ $p < 0,001$
СРБ, мг/л	$\tau = 0,30;$ $p < 0,001$	$\tau = 0,48;$ $p < 0,001$	$\tau = 0,55;$ $p < 0,001$	$\tau = 0,67;$ $p < 0,001$
ТБК-активные продукты ПОЛ	$\tau = 0,35;$ $p < 0,001$	$\tau = 0,55;$ $p < 0,001$	$\tau = 0,63;$ $p < 0,001$	$\tau = 0,76;$ $p < 0,001$

Примечание: τ - коэффициент корреляции Кендалла; p - уровень статистической значимости расчетных значений τ

Установлена прямая положительная связь высокой силы в ранговой корреляции между уровнями ФКН и бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ, где $\tau = 0,85; p < 0,001$ и $\tau = 0,75; p < 0,001$ соответственно. Коэффициент корреляции Кендалла с уровнем ФКН у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ составил $\tau = 0,51; p < 0,001$, что соответствует корреляционной связи средней силы. Наличие положительной взаимосвязи слабой силы с уровнем ФКН, СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ выявлено у больных с overlap-фенотипом (ХОБЛ+БА). Вместе с тем взаимосвязь этих же биомаркеров увеличилась и стала соответствовать умеренной силе корреляции при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ ($\tau = 0,48$ и $\tau = 0,55; p < 0,001$). Корреляционная связь умеренной силы установилась между СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ при бронхитическом и смешанном фенотипах ХОБЛ. Расчетный коэффициент корреляции Кендалла составил в обоих вышеназванных примерах соответственно $\tau = 0,63; p < 0,001$ и $\tau = 0,76; p < 0,001$.

На основании всего вышеизложенного возможно сделать логично вытекающие выводы, представляющие интерес для науки и клинической практики. Так, например, в результате исследования установлено, что у всех больных с обострением ХОБЛ выявлено статистически значимое повышение

исходных уровней ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ, отражающее их представительство в качестве биомаркеров воспалительного процесса.

Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой положительной взаимосвязи высокой силы между уровнями ФКН, СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ. При этом максимально высокие уровни таковых биомаркеров были зарегистрированы у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, госпитализированных в стационар в связи с обострением. Данный факт актуален тем, что с учетом тяжести обострения и определения фенотипа заболевания расширяется возможность рационального распределения больных ХОБЛ по лечебным и прогностическим группам.

В результате исследования выявлена корреляционная зависимость между уровнем ФКН и бронхитическим и смешанным фенотипами, а аналогичная взаимосвязь высокой силы с показателем ТБК-активных продуктов ПОЛ зафиксирована только с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Аналитическое сопоставление сильной взаимосвязи между биомаркером и бронхитическим фенотипом ХОБЛ показывает существенную роль свободнорадикальных повреждений в ряду системных метаболических нарушений.

По современным данным ХОБЛ оказывает системное влияние на уровне всего организма больных и может считаться совокупностью самых различных клинических синдромов. В свете этого представления в исследовании предпринята попытка определить клиническую значимость изменений уровней ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ и дополнить фенотипическую характеристику больных ХОБЛ. Актуальными вопросами в клинической практике пульмонолога и поныне остаются оценка тяжести предшествующего и настоящего обострений ХОБЛ, уточнение особенностей преимущественного фенотипа и прогнозирование исходов лечения на ближайшую и дальнюю перспективы.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ.

В очередной главе собственных исследований представлен анализ данных из врачебной практики назначения лекарственных препаратов у пожилых больных, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ. Особенностью выполненного анализа являлось сочетание ретроспективного исследования медицинской документации с комплексной оценкой соответствия лекарственных назначений системе EURO FORTA и определением риска применения препаратов у пожилых пациентов по критериями STOPP/START. Сравнительный анализ реально выполненной фармакотерапии обострения ХОБЛ на фоне коморбидной патологии с критериями EURO FORTA и STOPP/START выявил как лучшие варианты назначения, так и применение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов, различных по классу безопасности.

6.1. Анализ безопасности лекарственной терапии хронической обструктивной болезнью легких у пожилых больных

Изучение медицинских карт 113 стационарных больных ХОБЛ в возрасте старше 65 лет выявило следующие характеристики: значимое преобладание лиц мужского пола, тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания, высокую частоту его обострений >2-х раз в году у большинства исследуемых. С учетом полученных данных, а также расчетного индекса ADO (6 [5-7] баллов) и частоты обострений (> 2-х в течение 1 года) у 106 (93,8%) из общей когорты больных установлена категория D тяжести ХОБЛ. (таблица 23).

По свидетельству медицинской документации у всех исследуемых больных ХОБЛ были установлены эмфизематозный, бронхитический, смешанный и ХОБЛ+БА клинические фенотипы. Следует отметить, что меньшим по численности являлся бронхитический фенотип ($p=0,180$; $p_1-p_2=0,037$). Как

показано в таблицах 24-25, медиана коморбидной патологии составила 4[3-5], а наиболее частым сопутствующим заболеванием у 79,6% больных оказалась АГ. Степень выраженности коморбидной патологии, также подтверждается значительным индексом Charlson, который составил 6 [5-7]. Высокая степень выраженности коморбидной патологии сопровождалась у 102 пациентов (90,2%) вынужденной полипрагмазией в приеме лекарственных средств с медианой 7 [6-9], Интересными с клинических позиций получились данные анализа о влиянии тяжести ХОБЛ и фактора коморбидности на феномен полипрагмазии. Так, корреляционная связь слабой силы ($r=0.254$; $p=0,006$) установлена между количеством назначаемых препаратов и тяжестью течения ХОБЛ, ассоциированной с индексом ADO. В то же время между полипрагмазией и заболеваниями, входящими в общий ряд коморбидной патологии, статистически значимая связь отсутствовала ($r=0,144$; $p=0,127$).

Таблица 23 - Общая характеристика пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких

Клинические данные		Показатели
Количество пациентов, n		113
Средний возраст, гг.		69 [68-73]
Пол	мужчины, n (%)	105 (92,9%)
	женщины, n (%)	8 (7,1%)
Индекс курящего человека, пачка/лет		45 [30-50]
Активные курильщики, n (%)		26 (23%)
Бывшие курильщики, n (%)		67 (59,2%)
Обострения > 2-х в 1 году, n (%)		106 (93,8%)
Степень тяжести ХОБЛ, n (%)	D	106 (93,8%)
	B	7 (6,2%)
Дыхательная недостаточность, n (%)	1 ст.	39 (34,5%)
	2 ст.	68 (60,2%)
	3 ст.	5 (4,4%)
	4 ст.	1 (0,9%)

Таблица 24 - Общая характеристика пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких

Клинические данные		Показатели
ХЛС, n (%)		55 (48,7%)
ХСН, n (%)	1 ст.	38 (33,6%)
	2 ст.	38 (33,6%)
Индекс ADO, медиана, баллы		6 [5-7]
САТ, медиана		27 [24-30]
mMRS, n (%), баллы	2	21 (18,6%)
	3	64 (56,6%)
	4	28 (24,8%)
ОФВ1, %	<30	36 (31,9%)
	30-50	58 (51,3%)
	>50	19 (16,8%)
Индекс коморбидности, медиана, баллы		6 [5-7]
Количество сопутствующих заболеваний, медиана		4 [3-5]
Больные, получившие >5 препаратов, n (%)		102 (90,2%)
Количество препаратов, медиана		7 [6-9], 7,14+2,05 7 [6-9]

Примечание: САТ - опросник для оценки выраженности симптомов ХОБЛ; mMRS – опросник для оценки тяжести одышки

Отсутствие влияния коморбидности на показатель полипрагмазии объясняется тем, что индекс коморбидности включал некоторые заболевания, не требующие назначения фармакотерапии в период госпитализации таких больных ХОБЛ.

В общей сложности по результатам исследования выявлено назначение 71 потенциально не рекомендуемого препарата (ПНЛС). Факт подобной практики назначения препаратов этого класса в исследуемой группе пожилых был установлен у 61 (53,9%) больного ХОБЛ. При этом 10 (16,4%) из них получали по 2 таких препарата.

Таблица 25 - Клинические фенотипы и сопутствующие заболевания у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких

Клинические данные		Показатели
Фенотипы ХОБЛ, n (%)	Эмфизематозный	29 (60%)
	Бронхитический	13 (37%)*
	Смешанный	28 (56%)
	ХОБЛ+БА	43 (50%)
Сопутствующие заболевания, n (%)	Хроническая ишемия мозга	12 (10,6%)
	Фибриляция предсердий	13 (11,5%)
	Хр.гастродуоденит	51 (45,1%)
	Сахарный диабет 2 типа	15 (13,3%)
	Артериальная гипертензия	90 (79,6%)
	Ишемическая болезнь сердца	16 (14,2%)
	Постинфарктный кардиосклероз	15 (13,3%)
	Аденома простаты	10 (8,8%)
	Закрытоугольная глаукома	2 (1,8%)

Примечание: различия достоверны * - $p_1-p_2=0,037$; ИБС- Ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АГ - артериальная гипертензия

В настоящем исследовании к ПНЛС нами были отнесены препараты, соответствующие критериям EURO FORTA D и STOPP/START G3, G4, G5. Перечень анализируемых назначений представляется в таблице 26.

Среди 71 случаев назначения ПНЛС наибольшее число принадлежит антибактериальным препаратам. Так, в рамках проводимой терапии 52 (73,2%) больных ХОБЛ получали ципрофлоксацин, что соответствовало уровню D в системе EURO FORTA, поскольку у пожилых пациентов данный антибиотик способствует увеличению частоты развития НПР. Применение критерия STOPP G3 позволило выявить пациентов с противопоказаниями к назначению антихолинэргических бронходилататоров. В соответствие с указанным критерием, 12 (16,9%) пациентов, из них 2 страдали закрытоугольной глаукомой и 10 - аденомой простаты, получали тиотропия бромид и ипратропия бромид, что вызывает риск повышения внутриглазного давления и усиление обструкции

мочевого пузыря. 5 (7,1%) больных ХОБЛ в связи с тахикардией получали пропранолол. Однако в соответствии с критерием STOPP G4 применение этого препарата приводит к усилению бронхообструкции. Назначение бензодиазепинов было зарегистрировано у 2 (1,8%) больных с ДН, что по критерию STOPP G5 способствует усилению клинико-функциональных проявлений ДН.

Таблица 26 - Перечень назначений потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у больных хронической обструктивной болезнью легких (по критериям EURO FORTA и STOPP/START)

Назначенные препараты	Критерии	Больные ХОБЛ, n (%)
Ципрофлоксацин	EURO-FORTA D	52 (40,6%)
Антихолинэргические бронходилататоры (ипратропия бромид, тиотропия бромид) при ссылке на закрытоугольную глаукому в анамнезе (риск обострения глаукомы или обструкции мочевого пузыря с задержкой мочи)	STOPP G3	12 (10,6%)
Неселективный бета-адреноблокатор перорально или местно для лечения глаукомы при упоминании в анамнезе БА, требующей лечения (риск усиления бронхоспазма)	STOPP G4	5 (4,4%)
Бензодиазепины при острой или хронической ДН (рО ₂ 6,5 кПа) из-за риска обострения	STOPP G5	2 (1,8%)

Анализируемые группы препаратов, имеющие потенциальный риск развития НПР в практике назначений, представлены в таблице 27. Все они по системе EURO FORTA относятся к уровню риска класса C.

Таблица 27 - Перечень лекарственных препаратов, назначаемых с осторожностью у больных хронической обструктивной болезнью легких (по критерию EURO FORTA)

Назначенные препараты	Критерий EURO FORTA	Больные ХОБЛ, n (%)
Муколитические препараты (ацетилцистеин, бромгексин)	C	89 (78,8%)
Фторхинолоны: моксифлоксацин, левофлоксацин, (исключен ципрофлоксацин)	C	52 (40,6%)

Ингаляционные глюкокортикостероиды	С	67 (59,3%)
------------------------------------	---	------------

Примечание: назначенные препараты классифицированы по системе EURO FORTA

89(78,8%) пожилых больных в течение госпитального периода получали амброксол и ацетилцестеин. Однако эти муколитические препараты при длительном применении имеют риск «затопления бронхов», особенно у пациентов с выраженными нарушениями легочной вентиляции. 52(46,1%) пациентам был назначен левофлоксацин, который соответствует вышеуказанному уровню риска класса С. Эффективность фторхинолонов хорошо известна в лечении обострений ХОБЛ, однако обусловленные ими НПР, сохраняют особое клиническое значение. В этой связи уместно оценить значение рекомендаций Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) о соблюдении особой осторожности назначения фторхинолонов пожилым пациентам в связи с риском повреждения сухожилий, особенно при комбинации с кортикостероидами. В настоящем исследовании анализировалось комбинированное назначение ГКС у 79 (69,9%) больных ХОБЛ, из них у 42 - совместно с ципрофлоксацином, у 37- совместно с левофлоксацином (таблица 27).

Применение фторхинолонов также ограничивается при удлинении интервала QT, что предотвращает риск развития «пируэтной» желудочковой аритмии. Анализ документации выявил у 18 (15,9%) больных интервал QT, который исходно больше 0,44 с. Побочные реакции со стороны ЦНС также вызывают особое беспокойство у пожилых людей. Такие симптомы, как спутанность сознания, слабость, потеря аппетита, тремор или депрессия, часто ошибочно связывают с пожилым возрастом и не регистрируют, как НПР. В связи с этим фторхинолоны следует применять с осторожностью у пациентов с известными или подозреваемыми заболеваниями ЦНС, особенно с выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга, нарушением мозгового кровообращения [386]. Такой фактор риска присутствовал у 12 (10,6%) пациентов, получающих фторхинолоны.

Частота побочных эффектов заметно различается внутри группы фторхинолонов [150]. Исследование показало, что частота развития НПР при применении левофлоксацина меньше по сравнению с другими фторхинолонами. Этим фактом может объясняться принадлежность фторхинолонов к разным классам безопасности по системе EURO FORTA. Нами отмечено, что к группе риска С относятся иГКС, которые получали 67 (59,3%) больных из общей когорты пожилых. Важно отметить, что 13 (19,4%) больных, получивших терапию иГКС, страдали сахарным диабетом 2 типа и имели риск развития еще более тяжелых углеводных нарушений. Практика применения иГКС также учитывает риск кандидоза полости рта и пневмонии.

Для наглядности, совместное практическое применение аналитических алгоритмов EURO FORTA и STOPP/START представлено в 2-х клинических примерах.

Клинический пример 1.

Пациент Г., 74 лет, сроки госпитализации в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО АМОКБ с 27.06.2019 г. по 08.07.2019 г.

Клинический диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких, IV степени бронхообструкции по GOLD, преимущественно бронхитический тип, с частыми обострениями, выраженными симптомами (mMRC 3ст, CAT- 27 баллов), стадия обострения. ХОБЛ, J44.8.

Осложнение: ХДН1-2ст. Хроническое легочное сердце субкомпенсированное. ХСН1 ст.

Сопутствующая диагноз: Хронический панкреатит, болевая форма, рецидивирующее течение. Хронический холецистит с дискинетическим синдромом. Хронический гастродуоденит. Лейомиома. Хроническая болезнь почки, стадия 2. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Кисты обеих почек. Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга, сосудов почек. Ишемическая болезнь почек. Сахарный диабет 2 типа. Варикозная болезнь вен н\конечностей. ХВН2ст. Закрытоугольная глаукома ОИ. Дистрофия сетчатки ОИ. Грыжа белой линии живота K86.1

Из анамнеза известно, что пациент страдает хроническим бронхитом много лет. Курильщик, ИКЧ ок 50 п/лет. Последние 10-12 лет отмечает нарастание одышки, периодически беспокоит кашель с гнойной мокротой. В 2014г установлен диагноз ХОБЛ IVст, Пациент жаловался на приступы удушья. В качестве базисной терапии был назначен будесонид 800-1200мг/сут + формотерол 36 мкг/сут, в настоящее время получает

симбикорт 160/4,5 4 дозы в сутки + спирива 18 мкг/сут, КБДА – по потребности. Ухудшение отмечает в течении последнего месяца: усиление приступообразного кашля с вязкой мокротой, нарастание одышки, учащение эпизодов затрудненного дыхания, возросла потребность в бронхолитиках. Амбулаторное лечение проводилось с приемом короткодействующих бронхолитиков, отхаркивающих – без существенного эффекта, в связи с чем госпитализирован.

Лекарственная непереносимость: на цефтазидим в виде удушья.

Результаты функциональных и лабораторных исследований:
ОАК: гемоглобин: 135 г/л, эритроциты: $4.85 \cdot 10^{12}/л$, гематокритная величина: 45.5 %, тромбоциты: $331.0 \cdot 10^9/л$, лейкоциты: $9.1 \cdot 10^9/л$, эозинофилы: 4 %, сегментоядерные нейтрофилы: 64 %, моноциты: 6 %, лимфоциты: 26 %, СОЭ: 32 мм/час. Биохимические анализы: мочевина крови: 5.8 ммоль/л, креатинин крови: 88.3 мкмоль/л, общий белок крови: 67.5 г/л, общий билирубин крови: 7.4 мкмоль/л, С-реактивного белок в сыворотке крови: 14.50 мг/л, аспартат – трансаминаза крови: 10.4 ед/л (U/L), аланин – трансаминаза крови: 3.2 ед/л (U/L), глюкоза крови: 4.2 ммоль/л, С-реактивный белок в сыворотке крови: 22.50 мг/л в динамике.

Газы крови: Температура пациента по данным отделения: 36,7
Гемоглобин пациента по данным отделения: 135 г/л Напряжения кислорода по данным отделения (FIO₂): 95 % Тип образца : Венозная рН: 7.372 рСО₂: 51.2 рО₂: 29 ТСО₂: 31.3 ммоль/л НСО₃: 29.7 ммоль/л Веб: 3,2 ммоль/л Веесf: 4,3 ммоль/л SBC: 26.2 ммоль/л %sO₂ с: 25.0 %

Функциональные методы исследования.

Заключение ЭКГ Блокада правой ножки, передней ветви, левой ножки пучка Гиса. Изменение миокарда передне-боковой стенки.

Заключение спирометрии: Нарушения ФВД: значительные по рестриктивному, резкие по обструктивному. Генерализованная обструкция. ЖЕЛ – 1,05л 33% МОС₂₅-10% ОФВ – 0,453л 21% МОС₅₀-10% ПОС – 2,00л 30% МОС₇₅-9% Тест Тиффно 38,0 И Генслара 50,6.

Заключение КТ органов грудной клетки. Признаки единичных субплевральных фиброзных очагов S₂,6 правого легкого. Хронический бронхит. Увеличение камер сердца. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Плевро-диафрагмальные спайки.

Заключение ЭХО-КС. Эхо-данные за кальциноз створок АК. МК. Нарушение диастолической функции ЛЖ по I типу.

Тест с 6 минутной ходьбой. Показатели Исходно В конце теста SpO₂ (%) -----97-----94 ЧСС уд/мин -----68-----90 Диспноэ по Борг -----3-----5 (Borg, баллы) Дистанция (м)-220 м.

Общ ан. мокроты. Цвет: Бледно-желтый Характер: слизистый Консистенция: вязкая Эпителий: плоский 5-7, цилиндрический – 15-20 в п/зр. Альвеолярные макрофаги: 10-25 в п/зр. желто-коричневые и бесцветные с миелином. Миелин в умеренном количестве. Лейкоциты: 10-15 в п/зр. Эритроциты: единичные. Нейтрофилы: 70 % Лимфоциты: 30 % . В посевах

мокроты: Обильный рост смешанной сапрофитной микрофлоры. Незначительный рост грибов рода *Candida Albicans*.

ОАМ. Количество: 100.00 цвет: Желтый Прозрачность: Полная Удельный вес: 1010 Реакция PH: 7.5 Белок: не обнаружен г/л Глюкоза: не обнаружена мМоль/л билирубин: не обнаружен Кетоновые тела: не обнаружены мМоль/л Уробилин: не обнаружен эпителий: 0-1 Лейкоциты: 0-1 Эритроциты: измен. 3-4.

Проведено лечение: ципрофлоксацин в/в, метронидазол в/в, амброксол п/о, индапамид п/о, панкреатин п/о, арнефлю п/о, флюконазол п/о, будесонид/формотерол инг, тиотропия бромид инг, ипратропия бромид инг, УФОК, ЛФК, физиопроцедуры.

В данном примере на фоне выраженной коморбидной патологии у пациента старше 65 лет с индексом коморбидности 8 баллов в проводимой фармакотерапии имеются потенциально не рекомендованные препараты, соответствующие критериям аналитических инструментов EURO FORTA и STOPP/ START. Прежде всего, обращает внимание использование антихолинэргических препаратов КДАХ- ипратропия бромида и ДДАХ – тиотропия бромида, необходимых по основному заболеванию с одной стороны и с другой стороны представляющих риск повышения внутриглазного давления в связи с наличием закрытоугольной глаукомы ОИ, в соответствии с критерием STOPPG3. Кроме того, прием муколитического препарата Амброксола, относящегося к критерию EURO FORTA C, способствующего вызвать риск «затопления бронхов» при длительном использовании данного препарата. Анализируя антибактериальную терапию у данного пациента, а именно применение ципрофлоксацина, соответствующего критерию EURO FORTA D, необходимо учитывать повышенный риск повреждения сухожилий, удлинения интервала QT, присутствующий атеросклеротический фон.

В данном примере наглядно продемонстрировано применение аналитических критериев EURO FORTA и STOPP/START, которое в состоянии обеспечить эффективный анализ потенциально нежелательных назначений в применяемой фармакотерапии, что позволит лечащему врачу увереннее контролировать опасные для пожилого пациента НПП.

Клинический пример 2.

Пациент Л., 74 лет, сроки госпитализации в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО АМОКБ с 14.04.2021 г. по 27.04.2021 г.

Клинический диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких, IV степени бронхообструкции по GOLD, преимущественно эмфизематозный тип, с частыми обострениями, выраженными симптомами (mMRC 4ст, САТ- 27 баллов), стадия обострения. Буллезная эмфизема легких, J44.8.

Осложнение: ХДН IIст. Хроническое легочное сердце, субкомпенсированное. ХСН Iст. J96.1

Сопутствующая патология: Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга. Вторичная артериальная гипертония. ХСН I ст. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. ХАН I ст. С- r восходящей ободочной кишки 11 В ст (T4aN0M0), состояние после оперативного лечения от 04.16г. Аденома простаты. Анемия смешанного генеза, средней степени тяжести. I70.0

Из анамнеза известно, что длительно страдает хроническим бронхитом. Ранее курил, ИКЧ более 80 л/лет, отказался в 2012г. С 2011г отмечает нарастание одышки, появились приступы затрудненного дыхания. На спирограммах фиксировались крайне низкие показатели ФВД - ОФВ1- менее 1 литра. В 2013г после дообследования в пульмонологическом отделении установлена ХОБЛ IV ст, ХДН I-II ст. и Находится на постоянной базисной терапии: - симбикорт + спирива, КДБА- по потребности. Неоднократно стац лечение в условиях пульмонологического отделения. Последний раз в 09.2018г. Ухудшение состояния отмечает в течении последнего месяца, связывает с прерванным курсом базисной терапии: усилились кашель и одышка, возросла потребность в бронхолитиках ФВД от 10.02.20г. ОФВ1 21%, индекс Тифно 30. Лечился амбулаторно (отхаркивающие, бронхолитики) - без существенного улучшения, в связи с чем госпитализирован. Лекарственная непереносимость: не выявлена

При клиническом исследовании установлено: грудная клетка гиперстенической формы. Перкуторно звук с коробочным оттенком и притуплением в нижних отделах. При аускультации дыхание жесткое и ослабленное везикулярное в нижнебоковых отделах. Сухие рассеянные хрипы по всем полям. ЧДД 19 в мин. Тоны сердца приглушены. Граница относительной тупости существенно не изменены. ЧСС – 80 уд. в мин, АД – 150/90 мм. рт. ст. SpO2 93%. При пальпации живот мягкий, слегка вздут, безболезненный. Голени слегка пастозны Результаты функциональных и лабораторных исследований.

Результаты функциональных и лабораторных исследований:

*Общий анализ крови развернутый гемоглобин: 98 г/л, эритроциты: 2.41 *10¹²/л, гематокритная величина: 31.1 % тромбоциты: 178.0 *10⁹/л, лейкоциты: 4.4 *10⁹/л , сегментоядерные нейтрофилы: 79 %, моноциты: 1 %, лимфоциты: 20 %, СОЭ: 7 мм/час.*

Биохимические анализы: креатинин в крови: 107.0 мкмоль/л, мочевина в крови: 7.0, аспарат – трансаминаза: 12.3 ед/л (U/L), аланин - трансаминаза: 12.0 ед/л (U/L), глюкоза в крови: 6.3 мМоль/л, СРБ: 0,01 мг/л.

Заключение КТ органов грудной полости: Очаговых, инфильтративных уплотнений и объемных образований в обоих легких не выявлено. КТ-признаки тяжистого плевро пневмофиброза S5 обоих легких. Единичные центрлобулярные кальцинаты S3,7 правого легкого. Хронический бронхит. Диффузный пневмосклероз. Буллезная эмфизема легких. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Плевро-диафрагмальные спайки. Неправильно консолидированные переломы 9,10 ребер левого гемиторака

Заключение ЭКГ: $RR_{\text{ср}} = 848\text{мс}$ $RR_{\text{мин}} = 842\text{мс}$ $RR_{\text{макс}} = 854\text{мс}$
 Интервал: $PQ = 164\text{мс}$ Длительность: $P = 114\text{мс}$ $QRS = 146\text{мс}$ $QT = 438\text{мс}$
 $QT_{\text{корр}} = 476\text{мс}$ ($QT_{\text{должн}} = 341\text{мс}$) Синусовый ритм ЧСС = 72 уд/мин.
 Положение ЭОС - вправо. Изменение миокарда передне-боковой стенки, возможно коронарного характера. Блокада первой ножки п. Гиса. Возможна блокада задней ветви левой ножки п. Гиса. Гипертрофия правого желудочка не исключается. Удлинение электрической систолы желудочков.

Заключение ЭХО-КС: Заключение: Эхо-данные за кальциноз створок АК, уплотнение створок МК. Гипертрофия ЛЖ. Умеренная легочная гипертензия. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу. Митральная регургитация 1 ст Трикуспидальная регургитация 1 ст Легочная регургитация 0-1 ст. Тест с 6 минутной ходьбой от 27.04.21 Показатели Исходно В конце теста SpO_2 (%) 95 88 ЧСС (уд/мин) 78 123 Диспноэ по Боргу 1 4 дистанция 150 Остановлен на 3 минуте из-за одышки, тахикардии. Оценочный тест САТ 27 б, mMRS 4 б.

Анализ мокроты общий: Цвет: беловатый Характер: слизистый Консистенция: слабо вязкая Эпителий: плоский в большом количестве, цилиндрический - 0-3 в п/зр. Альвеолярные макрофаги: единичные бесцветные с миелином. Лейкоциты: 2-6 в п/зр. Эритроциты: единичные. Нейтрофилы: 90 % Лимфоциты: 10 % Кислотоустойчивые микроорганизмы: не обнаружены Грибы: Бластоспоры и псевдомицелий дрожжевых грибов. прочая флора: грамвариабельная смешанная количество микробных клеток: умеренное количество. количество (11-100) Комментарии: Высокая доля слизи в биологическом материале.

Анализ мочи общий Количество: 35,0 Цвет: желтый, прозрачность: прозрачная Удельный вес: 1010 Реакция pH: 6,0 Белок: не обнаружен г/л глюкоза: не обнаружена мМоль/л билирубин: не обнаружен мМоль/л кетоновые тела: не обнаружены мМоль/л уробилиноген: не обнаружен мМоль/л эпителий: 1-2 п/зр лейкоциты: 1-2 п/зр.

Проведено лечение: преднизолон в/в, ципрофлоксацин в/в, омега-3 п/о, инг ипратропия бромида+фенотерола, амлодипин п/о, спиронолактон п/о, амброксол п/о, ферром-фарм в/м, цефтазидим в/в. панкреатин п/о, эналаприл п/о, лизиноприл п/о, амлодипин п/о, ЛФК

Данный пример демонстрирует использование потенциально не рекомендованных препаратов у пациента 74 лет, страдающего коморбидной патологией и имеющего индекс коморбидности 7 баллов.

В рамках проводимой антибактериальной терапии пациент получал ципрофлоксацин соответствующий уровню D системы EURO FORTA. Ципрофлоксацин способствует удлинению интервала QT и может вызвать пароксизм желудочковой тахикардии, а у пациента на ЭКГ отмечался удлинённый интервал QT- 476мс, превышающий допустимую границу нормы. Кроме этого, повышается вероятность риска разрыва сухожилий на фоне применения системных глюкокортикостероидов, которые были назначены пациенту в виде в/в преднизолона. Также применение ципрофлоксацина значительно повышает риск развития НПП на фоне распространённого

атеросклеротического процесса у пациента. Параллельно пациент получал гипотензивную терапию, включающую ингибиторы АПФ – эналаприл и лизиноприл, дигидропириновый антагонист кальция – амлодипин и антагонист минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон, соответствующий уровню D системы EURO FORTA. Спинонолактон увеличивает риск возникновения гиперкалиемии на фоне использования ингибиторов АПФ. У пациента диагностирована аденома предстательной железы, что создает дополнительный риск для применения антихолинэргических препаратов, жизненно необходимых пациенту по основному заболеванию. Антихолинэргические бронходилататоры (ипратропия бромид, тиотропия бромид) при обструкции мочевого пузыря, вызванного аденомой предстательной железы могут усилить задержку мочи. Это соответствует критерию STOPP G3.

Таким образом, использование аналитических критериев EURO FORTA и STOPP/START демонстрирует свою эффективность в анализе потенциально нежелательных назначений в применяемой фармакотерапии, что позволит лечащему врачу увереннее контролировать опасные для пожилого пациента НПР.

С помощью критериев EURO FORTA были выявлены не только потенциально опасные, но и рекомендуемые препараты с доказанными преимуществами (класс А), а также имеющие некоторые ограничения в применении (класс В) (таблице 28).

Таблица 28 - Перечень лекарственных препаратов, рекомендуемых к назначению у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких

Назначенные препараты	Критерии EURO-FORTA	Больные ХОБЛ, n (%)
Ингаляционные ДДАХ	A	69 (61,1%)
Системные глюкокортикостероиды (применение 5-7 дней в случаях обострения)	A	90 (79,6%)
Антибиотики в случаях обострения, (подобраны эмпирически, в соответствии с антибиотикограммой)	A	110 (97,3%)
Пенициллины (например, амоксициллин +/- ингибиторы бета-лактамаз)	A	1 (0,8%)
Долгосрочное назначение кислорода	A	27 (23,9%)
Ингаляционные ДДБА	B	71 (62,8%)
Цефалоспорины	B	23 (18,0%)

Примечание: лекарственные препараты классифицированы по системе EURO FORTA. Класс А – препараты, рекомендуемые для назначения; класс В – препараты с некоторыми ограничениями для назначения

Длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХ) получали 69 (61,1%) больных ХОБЛ. Назначение препаратов осуществлялось, как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Данные препараты, отнесенные к классу А, были показаны пожилым больным в связи с хорошим бронхолитическим ответом, отсутствием тахифилаксии и кардиотоксичности. У 5 (4,4%) больных установлено сочетание ДДАХ с ДДБА. У 59 (52,2%) больных это сочетание было расширено и представлено в комбинациях ДДБА и иГКС. ДДБА (класс В) использовались в терапии 71 (62,8%) больного ХОБЛ. Системные ГКС (класс А) получали 90 (79,6%) больных ХОБЛ. Стационарный курс лечения проводился в течение 7 дней и предполагал высокий противовоспалительный эффект при минимальном риске развития НПР.

В рамках проводимой антибактериальной терапии 110 (97,3%) пожилых больных с обострением ХОБЛ получили в общей сложности 128 назначений этих препаратов (эмпирический и повторные курсы), что соответствует классу А по системе EURO FORTA. Как указывалось выше, 106 (93,6%) из числа госпитализированных больных относились к категории D по GOLD. Большинство из них (92,1%) получали фторхинолоны, трактуемые как потенциально опасные, и препараты, назначаемые с осторожностью (D и C классы). Всего 1 (0,8%) пациент получал амоксициллин/клавуланат, а 23 (18%) - цефалоспорины, относящиеся к классам А и В той же системы EURO FORTA, соответственно. Долгосрочная кислородотерапия проводилась для 27 (23,9%) больных ХОБЛ с выраженной гипоксемией, поэтому данное назначение классифицировалось как соответствующее классу А.

Таблица 29 - Характеристика вариантной бронхолитической терапии у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких

Назначенная терапия	Критерии	Больные ХОБЛ, n (%)
иГКС+ДДБА+ДДАХ	<i>C+B+A</i>	59 (52,2%)
иГКС	<i>C</i>	1 (0,9%)
ДДАХ	<i>A</i>	5 (4,4%)
ДДБА+ДДАХ	<i>B+A</i>	5 (4,4%)

иГКС+ДДБА	<i>C+B</i>	7 (6,2%)
Терапия бронхолитиками не проводилась	START B1	18 (15,9%)
КДБА или КДАХ		18 (15,9%)

Примечание: соответствие назначенной терапии системе EURO FORTA и критериям STOPP/START

Вариантное распределение ингаляционных препаратов бронхолитической и противовоспалительной терапии в соответствии с критериями действующей системы EURO FORTA и STOPP/ START представлено в таблице 29.

С учетом критериев START нами проанализированы рекомендуемые препараты, которые у исследуемых больных в реальной практике не назначались (таблица 30). Так, в общей сложности 36 (31,9%) из числа госпитализированных больных не получали базисную терапию препаратами ДДБА или ДДАХ, соответствующих критерию START B1. 41 (36,3%) исследуемых с тяжелым течением ХОБЛ, не получали иГКС несмотря на то, что 39 (34,5%) из них имели частые обострения, а у 2(1,8%) был определен высокий уровень эозинофилии >100 клеток в 1 мкл, что в соответствии с клиническими рекомендациями является показанием для назначения иГКС (START B2) [82]. Стоит отметить, что 12 пациентов (10,6%) не получали постоянную кислородотерапию, при подтвержденной хронической гипоксемии ($pO_2 < 89\%$), что соответствует критерию START B3 (таблице 30).

Таблица 30 - Перечень рекомендуемых, но не назначенных лекарственных препаратов у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких (в соответствии с критериями START)

Рекомендуемые препараты	Критерии START	Больные ХОБЛ, n (%)
Регулярные ингаляции β_2 -агониста или антимускаринового бронходилататора (сальбутамол, ипратропия бромид, тиотропия бромид)	<i>B1</i>	36 (31,9%)
Регулярные ингаляции кортикостероидов (ОФВ ₁ < 50% должн.)	<i>B2</i>	41 (36,3%)

6.2. Анализ безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких

Анализ данных медицинских карт стационарных больных с обострением ХОБЛ выявил наличие высокой коморбидности с АГ. Так, у 90(41,1%) из 219 госпитализированных больных по сведениям анамнеза выявлялась проблема с лечением АГ. По результатам изучения документации и обобщения полученных данных был составлен подробный клинический «портрет» больного ХОБЛ, учитывающий индекс коморбидности (таблицы 31; 32).

Таблица 31 - Клинические данные больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией

Клинические данные		Показатели
Количество больных ХОБЛ		90(41,1%)
Возраст больных, гг		70,4±3,8 (69 [68-73])
Пол	Мужчины, n (%)	88 (97,8%)
	Женщины, n (%)	2 (2,2%)
ИКЧ, n (%)		46,1±18,9 (40 [30-50])
Активные курильщики		21 (23,3%)
Степень тяжести ХОБЛ	2ст., n (%)	16 (17,8%)
	3ст., n (%)	42 (46,6%)
	4ст., n (%)	32 (35,6%)
Обострения ХОБЛ > 2 в течение года, n (%)		88 (97,8%)

Примечание: ИКЧ - индекс курящего человека

Средний возраст больных ХОБЛ составил 70,4±3,8 (69 [68-73]) лет. В большинстве случаев среди госпитализированных преобладала ХОБЛ средне-тяжелого и тяжелого течения с частыми обострениями в течение 1 года. Количество сопутствующих ХОБЛ заболеваний варьировало от 2 до 10, среди которых преобладала хроническая патология сердечно-сосудистой системы. Индекс коморбидности в исследуемой группе был достаточно высоким и составил 5,8±1,6 баллов. Расчетное значение данного индекса имеет прогностическое значение и означает, что вероятность потенциальной

выживаемости этой категории больных в 10-летней перспективе не превышает 21%. Следует отметить, что для полноценной оценки влияния ХОБЛ на организм больного тест САТ и расчеты тяжести основного заболевания и коморбидности (индексы ADO и Charlson) представлены в величинах $M \pm SD$ (Me (Q25- Q75) и иллюстрированы в баллах.

Таблица 32 - Клинические данные больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией

Клинические данные		Показатели
Дыхательная недостаточность	1 ст., n (%)	42 (46,7%)
	2 ст., n (%)	43 (47,8%)
	3 ст., n (%)	3 (3,3%)
	4 ст., n (%)	2 (2,2%)
ХЛС, n (%)		48 (53,3%)
ХСН	1ст., n (%)	44 (48,9%)
	2ст., n (%)	46 (51,1%)
Индекс ADO, баллы		$5,9 \pm 1,1$ (6 [5-7])
САТ, баллы		$26,8 \pm 5,08$ (27 [24-29])
Индекс коморбидности, баллы		$5,8 \pm 1,6$ (5,5 [5-6])

Примечание: оценочный тест САТ, индексы ADO и Charlson представлены в баллах

В связи с высоким уровнем общей коморбидности у большинства больных выявлена полипрагмазия, исходно обрекающая их на высокий риск развития НПР. В результате анализа было установлено, что более 5 препаратов получали 85(94,4%) больных. При этом среднее количество препаратов составило $7,1 \pm 1,9$.

Данные о назначенной фармакотерапии госпитализированным больным с обострением ХОБЛ с сопутствующей АГ были проанализированы на соответствие с системой EURO FORTA и представлены в обработанном виде в таблице 33.

Таблица 33 - Структура и частота применения гипотензивных препаратов в соответствии с критериями EURO FORTA

Группа препаратов	Препарат	EURO FORTA, классы	Назначение препарата, (абс, %)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)	Эналаприл	A	4 (2,7%)
	Каптоприл	A	3 (2,1%)
	Лизиноприл	A	36 (24,7%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (БРА)	Лозартан	A	5 (3,4%)
Тиазидоподобные диуретики (ТД)	Индапамид	A	42 (28,8%)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДАК)	Амлодипин	A	19 (13,1%)
Петлевые диуретики	Фуросемид	B	5 (3,4%)
β -блокаторы (БАБ)	Бисопролол	C	5 (3,4%)
Антагонисты альдостерона (АА)	Спиронолактон	D	15 (10,3%)
Недигидропиридиновые антагонисты кальция (НАК)	Верапамил	D	12 (8,2%)

Доля пациентов получивших монотерапию составила 32 (35,6%) больных в общей группе с АГ. Важно отметить, что 12 (13,3%) не получали гипотензивной терапии, несмотря на ранее установленный диагноз. Вместе с тем, определяющим элементом оценки комплексной фармакотерапии выступил анализ самых различных комбинаций гипотензивных препаратов, получаемых больными. Количество больных, получающих комбинированную терапию, составило 46 человек (51,1%). При этом комбинацию из 2-х препаратов получали 73,9% больных, из 3-х - 17,4%, а из 4-х - 8,7%. Распределение гипотензивных препаратов в комбинациях и их соответствие классам EURO FORTA представлено в таблице 34. Обращает внимание востребованность иАПФ в парных и тройных комбинациях с диуретиками, антагонистами альдостерона и β -блокаторами. В комбинациях 4-х препаратов присутствие иАПФ составило 4,4%. Также следует отметить наличие β -блокаторов в парных и тройных сочетаниях с иАПФ, тиазидными диуретиками и дигидропиридиновыми антагонистами кальция.

Анализ соответствия системе EURO FORTA выявил 8 примеров назначения нереконмендованных препаратов из-за принадлежности к классу *D*.

Таблица 34 - Применение комплексной гипотензивной терапии в зависимости от частоты назначения и соответствия системе EURO FORTA

Комбинация препаратов		Количество больных	Классы EURO FORTA
Из 2-х препаратов	иАПФ + ТД	15 (32,6%)	<i>A+A</i>
	НАК + ТД	4 (8,7%)	<i>D+A</i>
	иАПФ + ДАК	3 (6,5%)	<i>A+A</i>
	иАПФ + АА	5 (10,7%)	<i>A+D</i>
	БРА + АА	1 (2,2%)	<i>A+D</i>
	БРА + НАК	1 (2,2%)	<i>A+D</i>
	БАБ + иАПФ	2 (4,4%)	<i>C+A</i>
	БАБ + ТД	2 (4,4%)	<i>C+A</i>
из 3-х препаратов	АА + ДАК + иАПФ	3 (6,5%)	<i>D+A+A</i>
	АА + БАБ+ БРА	1 (2,2%)	<i>D+C+A</i>
	ТД + БАБ + иАПФ	4 (8,7%)	<i>A+C+A</i>
из 4-х препаратов	ТД + АА + ДАК + БРА	2 (4,4%)	<i>A+D+A+A</i>
	АА + ДАК + БАБ + иАПФ	2 (4,4%)	<i>D+A+C+A</i>

В заключение вышеизложенного исследования следует отметить, что полипрагмазия у пожилых больных имеет сопряженность с высоким риском развития НПР, гериатрических и соматических синдромов. Выполненный анализ показал актуальную особенность назначения ЛП в пожилом возрасте в условиях неизбежной коморбидности, когда вред препарата может значительно превышать пользу. Аналитическое сравнение данных, полученных от двух инструментов оценки назначаемой фармакотерапии EURO FORTA и STOPP/START, позволяет сделать вывод о необходимости их совместного использования в широкой клинической практике для максимального обеспечения безопасности лечения пожилых больных.

Таким образом, анализ назначения и безопасности гипотензивной терапии АГ у пожилых больных ХОБЛ уточняет роль STOPP-критериев для потенциально небезопасных лекарственных препаратов. В свою очередь соответствующие

START-критерии определяют возможности безопасного назначения препаратов. Общеизвестно, что НПР усугубляют течение заболеваний, а также повышают риск инвалидизации и смертности у пожилых людей. Отсюда следует, что в решение проблемы должна вносить вклад оптимизация фармакотерапии АГ у пожилых больных ХОБЛ с помощью широкой интеграции в реальную клиническую практику критериев лекарственной безопасности.

ГЛАВА 7. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХОБЛ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

7.1. Оценка ассортимента бронхолитических и противовоспалительных препаратов, зарегистрированных в РФ

Этот сегмент исследования представлен аналитикой наличия на отечественном рынке бронхолитических и противовоспалительных препаратов, зарегистрированных в РФ и соотношение их референтных и взаимозаменяемых форм используемых в терапии ХОБЛ. Основным условием включения ЛП в исследование было наличие этого ЛП в ГРЛС (дата обращения 25.02.2020), а также его соответствие Российским клиническим рекомендациям 2018 года и протоколу GOLD от 2020 года. Результаты исследования представлены в виде таблиц, с распределением ЛП в соответствии с их групповой принадлежностью и биоэквивалентностью.

В-адреномиметики. Пациентам с ХОБЛ для купирования обструкции, уменьшения выраженности одышки и повышения толерантности к физическим нагрузкам, в качестве поддерживающей терапии назначаются короткодействующие β 2-адреномиметики.

На российском фармацевтическом рынке присутствуют два препарата из класса КДБА: **Сальбутамол** и **Фенотерол**. Референтный (оригинальный) препарат Сальбутамола – «Вентолин», может использоваться как в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), так и раствора для ингаляций («Вентолин Небулы») и не является взаимозаменяемым. В виде ДАИ помимо референтного в ГРЛС представлены 12 препаратов («Сальбутамол Фармстандарт ВЧ»; «Сальбутамол Фармстандарт»; «Вертосорт»; «Сальбутамол АВ»; «Сальбутамол»; «Сальбутамол-МХФП»; «Сальбутамол-Тева»; «Сальбутамол» - произв. ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»; «Сальбутамол» - произв. АО «Биннофарм»; «Сальбутамол» - произв. ЗАО «Алтайвитамины»;

«Асталин®»), в том числе в виде аэрозоля, активируемого вдохом - «Саламол Эко Легкое Дыхание»). Кроме «Вентолин Небулы» 3 воспроизведенных препарата могут использоваться в виде раствора для ингаляций («Новатрон», «Саламол Стери-Неб», «Сальбутамол-натив»). **Сальбутамол** в виде таблеток пролонгированного действия зарегистрирован под торговым названием «Сальбутабс». Также зарегистрированы формы выпуска Сальбутамола в виде капсул для ингаляций («Цибутол циклокапс») и порошка для ингаляций («Сальгим®»). В перечне ГРЛС в разделе взаимозаменяемость отмечено, что все формы сальбутамола не подлежат определению взаимозаменяемости, так как ее невозможно определить в связи с тем, что эти ЛП разрешены к использованию в Российской Федерации более 20 лет и отсутствуют исследования по определению их биоэквивалентности.

Второй короткодействующий бронхолитик **Фенотерол** представлен референтным (оригинальным) препаратом «Беротек» в двух формах выпуска: раствор для ингаляций и ДАИ. Данный препарат не является взаимозаменяемым. В РФ зарегистрированы три воспроизведенных препарата Фенотерола: «Фенотэйр®», «Фенотерол-аэронатив» в форме ДАИ и «Фенотерол-натив» в форме раствора для ингаляций. Так же как и препараты Сальбутамола, все препараты Фенотерола не подлежат определению взаимозаменяемости (таблица 35).

Для достижения основной цели фармакотерапии ХОБЛ – продолжительного улучшения бронхиальной проходимости, повышения толерантности к физическим нагрузкам, а также уменьшения одышки, гипервентиляции легких и снижения потребности в применении КДБА - применяются ДДБА. В сложившейся клинической практике, более 20 лет назначаются Формотерол и Салметерол. Они обладают сопоставимой терапевтической эффективностью, увеличивают регресс одышки и способствуют возрастанию ОФВ1. При лечении ХОБЛ, в отличие от БА, ДДБА могут применяться в виде монотерапии. [5, 6].

Преимущества Формотерола заключается в том, что он одновременно сочетает свойства пролонгированных и короткодействующих бронходилататоров

[7]. Референтным препаратом Формотерола в виде капсул для ингаляций с помощью порошкового ингалятора (ПИ) аэролайзер является «Форадил». В ГРЛС зарегистрированы соответствующие взаимозаменяемые ЛП Форадил с эквивалентной лекарственной формой (ЛФ) и дозировкой: «Формотерол Натив», «Формотерол Изихейлер» и «Формотерол». Формотерол с формой ДПИ (в виде порошкового ингалятора Турбухалер) представлен референтным препаратом Оксис® Турбухалер®, который не имеет дженериков. Кроме того, на российском фармацевтическом рынке имеется Формотерол как в виде оригинального препарата «Атимос», так и воспроизведенного - «Астманон®» в форме ДАИ. Данные препараты не являются взаимозаменяемыми (таблица 35).

Салметерол в ГРЛС представлен только в комбинации с иГКС Флутиказоном.

В настоящее время класс ДДБА пополнился новыми представителями: Вилантеролом, Индакатеролом и Олодатеролом, которые эффективно используются в комбинации с ДДАХ и иГКС. Отличительной особенностью данных ЛП является быстрота достижения эффекта с последующим длительным сохранением действия в течение 24 часов, что позволяет использовать их не чаще одного раза в сутки. Вилантерол, представлен в ГРЛС в комбинации с Флутиказона фууроатом под торговым наименованием «Релвар Эллипта», с Умеклидиния бромидом – «Аноро Эллипта», а также в тройной комбинации с Умеклидиния бромидом и Флутиказона фууроатом, как «Треледжи Эллипта». Референтным (оригинальным) и единственным на российском фармацевтическом рынке препаратом, содержащим Индакатерол, как монопрепарат, является Онбрез® Бризхайлер® в форме капсульного порошкового ингалятора. Важно отметить, что средство доставки бризхалер позволяет достичь высокого инспираторного потока за счет более низкого сопротивления, а также средства молекулы Индакатерола к липидным структурам клетки, где расположены бета-2 рецепторы, что позволяет использовать данный препарат в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ II-IV стадии [8]. Олодатерол зарегистрирован под торговым наименованием «Стриверди® Респимат» с формой выпуска раствор

для ингаляций дозированных. В качестве монопрепарата он используется редко, преимущественно применяется в комбинации с ДДАХ. В перечень ЖНВЛП из КДБА входят Сальбутамол из ДДБА – Формотерол и Индакатерол (таблица 35).

Таблица 35 - β_2 -адреномиметики. Референтные и взаимозаменяемые препараты.

Фармакологический класс	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимозаменяемые препараты	Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП
КДБА	Сальбутамол	«Вентолин» произв. АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100мкг/доза	нет	да
		«Вентолин® Небулы» произв. АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (реф.)	Раствор для ингаляций 1 мг/мл	нет	да
		«Сальбутабс» произв. ООО «Натива» (реф.)	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 7,23 мг	нет	да
	Фенотерол	«Беротек®Н» произв. Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза	нет	нет
		«Беротек®» произв. Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ (реф.)	Раствор для ингаляций 1 мг/мл	нет	нет

ДДБА	Формотерол	«Атимос» произв. Къези Фармацевтичи С.п.А. (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 12 мкг/доза	нет	да
		«Форадил» произв. Новартис Фарма АГ (реф.)	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг	«Формотерол Натив» «Формотерол Изихейлер» «Формотерол» произв. «ПСК Фарма»	да
		«Окисис®Турбухалер®» произв. АстраЗенека АБ (реф.)	Порошок для ингаляций дозированный 4,5 мкг/доза, 9 мкг/доза	нет	нет
		«Формотерол Натив» произв. Фармстандарт-Лексредства	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг/доза	«Форадил»	да
		«Формотерол Изихейлер» произв. Орион Корпорейшн	Порошок для ингаляций дозированный 12 мкг/доза	«Форадил»	да
		«Формотерол» произв. «ПСК Фарма»	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг/доза	«Форадил»	да
		Индакатерол	«Онбрез®Бризхалер®» произв. Новартис Фарма АГ (реф.)	Капсулы с порошком для ингаляций 150 мкг, 300 мкг	нет
	Олодатерол	Стриверди® Респимат® произв. Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ	раствор для ингаляций дозированный 2.5 мкг/доза	нет	нет

Антихолинергические препараты. Клинический эффект антихолинергических препаратов выражается в блокировании мускариновых рецепторов, противодействии сокращению гладкой мускулатуры бронхов, вызванной ацетилхолином (АХ), а также в подавлении активности блуждающего нерва, тонус которого у больных ХОБЛ повышен. Они представлены двумя подгруппами препаратов: КДАХ и ДДАХ [3].

К КДАХ относится **Ипратропия бромид**, который в ГРЛС представлен оригинальным препаратом Атровент® с двумя формами выпуска: раствор для ингаляций и ДАИ. Воспроизведенными препаратами являются «Ипратропиум Стери-Неб» в форме раствора для ингаляций и «Ипратропиум-натив» с возможностью применения как в виде ДАИ, так и для ингаляций через небулайзер. Взаимозаменяемость этих препаратов не подлежит определению, так как данные ЛС, были разрешены для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет. В отечественной клинической практике применение ДДАХ началось с использования Тиотропия бромид в форме капсульного дозированного ингалятора типа хандихалер под оригинальным брендом «Спирива®». Соответствующим взаимозаменяемым ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой является «Тиотропиум натив». В настоящее время Тиотропия бромид также используется в форме раствора для ингаляции («Спирива® Респимат®»). Благодаря жидкостному ингалятору Респимат® медленно выделяющийся аэрозоль в процессе ингаляции не вызывает проблем с координацией вдоха и создает незначительные инспираторные потери препарата. Это позволяет снизить эффективную дозу препаратов и обеспечить высокую безопасность терапии у больных ХОБЛ. Спирива®Респимат® аналогов не имеет [9].

В настоящее время список ДДАХ расширился за счет внедрения новых пролонгированных антихолинергических препаратов - Аклидиния бромида, Гликопиррония бромида, Умеклидиния бромида. Препараты этого класса имеют различную продолжительность действия, если у Аклидиния она составляет 12 часов, то у Гликопиррония, Тиотропия, Умеклидиния увеличивается до 24 часов.

Референтными монопрепаратами Аклидиния бромида, Гликопиррония бромида и Умеклидиния бромида являются «Бретарис®Дженуэйр®», «Сибри®Бризхалер®» и «Инкруз Эллипта®», соответственно. Все эти препараты за счет усовершенствованных средств доставки (Дженуэйр, Бризхалер, Эллипта) увеличивают уровень легочной депозиции по сравнению со своими предшественниками [9] (таблица 36).

Таблица 36 - М-холинолитики. Референтные и взаимозаменяемые препараты.

Фармакологический класс	Препарат	Торговое наименование референтного препарата, производитель	Лекарственная форма, дозировка	Взаимозаменяемые препараты	ЖНЛВП
КДАХ	Ипратропия бромид	«Атровент®» произв. Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ (реф.)	Раствор для ингаляций 0,25 мг/мл	нет	да
		«Атровент®Н» произв. Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 20 мкг/доза	нет	да
ДДАХ	Аклидиния бромид	«Бретарис®Дженуэйр®» произв. АстраЗенека ЮК Лимитед (реф.)	Порошок для ингаляций дозированный 322 мкг/доза	нет	нет
	Гликопиррония бромид	«Сибри®Бризхалер®» произв. Новартис Фарма АГ (реф.)	Капсулы с порошком для ингаляций 50 мкг	нет	да
	Умеклидиния бромид	«Инкруз Эллипта®» произв. АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» (реф.)	Порошок для ингаляций дозированный	нет	нет
	Тиотропия бромид	«Спирива®Респимат®» произв. Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ (реф.)	Раствор для ингаляций 2,5 мкг/доза	Нет	да
«Спирива®» произв. Берингер Ингельхайм		Капсулы с порошком для	«Тиотропиум-натив»	да	

		Интернешил ГмбХ (реф.)	ингаляций 18 мкг		
		«Тиотропиум- натив» произв. ООО «Натива»	Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг	«Спирива®»	да

Фиксированные комбинации КДАХ/КДБА, ДДАХ /ДДБА. С целью достижения более стабильной бронходилатации и облегчения симптомов обструкции рекомендуется использовать комбинации бронходилататоров с разными механизмами действия [3]. Существуют фиксированные комбинации КДБА с КДАХ. Такое сочетание способствует содружественному эффекту расслабления гладкой мускулатуры бронхов, посредством стимуляции β_2 -адренорецепторов бронхов и предупреждению сокращению гладкой мускулатуры, посредством блокады М-холинорецепторов, что в итоге повышает бронхорасширяющий эффект. КДБА Сальбутамол и КДАХ Ипратропия бромид сочетает в себе референтный препарат «Ипрамол Стери-Неб» в форме раствора для ингаляций. Воспроизведенные препараты с таким составом отсутствуют. Комбинация Фенотерола и Ипратропия бромид представлена под оригинальными торговыми брендами «Беродуал® Н» и «Беродуал®». «Беродуал® Н» выпускается в форме ДАИ. Аналогичную форму выпуска и дозировку имеют воспроизведенные препараты: «Инспиракс®», «Фенипра», «Ипратерол-аэронатив», «Астмасол® нео». «Беродуал®» в форме раствора для ингаляций имеет воспроизведенные препараты: «Инспиракс®», «Астмасол®-СОЛОфарм», «Ипратерол-натив». Однако все вышеописанные комбинации определению взаимозаменяемости не подлежат.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями в терапии ХОБЛ предложено использовать следующие фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА: с продолжительностью действия до 24 ч.: Гликопиррония бромид/Индакатерол («Ультибро®Бризхалер®»), Тиотропий/Олодатерол («Спиолто®Респимат®»), Умеклидиния бромид/Вилантерол («Аноро Эллипта»); а также с продолжительностью действия 12 ч.: Аклидиния бромид/Формотерол

(«Дуаклир Джелуэйр»). В GOLD помимо этих комбинаций рекомендуют применять сочетание Гликопиррония бромида с Формотеролом под торговым наименованием «Бевеспи Аэросфера» в форме ДАИ, которое зарегистрировано в РФ 04.02.2020 года. Длительность действия «Бевеспи Аэросфера» составляет 12 часов. В перечень ЖНВЛП из КДАХ/КДБА входят «Беродуал®» и «Беродуал®Н», из ДДАХ/ДДБА – «Ультибро®Бризхалер®», «Спиолто®Респимат®» и «Аноро Эллипта» (таблица 37).

Таблица 37 - Фиксированные комбинации КДАХ/КДБА, ДДАХ/ДДБА. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты

Фармакологический класс	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимозаменяемые препараты	ЖНЛВП
Фиксированные комбинации КДАХ/КДБА	Ипратропия бромид+Фенотерол	«Беродуал®» произв. Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ (реф.)	Раствор для ингаляций 0,25+0,5 мг/мл	нет	да
		«Беродуал®Н» произв. Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 20 мкг +50 мкг/доза	нет	да
	Ипратропия бромид+Сальбутамол	«Ипрамол Стери-Неб» произв. Айвэкс Фармасьютикал Юкей (реф.)	Раствор для ингаляций 0,2 мг +1 мг/мл	нет	нет
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА А	Гликопиррония бромид/Индакатерол	«Ультибро®Бризхалер®» произв. Новартис Фарма АГ (реф.)	Капсулы с порошком для ингаляций 50 мкг+110 мкг	нет	да
	Тиотропия бромид/Олодатерол	«Спиолто®Респимат®» произв. Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ (реф.)	Раствор для ингаляций дозированный 2,5мкг+2,5мкг /доза	нет	да
	Умеклидиния бромид/Вилантерол	«Аноро Эллипта» произв. АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (реф.)	Порошок для ингаляций дозированный 22мкг+55мкг/доза	нет	да
	Аклидиния бромид/Формотерол	«Дуаклир Джелуэйр»	Порошок для ингаляций	нет	нет

	мотерол	произв. АстраЗенека ЮК Лимитед (реф.)	дозированный 340мкг+11,8м кг/доза		
	Гликопиррон ия бромид /Формотерол	«Бевеспи Аэросфера» произв. АстраЗенека АБ (реф.)	аэрозоль для ингаляций дозированный 7,2мкг+5,0мкг /доза	нет	нет

Ингаляционные глюкокортикостероиды. ИГКС и комбинации иГКС/ДДБА уменьшают частоту обострений ХОБЛ и улучшают качество жизни пациентов.

Современные иГКС (Будесонид, Беклометазона дипропионат, Флутиказона пропионат, Мометазон, Циклесонид) отличаются по биодоступности и активности, обладают минимальным системным воздействием [18]. Золотым стандартом ингаляционной глюкокортикостероидной терапии является Беклометазона дипропионат. Ему соответствуют два референтных препарата «Кленил®» в форме ДАИ и «Кленил® УДВ» в форме суспензии для ингаляций. В ГРЛС представлено 7 воспроизведенных препаратов Беклометазона, выпускаемых в форме ДАИ: «Беклометазон» производства ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»; «Беклометазон» производства АО «Биннофарм»; «Беклометазон-аэронатив», «Беклозон Эко»; «Беклоспир®»; «Беклазон эко Легкое Дыхание», Беклометазон ДС, Беклат. Взаимозаменяемость данных препаратов не подлежит определению в связи с длительностью применения Беклометазона дипропионата в Российской Федерации более двадцати лет (<http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>).

Вторым часто используемым иГКС является Будесонид. В ГРЛС он представлен референтными препаратами «Пульмикорт®» в форме суспензий для ингаляций и «Пульмикорт® Турбухалер®». У Пульмикорта имеется 8 воспроизведенных его форм, однако, единственным взаимозаменяемым препаратом является «Буденит стери-неб». Кроме уже известного устройства доставки Будесонида через ДПИ - турбухалер, в последние годы препарат выпускается в усовершенствованных устройствах типа Новолайзер, Изихейлер («Новопульмон Е Новолайзер®», «Будесонид Изихейлер», соответственно) [19].

Мометазона фуроат зарегистрирован только под оригинальным брендом «Асманекс® Твистхейлер®» в форме порошка для ингаляций.

Референтным и единственным препаратом **Флутиказона** в форме ДАИ является «Фликсотид®». По рекомендациям GOLD для лечения больных ХОБЛ также можно использовать Циклесонид [4]. На российском фармацевтическом рынке он представлен, как препарат «Альвеско®» в виде ДАИ.

Таблица 38 - ИГКС. Референтные и взаимозаменяемые препараты

Фармакологический класс	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимозаменяемые препараты	ЖНЛВП
ИГКС	Беклометазон	«Кленил®» произв. Къези Фармацевтичи С.п.А. (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 50мкг/доза; 250 мкг/доза	нет	да
		«Кленил® УДВ» произв. Къези Фармацевтичи С.п.А. (реф.)	Суспензия для ингаляций 800 мкг/2мл	нет	да
	Будесонид	«Пульмикорт®» произв. АстраЗенека ЮК Лимитед (реф.)	Суспензия для ингаляций дозирования 0,25мг/мл; 0,5 мг/мл	«Буденит стеринеб»	да
		«Пульмикорт® Турбухалер®» произв. АстраЗенека ЮК Лимитед (реф.)	Порошок для ингаляций дозированный 100мкг/доза; 200мкг/доза	нет	да
		«Буденит стеринеб» произв. Айвэкс Фармасьютикал Юкей	Суспензия для ингаляций дозированная 0,5 мг/мл 0,25 мг/мл	«Пульмикорт®»	да
	Мометазон	«Асманекс® Твистхейлер®» произв. Шеринг-Плау Лабо Н.В. (реф.)	Порошок для ингаляций дозированный 200мкг/доза; 400мкг/доза	нет	да
	Циклесонид	«Альвеско®» произв. АстраЗенека АБ (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 40мкг/доза; 80мкг/доза; 160мкг/доза	нет	нет
	Флутика	«Фликсотид®»	Аэрозоль для	нет	нет

	зон	произв. АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» (реф.)	ингаляций дозированный 50мкг/доза; 125мкг/доза; 250мкг/доза		
--	-----	--	---	--	--

В перечне ЖНВЛП присутствует 5 торговых наименований Пульмикорта: «Кленил®», «Кленил® УДВ», «Пульмикорт®», «Пульмикорт®Турбухалер®», «Асманекс®Твистхейлер®» (таблица 38).

Фиксированные комбинации иГКС/КДБА, иГКС/ДДБА. В России комбинация КДБА Сальбутамола с ИГКС Беклометазоном в форме ДАИ представлена оригинальным препаратом «СабаКомб®». Эта комбинация рекомендуется к использованию для купирования симптомов и поддерживающей терапии бронхиальной астмы (БА) у взрослых пациентов с легким течением БА [20; 21].

В настоящее время существуют различные фиксированные комбинации иГКС/ДДБА: Беклометазон/Формотерол, Флутиказон/Салметерол, Будесонид/Формотерол, Флутиказона фуроат/Вилантерол, Мометазон/Формотерол.

Симбикорт® Турбухалер® — это референтный препарат, который сочетает в себе Будесонид и Формотерол, выпускающиеся в виде порошка для ингаляций. Соответствующим взаимозаменяемым препаратом является «Формисонид®Натив». «ДуоРесп Спиромакс» хотя и имеет аналогичную форму выпуска и дозировку, не является взаимозаменяемым с референтным ЛП из-за отличия способа введения и применения. С 2019 года на российском рынке появилась комбинация Будесонида и Формотерола под брендом «Симбикорт® Рапихалер», которую можно использовать в форме ДАИ. Референтным препаратом, также содержащим данную комбинацию, но в виде набора капсул с порошком для ингаляций через Аэролайзер, является Форадил Комби производства Новartis Фарма АГ. Взаимозаменяемым препаратом является Респифорб® Комби. Комбинированный препарат, содержащий также форметерол, но в комбинации с другим иГКС - Беклометазоном присутствует на

фармацевтическом рынке под оригинальным торговым наименованием «Фостер» в форме ДАИ.

Референтными препаратами, содержащими комбинацию Салметерола и Флутиказона являются «Серетид» в форме ДАИ и «Серетид мультидиск» в виде ДПИ. Фиксированная комбинация Флутиказон/Салметерол имеет самое большое число воспроизведенных форм. «Серетиду мультидиск» соответствуют пять взаимозаменяемых ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой: «Салтиказон-натив», «Серофло Мультихалер», «Тевакомб мультихалер», «Респисальф®» (капсулы с порошком для ингаляций), «Серофло». «Салтиказон натив» имеет инновационную форму доставки лекарственного вещества – Инхалер, которая позволяет реализовать основную задачу устройства доставки - гарантировать полноту доставляемой дозы и обеспечивать контроль над ее приёмом [22]. Воспроизведенный препарат «Эрфлюсал®» в ЛФ ДПИ не является взаимозаменяемым, так как способ введения и применения не идентичен таковому референтного ЛП «Серетид мультидиск». Серетид® имеет два взаимозаменяемых ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой – «Салмекорт» и «Салтиказон®-азронатив». В связи с отличным от референтного препарата способа введения и применения «Респисальф Эйр» с формой выпуска ДАИ не является взаимозаменяемым. «Серофло инхалер» также нельзя отнести к взаимозаменяемым по причине содержания веществ в отличие от референтного ЛП, которые могут приводить к риску возникновения серьезных нежелательных реакций у указанных отдельных групп. Комбинация Флутиказона фууроата и Вилантерола зарегистрирована под торговым наименованием «Релвар Эллипта» в форме порошка для ингаляций. Особенностью этого препарата является то, что он наряду с длительно действующим Вилантеролом сочетает в себе единственный иГКС Флутиказона фууроат с 24-часовым периодом действия. В GOLD в отличие от ФКР имеется комбинация **Мометазона фууроата** с Формотеролом под торговым наименованием – «Зенхейл®» в форме ДАИ [3; 4].

Трехкомпонентный препарат «Треледжи Эллипта», зарегистрированный в РФ, состоящий из Вилантерола, Умеклидиния бромиды и Флутиказона фууроата,

применяется один раз в сутки с помощью порошкового ингалятора Эллипта. Проведение тройной терапии с помощью одного ингалятора позволит сделать лечение более комфортным для пациента и увеличить его комплаенс. В перечне ЖНВЛП фиксированные комбинации иГКС/ДДБА представлены препаратами «Фостер®», «Симбикорт® Турбухалер», «Форадил комби», «Серетид Мультидиск®», «Серетид®», «Зенхейл®», «Релвар Эллипта» (таблица 39).

Таблица 39 - Фиксированные комбинации иГКС/КДБА, иГКС/ДДБА. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препара

Фармакологический класс	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимозаменяемые препараты	ЖНЛ ВП
Фиксированные комбинации иГКС/КДБА	Беклометазон+Сальбутамол	«СабаКомб®» произв. ООО «Къези Фармасьютикалс» (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 250мкг/доза+100мкг/доза	нет	нет
Фиксированные комбинации иГКС/ДДБА	Беклометазон/Формотерол	«Фостер» произв. Къези Фармацевтичи С.п.А. (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100мкг+6мкг/доза	нет	да
	Будесонид/Формотерол	«Симбикорт®Турбухалер®» произв. АстраЗенека АБ (реф.)	Порошок для ингаляций дозированный 80/4,5мкг/доза; 160/4,5мкг/доза	«Формисонид®-натив»	да
		«Симбикорт®Рапихалер®» произв. АстраЗенека АБ (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 80мкг+4,5мкг/доза; 160мкг+4,5мкг/доза	нет	нет
		«Форадил Комби» произв. Новартис Фарма АГ (реф.)	Капсулы с порошком для ингаляций 200/12 мкг/доза 400/12 мкг/доза	«Респифорб® Комби»	да
		«Формисонид®-натив»	Порошок для ингаляций дозированный 320/9 мкг/доза 80/4.5 мкг/доза	«Симбикорт® Турбухалер®»	да

		«СеретидМультидиск®» произв. ЗАО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (реф.)	Порошок для ингаляций дозированный 50мкг+100мкг/доза; 50мкг+250мкг/доза; 50мкг+500мкг/доза	«Салтиказон®-натив» «СЕРОФЛОМУЛЬТИХАЛЕР» «Тевакомб Мультихалер» «Респисальф®» «СЕРОФЛО»	да
		«Салтиказон®-натив» произв. ООО «Натива»	Порошок для ингаляций дозированный 50мкг+100/250/500 мкг/доза	«СеретидМультидиск®»	да
		«СЕРОФЛОМУЛЬТИХАЛЕР» произв. Ципла Лтд	Порошок для ингаляций дозированный 50мкг+100/250/500 мкг/доза	«СеретидМультидиск®»	да
		«Тевакомб Мультихалер» произв. Ципла Лтд	Порошок для ингаляций дозированный 50мкг+100/250/500 мкг/доза	«СеретидМультидиск®»	да
	Флутиказон/ Сальметерол	«Респисальф®» произв. «ПСК Фарма»	капсулы с порошком для ингаляций 50мкг+100/250/500 мкг/доза	«СеретидМультидиск®»	да
		«СЕРОФЛО» произв. Ципла Лтд	капсулы с порошком для ингаляций 50мкг+100/250/500 мкг/доза	«СеретидМультидиск®»	да
		«Серетид®» произв. ЗАО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 25мкг+50/125/250 мкг/доза	«Сальмекорт» «Салтиказон®-аэронатив»	да
		«Сальмекорт» произв. Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед	Аэрозоль для ингаляций дозированный 25мкг+50/125/250 мкг/доза	«Серетид®»	да
		«Салтиказон®-аэронатив» произв. ООО	Аэрозоль для ингаляций дозированный 25мкг+50/125/250 мкг/доза	«Серетид®»	да

		«Натива»			
	Мометазон+ Формотерол	«Зенхейл®» произв. ООО «МСД Фармасьютс калс» (реф.)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 50/100/200мкг+5мк г/доза	нет	да
	Флутиказон а фууроат/Вила нтерол	Релвар Эллипта произв. АО "ГлаксоСми тКляйн Трейдинг" (реф.)	порошок для ингаляций дозированный 22мкг+92/184мкг/д оза	нет	да
Фиксированны е комбинации иГКС/ДДБА/Д ДАХ	Флутиказон а фууроат /Вилантерол /Умеклидин ия бромид	Треледжи Эллипта произв. АО "ГлаксоСми тКляйн Трейдинг" (реф.)	порошок для ингаляций дозированный 22мкг+55мкг+92мк г/доза	нет	нет

Таким образом, проведенный анализ ассортимента бронхолитических и противовоспалительных ЛС доступных в РФ показывает удовлетворительную степень наличия этих препаратов. Достаточный уровень разнообразия бронхолитических и противовоспалительных ЛС на рынке позволяет рационально и эффективно формировать индивидуализированное фармакотерапевтическое сопровождение пациентов с ХОБЛ, особенно в аспекте применения двойных и тройных фиксированных комбинаций у тяжелых больных, способное в долгосрочной перспективе обеспечить снижение нагрузки ХОБЛ на национальную систему здравоохранения.

7.2. Анализ доступности ингаляционных лекарственных препаратов, применяемых в лечении ХОБЛ

В данном этапе исследования была проведена оценка ценовой, экономической и физической доступности ЛП для больных ХОБЛ в Астраханской области. Одной из ключевых особенностей в практике отечественного здравоохранения, связанной с ХОБЛ, выступает высокая доля экономической

нагрузки на пациентов в связи с необходимостью приобретать нужные ЛП за свой счет. Учитывая особенности экономического благосостояния граждан в большинстве регионов РФ, ряд современных исследований демонстрирует недостаточные показатели доступности критически важных ЛП необходимых в эффективной фармакотерапии ХОБЛ для большинства населения, что закономерно приводит к низкой степени приверженности к лечению ХОБЛ у пациентов в амбулаторных условиях. В связи с этим был проведен фармакоэкономический анализ доступности различных фармакологических классов ЛП на основании сведений по наличию исследуемых препаратов в 357 аптеках г. Астрахани.

Проведенный анализ обрисовал конкретную картину физической доступности бронхолитических и противовоспалительных препаратов для пациентов с ХОБЛ в аптеках г. Астрахани (таблица 40).

Таблица 40 - Физическая доступность

МНН	Форма выпуска	Доступность %		P-value
		Оригинальн ые ЛП	Воспроизведе нные ЛП с минимальной ценой	
>80% (высокая)				
Сальбутамол	аэроз. д/ингал. доз. 100мкг/доза 200доз	9,8 %	96,4%	<0,001*
	р-р д/ингал. 1мг/мл 2,5мл №10	-	8,4%	
	50-80% (достаточно высокая)			
Будесонид	сусп. д/ингал. доз. 0,5мг/мл 2мл №20	74,8%	28%	<0,001*
	пор. д/ингал. доз. 0,2мг/доза 100доз	4,8%	-	
Ипратропия бромид+Фенотерол	р-р д/ингал. 0,25мг+0,5мг/мл 20мл	63,6%	47,6%	0,002*
	аэроз. д/ингал. доз. 20мкг+50мкг/доза 200доз 10мл	55,2%	46,2%	0,021*
Фенотерол	аэроз. д/ингал. доз. 100мкг/доза 200доз 10мл	51%	-	
	раствор для ингаляций 1мг/мл флакон 20мл	-	7%	
30-49% (низкая)				
Беклометазон	аэроз. д/ингал. доз. 250мкг/доза 200доз	40,6%	18,8%	<0,001*

Будесонид/Формотерол	пор. д/ингал. доз.+ингалятор 160мкг+4,5мкг/доза 120доз	32,8%	10,9%	<0,001*
	капс с пор. д/ингал набор 400мкг+12мкг 120 доз	-	11,2%	
	аэроз. д/ингал. доз. 160мкг+4,5мкг/доза 120доз	6,7%	-	
< 30% (очень низкая)				
Беклометазон/Формотерол	аэроз. д/ингал. доз. 100мкг+6мкг 120доз	19,6%	-	
Ипратропия бромид	р-р д/ингал. 0,25мг/мл 20мл	16%	-	
	аэроз. д/ингал. доз. 20мкг/доза 200доз 10мл	9%	-	
Флутиказон/Сальметерол	аэроз. д/ингал. доз. 25мкг+250мкг/доза 120доз	14,3%	0,3%	<0,001*
	пор. д/ингал. доз. 50мкг+250мкг 60доз	4,2%	0,3%	<0,001*
Тиотропия бромид	р-р д/ингал. картридж 2,5мкг/доза 60доз 4мл	17%	-	
Тиотропия бромид/Олодатерол	р-р д/ингал. доз. 2,5мкг+2,5мкг/доза 4мл	12%	-	
Умеклидиния бромид/Вилантерол	порошок для ингаляций 22 + 55 мкг/доза 30 шт.	0,8%	-	
Гликопиррония бромид/Индакатерол	капс д/ингал с устройством бризхалер 50мкг+110мкг №30	3,1%	-	
Флутиказона фураат /Вилантерол/Умеклидиния бромид	порошок для ингаляций дозированный 22 мкг+55 мкг+92 мкг/доза 30 доз	3,1%	-	
Флутиказона фураат/вилантерол	пор. д/ингал. доз. 22мкг+92 мкг/доза 30доз	1,7%	-	
Флутиказон	аэроз. д/ингал. доз. 250мкг/доза 60доз	0,8	-	
Аклидиния бромид/Формотерол	порошок для инг.дозир. 340мкг+11.8мкг/доза 60доз	0,3%	-	

Примечание. р* -уровень статистической значимости <0,05; МНН-международное непатентованное наименование; ЛП-лекарственный препарат

Таким образом изучение показателей физической доступности наглядно демонстрирует, что основная часть ЛП базисной терапии оказалась в группе очень низкой доступности (<30%). Все представители этой группы были оригинальными препаратами, кроме Флутиказона /Сальметерола, имеющего воспроизведенные ЛП в форме ДАИ и в дозированном порошковом ингаляторе (ДПИ) с низкой доступностью 0,3%. Наибольшую доступность в этой группе

имели Беклометазон/Формотерол, Флутиказон/Формотерол, Тиотропия бромид, составившие 19,6%, 14%, 17% соответственно и чаще применялись в практике регионального здравоохранения. Среди фиксированных комбинаций бронхолитиков преобладала доступность у Тиотропия бромида/Олодатерола (12%). У остальных препаратов этой группы был очень низкий показатель физической доступности. Обращает внимание статистически значимое преобладание физической доступности оригинальных препаратов, за исключением Сальбутамола ($p < 0,005$).

Анализ экономической доступности ЛП выявил более высокую экономическую доступность ($КЭД \leq 1$) КДБА и КДАХ по сравнению с препаратами базисной бронхолитической и противовоспалительной терапии (таблица 41).

Таблица 41 - Экономическая доступность

МНН	Форма выпуска	Коэффициент экономической доступности	
		Оригинальные ЛП	Воспроизведенные ЛП с минимальной ценой
Сальбутамол	аэроз. д/ингал. доз. 100мкг/доза 200доз	0,25	0,26
	р-р д/ингал. 1мг/мл 2,5мл №10	-	0,21
Будесонид	сусп. д/ингал. доз. 0,5мг/мл 2мл №20	1,89	1,59
	пор. д/ингал. доз. 0,2мг/доза 100доз	0,84	-
Ипратропия бромид+фенотерол	р-р д/ингал. 0,25мг+0,5мг/мл 20мл	0,94	0,82
	аэроз. д/ингал. доз. 20мкг+50мкг/доза 200доз 10мл	0,54	0,42
Фенотерол	аэроз. д/ингал. доз. 100мкг/доза 200доз 10мл	1,04	-
	раствор для ингаляций 1мг/мл флакон 20мл	-	0,57
Беклометазон	аэроз. д/ингал. доз. 250мкг/доза 200доз	0,84	0,88
Будесонид/Формотерол	пор. д/ингал. доз.+ингалятор 160мкг+4,5мкг/доза 120доз	3,75	3,36
	капс с пор. д/ингал набор	-	2,48

	400мкг+12мкг 120 доз		
	аэроз. д/ингал. доз. 160мкг+4,5мкг/доза 120доз	5,10	-
Беклометазон/Формотерол	аэроз. д/ингал. доз. 100мкг+6мкг 120доз	4,04	-
Ипратропия бромид	р-р д/ингал. 0,25мг/мл 20мл	0,44	-
	аэроз. д/ингал. доз. 20мкг/доза 200доз 10мл	0,55	-
Флутиказон/Сальметерол	аэроз. д/ингал. доз. 25мкг+250мкг/доза 120доз №1	3,94	2,39
	пор. д/ингал. доз. 50мкг+250мкг 60доз	5,51	2,98
Тиотропия бромид	р-р д/ингал. картридж 2,5мкг/доза 60доз 4мл	3,81	-
Тиотропия бромид/Олодатерол	р-р д/ингал. доз. 2,5мкг+2,5мкг/доза 4мл	5,31	-
Умеклидиния бромид/Вилантерол	порошок для ингаляций 22 + 55 мкг/доза 30 шт.	4,28	-
Гликопиррония бромид/Индакатерол	капс д/ингал с устройством бризхалер 50мкг+110мкг №30	5,37	-
Флутиказона фураат /Вилантерол/Умеклидиния бромид	порошок для ингаляций дозированный 22 мкг+55 мкг+92 мкг/доза 30 доз	8,53	-
Флутиказона фураат/Вилантерол	пор. д/ингал. доз. 22мкг+184мкг/доза 30доз	4,41	-
Акклидиния бромид/Формотерол	порошок для инг.дозир. 340мкг+11.8мкг/доза 60доз	5,07	-
Флутиказон	аэроз. д/ингал. доз. 250мкг/доза 60доз	3,63	-

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование; ЛП-лекарственный препарат.

Анализ экономической доступности ЛП выявил крайне низкий уровень доступности препаратов применяемых в организации базисной терапии ХОБЛ. В результате Тиотропия бромид (Спирива Респимат) и Тиатропия бромид / Олодатерол (Спиолто-Респимат) имели КЭД составивший 3,58 и 5,31 соответственно. Комбинации ДДАХ/ДДБА, представленные: Умеклидиния бромидом / Вилантеролом, Гликоперония бромидом / Индакатеролом, Флутиказона фураатом / Вилантеролом и Акклидиния бромидом / Форматеролом имели КЭД варьирующий от 4,28 до 5,37. Фиксированная комбинация Флутиказона фураата / Вилантерола / Умеклидиния бромида, применяемая в

качестве тройной формы базисной терапии у пациентов с ХОБЛ наиболее тяжелых стадий имела самый высокий КЭД, составивший 8,53.

Проведенный корреляционный анализ взаимосвязи между физической и экономической доступностью препаратов для базисной терапии ХОБЛ выявил относительно сильную корреляционную связь ($V=0,446$, $p<0,05$).

Анализ ценовой доступности ЛП, был проведен с использованием методики ВОЗ Health Action International, в соответствии с которой был определен коэффициент медианной цены (КМЦ), представляющий собой отношение между медианной ценой за единицу ЛП и международной эталонной ценой заданного ЛП.

Таким образом, КМЦ был определен только у четырех препаратов, имеющих международную референтную цену (МРЦ). У всех исследованных препаратов, региональные цены превышали референтные не более чем в 2,5 раза, за исключением Флутиказона/Сальметерола в оригинальной форме (таблица 42).

Таблица 42 - Ценовая доступность препаратов

МНН, лекарственная форма, дозировка	Коэффициент медианной цены	
	Оригинальные ЛП	Воспроизведенные ЛП с минимальной ценой
Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный 100мкг/доза 200доз	1,29	1,35
Беклометазон аэрозоль для ингаляций дозированный 250мкг/доза 200доз	1,70	1,66
Будесонид Турбухалер пор. д/ингал. доз. 0,2мг/доза 100доз	2,22	-
Флутиказон/Сальметерол аэроз. д/ингал. доз. 25мкг+250мкг/доза 120доз	4,18	2,53

Примечание. МНН - международное непатентованное наименование, ЛП- лекарственный препарат.

Для качественной оценки структуры лекарственных назначений в Астраханском регионе, был проведен анализ с применением методики DU90%. В результате наиболее приобретаемыми препаратами для бронхолитической и противовоспалительной терапии по результатам проведенного анализа DU 90% за все исследуемые годы были препараты из группы короткодействующих бронхолитиков (Сальбутамол, Фенотерол, Ипратропия бромид+Фенотерол) и

ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) (Будесонид, Беклометазон (в 2020 году)) (рисунок 7).

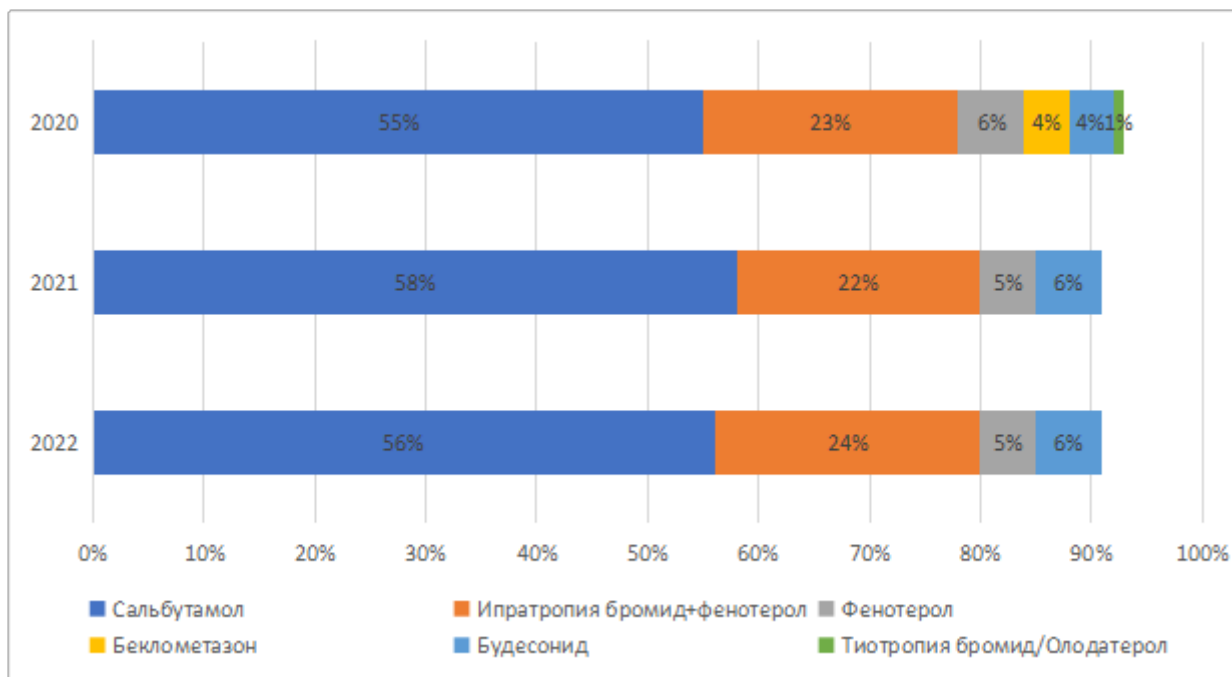


Рисунок 7 - Структура препаратов DU 90% по годам

Напротив, в сегмент DU10% вошли Беклометазон (2021, 2022 гг.), Будесонид/Формотерол, Ипратропия бромид, Тиотропия бромид, Беклометазон/Формотерол, Тиотропия бромид/Олодатерол, Формотерол, Флутиказон/Сальметерол, Флутиказона фуроат/Вилантерол, Флутиказон, Индакатерол, Беклометазон+Сальбутамол, Флутиказона фуроат /Вилантерол/Умеклидиния бромид, применяемые в базисной терапии ХОБЛ.

В результате проведенного исследования определяется весьма неблагоприятная картина доступности препаратов базисной терапии для пациентов с ХОБЛ в Астраханском регионе. Сохранение подобной тенденции в долгосрочном периоде будет гарантированно поддерживать на недостаточном уровне показатель приверженности пациентов к лечению ХОБЛ в амбулаторных условиях, что в свою очередь будеткратно увеличивать бремя экономической нагрузки на региональную экономику, в особенности на территориальные организации здравоохранения.

7.3. Оценка льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ

На завершающем этапе этой главы было проведено фармакоэпидемиологическое исследование обеспечения базисной терапией льготной категории пациентов с ХОБЛ в Астраханской области за период 2019 – 2021 гг. с использованием методологии АТС/ DDD и анализа ABC-VEN.

Анализ обслуженных рецептов льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ показал, небольшой рост числа пациентов, получающих льготные рецепты на базисную терапию ХОБЛ в исследуемый период. Тем не менее, с повышением количества рецептов отмечалось сокращение среднего числа рецептов на 1 пациента в год с 9,5 до 6,8 единиц. В связи с этим было отмечено уменьшение доли затрат на льготное обеспечение пациентов с ХОБЛ от общего количества расходов на все льготные препараты с 0,9% до 0,34% (таблица 43).

Таблица 43 - Обеспечение ЛС больных ХОБЛ на территории Астраханской области в динамике за период 2019–2021 гг.

Показатель	2019	2020	2021
Число пациентов, получающих льготное лекарственное обеспечение, чел.	42	45	139
Количество отпущенных рецептов, шт.	398	435	951
Среднее число рецептов на 1 человека в год	9,5	9,6	6,8
Средняя стоимость 1 льготного рецепта	1418,06	1850,59	1747,6
% затрат на обеспечение пациентов с ХОБЛ от общих затрат на льготное обеспечение	0,9%	1,1%	0,37%
Количество пациентов с ХОБЛ, находящихся на диспансерном наблюдении*, чел.	2880	3206	2896

* форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2019-2021 гг.

В результате суммарное количество DDD/1000 льготополучателей в день несмотря на незначительное повышение в 2020 году, заметно сократилось в 2021 году, что свидетельствует о снижении обеспечения препаратами для базисной терапии ХОБЛ за наблюдаемый период.

Для определения структуры преимущественно назначаемых препаратов был проведен DU 90% анализ (рисунок 8).

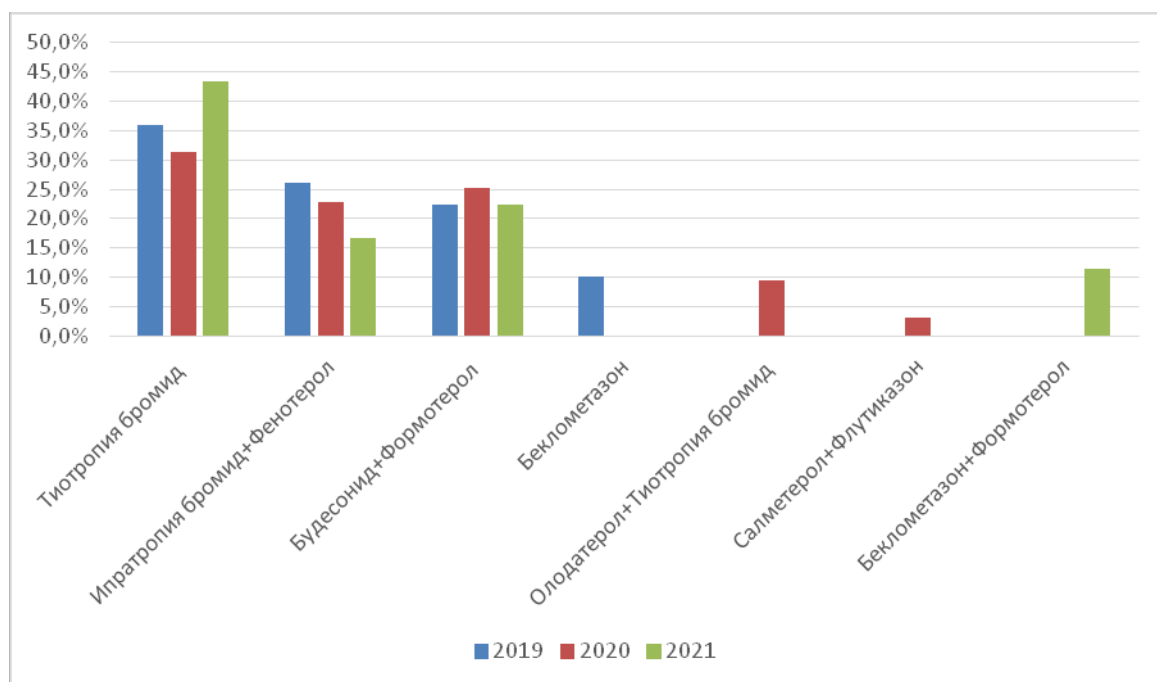


Рисунок 8 - Структура препаратов DU 90% по годам.

В группу, составляющую 90% всех потребляемых средств в 2019 году, вошли: Тиотропия бромид, Ипратропия бромид с Фенотеролом, Будесонид с Формотеролом и Беклометазон. Наибольший уровень потребления (35,8%) был зарегистрирован у Тиотропия бромид, относящегося к группе ДДАХ. Данный препарат был представлен в виде оригинального препарата Спирива в двух формах выпуска в виде капсул и раствора для ингаляций. ДДАХ получали 33(78,6%) человека, из них 26 (78,8%) - в комбинации с иГКС/ДДБА, а 7 (21,2%) в виде монотерапии. иГКС/ДДБА получали 32 (76,2%) пациента, из которых 26 (81,3%) в комбинации с Тиотропия бромидом (таблица 44, 45).

Таблица 44 - Структура проводимой фармакотерапии в динамике

Наименование	Количество человек n (%)		
	2019	2020	2021
иГКС+ДДБА	6 (14,3%)	8 (17,8%)	26 (18,7%)
иГКС+ДДБА+ДДАХ	26 (61,9 %)	21 (46,6%)	58 (41,7%)
ДДАХ	7 (16,7%)	5 (11,1%)	35 (25,2%)
ДДАХ+ДДБА	-	8 (17,8%)	8 (5,8%)
КДАХ+КДБА	31 (73,81%)	31 (68,91%)	73 (52,5%)

Из фиксированных комбинаций иГКС/ДДБА чаще всего использовался Будесонид/Формотерол (22,4%), реже - Беклометазон/Формотерол и

Сальметерол/Флутиказон с частотой потребления 2,3% и 2,1% соответственно. В сегменте МНН Будесонид/Формотерол преобладали (71%) оригинальные препараты с отличающимися лекарственными формами, такие, как Симбикорт Турбухалер и Форадил Комби. Беклометазон/Формотерол имел только оригинальное торговое наименование Фостер. Салметерол /Флутиказон был представлен воспроизведенными препаратами в виде порошка и аэрозоля для ингаляций (таблица 2). Среди короткодействующих бронхолитиков преобладал Ипратропия бромид в комбинации с Фенотеролом с долей потребления 26,1%. Его получали 31 человек (73,8 %). Данный препарат имел наибольший ассортимент в виде 10 воспроизведенных препаратов в растворе для ингаляций и в дозированном аэрозоле. Беклометазон получали 8 человек (19 %) с долей потребления 10,2%. В сегмент DU 10% вошли Сальбутамол, Формотерол, Будесонид, Беклометазон/Формотерол и Салметерол /Флутиказон (таблица 44, 45).

Таблица 45 - Структура потребления препаратов за 2019 год

Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	DDD/ 1000 льготополучателей в день	% от общей DDD
Тиотропия бромид	307	35,8%
Ипратропия бромид+Фенотерол	224	26,1%
Будесонид+Формотерол	192	22,4%
Беклометазон	87	10,2%
Беклометазон+Формотерол	20	2,3%
Салметерол+Флутиказон	18	2,1%
Сальбутамол	8	0,9%
Формотерол	1	0,1%
Будесонид	0,2	0,1%

В 2020 году лидирующие позиции сохранил Тиотропия бромид, но с незначительным снижением потребления, в связи закупкой комбинации Тиотропия с Олодатеролом. Начиная с 2020 года, Тиотропия бромид выписывался только в виде раствора для ингаляций (Спирива респимат). Его получали 26 (57,8%) человек, из них 21 (80,8%) в комбинации с иГКС/ДДБА. В отличие от 2019 года в этот сегмент не вошел Беклометазон, так как его доля снизилась с 10,2

до 3,1%, за счет уменьшения количества получающих его пациентов. Суммарное потребление иГКС+ДДБА составило 31,4 % преимущественно за счет Будесонида/Формотерола (25,2%), вошедшего в сегмент DU 90% (таблица 44, 46). Доля пациентов, получающих иГКС+ДДБА составила 29 (64,4 %). 72,4 % из них получали совместно с ДДАХ.

Таблица 46 - Структура потребления препаратов за 2020 год

Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	DDD/ 1000 льготополучателей в день	% от общей DDD
Тиотропия бромид	303	31,4%
Будесонид+Формотерол	243	25,2%
Ипратропия бромид+Фенотерол	221	22,9%
Олодатерол+Тиотропия бромид	91	9,5%
Салметерол+Флутиказон	31	3,2%
Беклометазон	30	3,1%
Беклометазон+Формотерол	29	3,0%
Сальбутамол	14	1,4%
Будесонид	3	0,3%

В 2021 году отмечается увеличение потребления Тиотропия бромида до 43,3%. Данный препарат стали получать 93 человека, из которых 58 (62,3%) в комбинации с иГКС, а 35 (37,6%) в виде монотерапии (таблица 44, 47).

Таблица 47 - Структура потребления препаратов за 2021 год

Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	DDD/ 1000 льготополучателей в день	% от общей DDD
Тиотропия бромид	276	43,3%
Будесонид+Формотерол	143	22,4%
Ипратропия бромид+Фенотерол	107	16,8%
Беклометазон+Формотерол	73	11,5%
Олодатерол+Тиотропия бромид	10	1,6%
беклометазон	7	1,1%
Салметерол+Флутиказон	7	1,1%
Формотерол	5	0,8%
будесонид	4	0,7%
Сальбутамол	4	0,6%

При этом Тиотропия бромид в комбинации с иГКС преимущественно получали, пациенты впервые ставшими льготниками в 2021 году. Кроме этого, отмечается снижение уровня потребления короткодействующих бронхолитиков с 26,2% до 16,8%. Также отмечалось увеличение использования фиксированных комбинаций иГКС+ДДБА с 22,4% до 33,9% в 2021 году. Эту группу препаратов получали 84 (60,4 %) пациентов, 58 (64,4 %) из них в комбинации с Тиотропия бромидом. Хотя наиболее часто получаемым препаратом в этой группе остался Будесонид+Формотерол, сегмент потребления комбинации Беклометазона и Формотерола также увеличился. В том числе был отмечен рост количества воспроизведенных препаратов по МНН Будесонид+Формотерол с 29% до 71,4 %. Такое изменение произошло в связи с закупкой Респифорб Комби вместо Форадил Комби. В сегмент DU 90% не вошел Тиотропия с Олодатеролом в связи со снижением количества его выписок в 2021 году.

Результаты проведенного ABC анализа показали, что большая часть расходов приходится на Тиотропия бромид, что соотносится с наибольшим уровнем потребления, выявленным в ходе изучения структуры потребления за 3-летний период. (Рисунок 9).

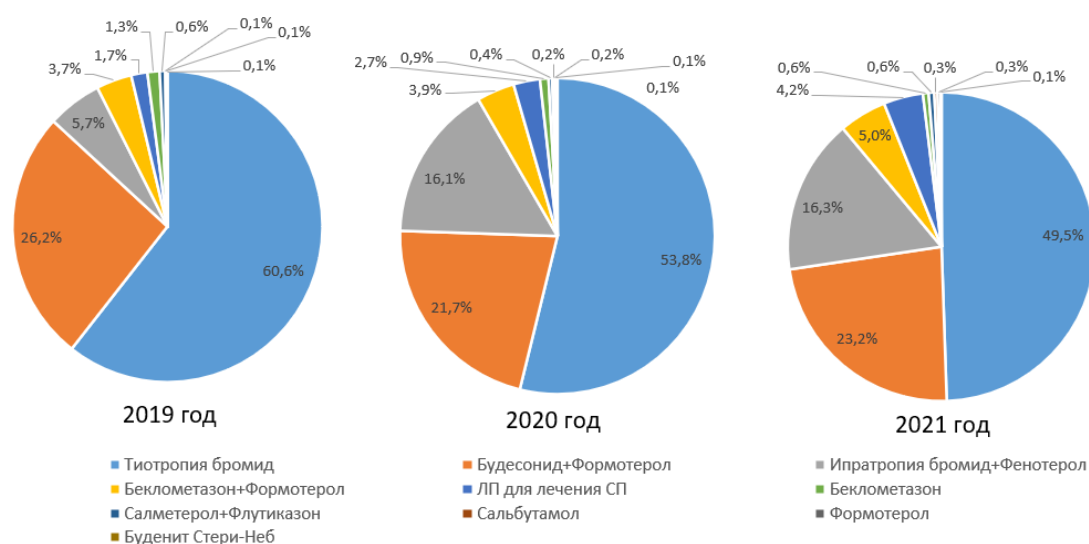


Рисунок 9 - Результаты ABC: анализ в динамике.

В 2019 году затраты на этот препарат составили 60,6 %, в 2020 г. - 49,5 % и в 2021 году - 49,5 %. В группу А (80% от всех затрат), также вошел Будесонид+Формотерол. На приобретение которого было затрачено 26,2%, 23,2%,

21,7 %, соответственно за каждый год наблюдения. В 2019 году, несмотря на высокий уровень потребления комбинации короткодействующих бронхолитиков, вошедших в сегмент DU 90%, затраты на этот препарат составили 5,6% и были отнесены к группе В (15% от всех затрат). Причиной такого несоответствия является низкая стоимость препарата. В 2020 году увеличились затраты на приобретение фиксированной комбинации Олодатерола с Тиотропия бромидом до 16,3%. В 2021 году использование этого заметно снизилось, что подтверждает низкая доля затрат (2,7%) на этот препарат по сравнению с предыдущим годом. В группу А наряду с Будесонидом/Формотеролом вошел комбинированный препарат, содержащий другой иГКС - Беклометазон. При проведении VEN-анализа препараты базисной терапии были отнесены к категории V на основании их наличия в перечне ЖНВЛП и клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ. ЛП для лечения сопутствующей патологии относились к категории E. Препаратов категории N выявлено не было. Таким образом 98,3%, 99,7%, 99,1 % препаратов, относились к жизненно важным препаратам по годам исследования соответственно.

Проведенный анализ выявил большое количество пациентов, получающих тройную терапию, состоящую из фиксированной комбинации иГКС/ДДБА и ДДАХ. В период проведения исследования в государственном реестре лекарственных средств зарегистрированы следующие фиксированные комбинации этих препаратов в одном ингаляторе: Гликопиррония бромид+Индакатерол+Мометазон (Энерзейр Бризхалер®), Будесонид+Гликопиррония бромид+Формотерол (БрезтриАэросфера), Беклометазон+Гликопиррония бромид+Формотерол (Тримбоу®), Вилантерол+Умеклидиния бромид+Флутиказона фураат (Треледжи Эллипта).

Введение в базисную терапию ХОБЛ фиксированных тройных комбинаций бронхолитиков способствует улучшению приверженности к лечению, снижает вероятность ошибок при использовании одного ингалятора, статистически значительно снижает частоту обострений и повышает эффективность лечения [138]. В связи с этим мы решили провести сравнительный анализ стоимости для

возможной замены отдельных препаратов на фиксированную тройную комбинацию.

Таблица 48 - Характеристика рекомендуемых препаратов.

Код АТХ	МНН	Торговое наименование	Лекарственная форма	Дозировка (1 ИД)	Количество ИД в DDD	Количество DDD в упаковке	Цена DDD, руб.
R03A L08	Вилантерол+Умеклидиния бромид+Флутиказона фуоат	Треледжи Эллипта	порошок для ингаляций дозированный	22 мкг+55 мкг+92 мкг/доза	1	30	143,96
R03A K07	Будесонид+Формотерол + Тиотропия бромид	Симбикорт Турбухалер + Спирива Респимат	порошок для ингаляций дозированный + раствор для ингаляций	(160 мкг+4.5 мкг/доза) +2.5мкг/доза	4+2	30+30	68,63+69,93=138,56
R03A L04	Гликопиррония бромид+Индакатерол	Респихейл®	капсулы с порошком для ингаляций	50 мкг+110 мкг	2 ИД	30	101,96
		Ультибро® Бризхалер®	капсулы с порошком для ингаляций	50 мкг+110 мкг	2 ИД	30	
R03A L07	Гликопиррония бромид+Формотерол	Бевеспи Аэросфера	аэрозоль для ингаляций дозированный	7.2 мкг+5.0 мкг/доза	4 ИД	30	Отсутствует в перечне ЖНВЛП
R03A L06	Олодатерол+Тиотропия бромид	Спиолто® Респимат®	раствор для ингаляций дозированный	2.5 мкг+2.5 мкг/доза	2 ИД	30	96,75
R03A L03	Вилантерол+Умеклидиния бромид	Аноро Эллипта	порошок для ингаляций дозированный	22 мкг+55 мкг/доза	1 ИД	30	81,15
R03A L05	Акклидиния бромид+Формотерол	Дуаклир Джелуэйр	порошок для ингаляций дозированный	340 мкг+11.8 мкг/доза	2 ИД	30	91,12

Из таблицы 48 видно, что разница в стоимости DDD тройной фиксированной комбинации и отдельных препаратов незначительная и составляет

5,40 руб. В последние годы особый интерес привлекают фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХ, которые рекомендуются к использованию практически у каждого пациента с ХОБЛ. Исследование показало низкий процент назначения данных препаратов льготной категории пациентов с ХОБЛ. Причем применялась только комбинация олодатерола с тиотропия бромидом. В российские клинические рекомендации и перечень ЖНВЛП включены 4 фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХ: Гликопиррония бромид+Индакатерол, Олодатерол+Тиотропия бромид, Вилантерол+Умеклидиния бромид, Аклидиния бромид+Формотерол [138]. Важной особенностью применения этих комбинаций выступает наличие разных форм доставки, что является существенным фактором в пользу выбора комбинации. В связи с этим мы провели сравнительный анализ стоимости DDD разных фиксированных препаратов, входящих в перечень ЖНВЛП. Значительной разницы в стоимости данных препаратов выявлено не было (таблица 48).

Таким образом, проведенный анализ льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ Астраханского региона в 3-х летний период выявил ряд проблемных направлений организационного и качественного характера. Во-первых, снижение доли затрат на льготное обеспечение пациентов с ХОБЛ от общего количества расходов на все льготные препараты приводит к неизбежному снижению приверженности к лечению в амбулаторных условиях, что закономерно существенно влияет на рост экономического бремени от ХОБЛ. Во-вторых, проведенный DDD анализ тройных комбинаций сигнализирует о необходимости расширения ассортимента этих препаратов представленных в ЖНВЛП, в качестве мер по обеспечению современной оптимизации проводимого лечения, а также расширения возможностей фармакотерапевтической стратегии.

ГЛАВА 8. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КАК ПЕРСПЕКТИВА СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Больные хронической обструктивной болезнью легких являются одной из распространенных групп риска развития пневмококковой инфекции, поэтому выбор оптимальной тактики вакцинации против данной инфекции определяется изученностью проблемы и совершенствуется с клинико-иммунологических позиций. В данной главе исследования на основе фармакоэпидемиологического анализа и экономических расчетов сделана оценка состояния пневмококковой вакцинации в группах риска взрослого населения в Астраханской области за четыре года. Анализ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в региональном масштабе явился одним из первых исследований, ориентированных на изучение организованной вакцинации среди населения в группах риска, включая взрослых лиц с установленной бронхолегочной патологией и хронической обструктивной болезнью легких.

8.1. Анализ состояния вакцинопрофилактики в группах риска развития пневмококковой инфекции

Вакцинация проводилась у лиц, проживающих в Астраханской области (АО), в возрасте старше 18 лет и имеющих заболевания респираторной, сердечно-сосудистой, эндокринной и пищеварительной систем. Наряду с ними вакцинацией были охвачены соматически здоровые лица, призывники на военную службу, а также реконвалесценты после перенесенных заболеваний вирусно-бактериальной природы. Для обеспечения аналитической работы были использованы данные отчетов медицинских организаций АО о проведении пневмококковой вакцинации за период 2015-2018 гг. по формам №5 «Сведения о профилактических прививках» и №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

Для инъекционной вакцинации применялись пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23) и пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина (ПКВ13). Статистическая обработка данных проводилась методом описательного анализа с помощью программного пакета Microsoft Office Excel.

В общей сложности за четыре года вакцинацию получили 9992 человек, что от числа взрослой популяции населения АО составило 1,3%. Распределение вакцинированных лиц отражено в таблице 49.

Таблица 49 - Распределение вакцинированных лиц в группах риска пневмококковой инфекции за период 2015-2018 гг.

Заболевания и группы риска	2015	2016	2017	2018
ССЗ, n (%)	480 (22,0%)	25 (14,2%)	420 (18,3%)	533 (24,2%)
Бронхолегочные заболевания, n (%)	1376 (63,0%)	132 (75,0%)	1497 (65,2%)	1298 (58,9%)
Эндокринные заболевания (с. диабет и ожирение), n (%)	264 (12,1%)	17 (9,7%)	285 (12,4%)	248 (11,2%)
Реконвалесценты по острому среднему отиту, менингиту, пневмонии, n (%)	39 (1,8%)	2 (1,1%)	63 (2,7%)	85 (3,9%)
Заболевания печени, включая цирроз печени, n (%)	24 (1,1%)	-	24 (1,0%)	33 (1,5%)
Иммунокомпрометированные, n (%)	2 (0,1%)	-	8 (0,3%)	6 (0,3%)
Лица с алкоголизмом, n (%)	-	-	-	2 (0,1%)
Всего с хроническими заболеваниями, n (%)	2185 (84,8%)	176 (20,7%)	2297 (66,8%)	2205 (68,8%)
Призывники на в/службу	363	675	1109	982
Всего, n (%)	2548	851	3406	3187

В 2015 году вакцинировано с применением ППВ23 2185 человек с хроническими заболеваниями. Анализ привитых в разных возрастных группах показал, что основную категорию составили лица старшего возраста, из них 33,8% - от 56 до 65 лет и 39,6% - в возрасте более 66 лет. Значительно меньшими показателями вакцинации располагали возрастные группы от 18 до 35 лет (12,7%) и от 36 до 55 лет (13,9%). Наибольший охват вакцинацией (84,8%) отмечен среди пациентов с ранее установленными хроническими заболеваниями.

Обнадеживающие результаты были показаны на примере мероприятий по вакцинации ПКВ13 среди 363 молодых призывников, достигшей в общей группе привитых лиц 14,2%.

В 2016 году активность вакцинации значительно снизилась, поэтому привитыми оказались 176 человек с хроническими заболеваниями. Максимальное применение ППВ23 среди привитого контингента осуществлено только среди лиц 18-35 лет и достигло 73,1%. В возрастной группе 66 и более лет было вакцинировано только 10,8%. В сравнении с данными предшествующего года (39,6%), таковой показатель уменьшился в 3 раза. Общую тенденцию отражает и низкий охват вакцинацией лиц от 36 до 55 и от 56 до 65 лет. Отмечается значительный размах колебаний изучаемого показателя от 3,7% до 12,3%. Преобладание в общем числе привитых группы молодежи (79,3%) объясняется тем, что большую часть вакцинированных составили 675 лиц, подлежащих призыву на военную службу. Вакцинация лиц с хроническими заболеваниями выполнена на 20,7%.

В 2017 году состояние с вакцинопрофилактикой ПИ существенно улучшилось, а общее число привитых с хроническими заболеваниями увеличилось до 2297 человек. Также изменился подход к вакцинации за счет применения 2 типов пневмококковых вакцин. 60% пациентов получили ПКВ13, а 40% были привиты ППВ23. В сравнении с показателем 2016 года количество привитых в возрастной группе 18-35 лет снизилось до 33,3%. Данный факт объясняется снижением до 32,3% доли призывников от общего количества вакцинированных. Следует отметить, что 61,6% молодой возрастной группы получили вакцину ППВ23. При этом 77,2 % лиц, призванных на военную службу, были привиты этой же вакциной. В 2017 году выявилась тенденция к увеличению охвата вакцинацией в старших возрастных группах. Так, среди лиц 36-55 лет показатель вакцинации увеличился до 17,5%, у 56-65-летних – до 26,5%. В группе 66 и более лет изучаемый показатель составил 22,7%, а его рост до 66,5% обусловлен увеличением числа вакцинированных больных с установленными хроническими заболеваниями. Обращает внимание предпочтительное применение

ПКВ13 у лиц в возрасте 36-55 лет. Так, количество иммунизированных ПКВ13 составило 424 человека (70,7%), а привитых ППВ23 - 176 человек (29,3%). Подходы к вакцинации вновь изменились в старших возрастных группах, так как приоритеты применения получила ПКВ13. Она использовалась у 649 (71,2%) человек в группе 56-65 лет и 553 (70,8%) человек в возрасте 66 и более лет. Вакцинацию с помощью ППВ23 в вышеуказанных возрастных группах соответственно получили 262 (28,8%) и 228 (29,2%) человек.

В 2018 году ПКВ13 являлась единственным средством вакцинопрофилактики ПИ у 2205 человек. В сравнении с 2017 годом распределение вакцинированного контингента по возрастным группам не изменилось. Вместе с тем, в группе 18-35 лет охват вакцинацией составил 979 человек (30,4%), а в следующей группе пациентов 36-55 лет - 614 человек (19,1%). Анализ вакцинации показал, что с увеличением возраста количество вакцинированных имело тенденции к росту изучаемых показателей. Так, в возрасте 56-65 лет их стало 894 человека (27,7%), а в группе 66 и более лет - 776 человек (22,8 %). Также следует отметить, что в 2018 году 982 (30,5%) призывника на военную службу получили вакцинацию от ПИ с помощью ПКВ13.



Рисунок 10 - Соотношение показателей вакцинации у призывников и лиц с хроническими заболеваниями в группах риска за период 2015-2018 гг.

Как показывает рисунок 10, позитивная динамика показателей 2018 года явилась отражением результатов вакцинации 67% пациентов с хроническими заболеваниями, более эффективной в 2015-2017 гг.

Анализ 4-летней вакцинации в группах риска выявил преимущественный охват у лиц с хроническими заболеваниями легких (от 58,9 до 75%) и сердечно-сосудистой системы (от 14,2 до 24,2%). В меньшей степени вакцинировались с заболеваниями эндокринной системы и метаболическими нарушениями (от 9,7 до 12,4%). Минимальная вакцинация сохранилась среди реконвалесцентов после перенесенного острого отита, менингита и пневмонии, а также у пациентов с хроническими заболеваниями печени и получающих иммуносупрессивную терапию. В общей сложности суммарный показатель охвата вакцинацией составил у них менее 1%.

В 2016 году показатели вакцинации, ассоциированные с хроническими заболеваниями легких и сердечно-сосудистой системы, были снижены, равно как у лиц с эндокринной патологией и реконвалесцентов (9,7% и 1,1% соответственно). Позитивные сдвиги в мероприятиях по вакцинации пациентов с хроническими заболеваниями стали отмечаться в 2017-2018 гг. ПКВ13 получила свое преимущественное применение в 72,9% при наличии бронхолегочной патологии и при сердечно-сосудистой - в 72,4%. Большая часть больных с заболеваниями эндокринной системы также вакцинировалась ПКВ13 (70,9%). Анализ состояния с вакцинацией реконвалесцентов после острых заболеваний показал увеличение этого показателя до 2,7%, при этом применение ПКВ13 составило 73%.

Совокупный показатель вакцинации при хронических заболеваниях в 2018 году остался на уровне 68,8%. Для работы были использована инъекционная ПКВ13. Приоритет вакцинации ПКВ13 зарегистрирован у 58,7% пациентов с заболеваниями легких и 24,2% - с заболеваниями сердца. Позитивные изменения установлены отмечены в мероприятиях вакцинопрофилактики ПИ у пациентов в группах реконвалесцентов, лиц с хроническими заболеваниями печени и нуждающихся в иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, объединение усилий для оптимизации процесса прививочной работы, возможностей увеличения охвата вакцинацией различных групп населения и организационных инициатив органов здравоохранения

способно создать в рамках единой системы реальное противодействие распространению пневмококковой инфекции. Создание предполагаемого алгоритма может представлять профилактическую роль вакцинации против ПИ, а также позволит контролировать течение основного и сопутствующих заболеваний и сократить расходы бюджетных средств.

Вакцинопрофилактика является оптимальным вариантом решения проблемы обострения и прогрессирования ХОБЛ. В этой связи проведенное нами исследование исходно является значимым вкладом в решение клинической проблемы ХОБЛ, оптимизации вопросов фармакоэкономики и повышения выживаемости больных с тяжелым течением заболевания. В настоящем исследовании установлены отклонения в последовательности применения ППВ13 и ПКВ23. Вакцинация взрослых против ПИ начинается с ПКВ13, что не всегда соблюдалось в условиях профилактической помощи в АО. Важной особенностью ПКВ13 явилось содержание актуальных для конкретной территории антигенов. Применение ПКВ13 в виде однократного введения предполагает максимальную эффективность массовой иммунопрофилактики неинвазивных пневмоний и обострений ХОБЛ у взрослых, а также снизить носительство *Streptococcus pneumoniae*.

Клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции» (2015) предписывают лицам с риском инвазивных ПИ в возрасте 50 и более лет, имеющим хроническую бронхолегочную и другую органную патологию, дополнительную иммунизацию ППВ23, содержащей инвазивные серотипы *Streptococcus pneumoniae*. В соответствии с национальными рекомендациями временной интервал между введением ПКВ13 и ППВ23 составляет 6-2 месяцев и 5 лет между дозами ППВ23. Все лица, ранее вакцинированные ППВ23, обязательно должны получить ПКВ13 однократно.

В то же время анализ вакцинации в АО за 4 года свидетельствует о преимущественном применении ППВ23 в 2015-2016 г.г. Применение данной вакцины сократилось до 40% в 2017 году. Как указывалось выше, применение ПКВ13 в 2017 году приблизилось к 60% и осуществлялось параллельно с ПКВ23,

создавая тем самым некоторый конкурентский прецедент. Вместе с тем следует отметить, что вакцинация в 2018 году проводилась исключительно ПКВ13.

Таким образом, все вышеизложенное позволяет считать, что целью вакцинопрофилактики являлось уменьшение бремени ПИ и создание коллективного иммунитета среди населения. Из-за фактического отсутствия корректных данных о частоте ПИ в АО необходимо создать четкую систему регистрации всех случаев заболеваний, повысить доступность микробиологической диагностики и увеличить охват вакцинацией пациентов с хроническими заболеваниями (группы риска). Развитие мер вакцинопрофилактики ПИ в АО в настоящее время имеет больше перспектив, чем возможностей реального воплощения в практику здравоохранения. В этой связи в настоящем исследовании исходно не предполагались обоснования заключительных результатов.

Чтобы обосновать актуальность вакцинопрофилактики ПИ, достаточно сослаться на убедительные показатели роста заболеваемости ХОБЛ в 2015-2018 гг., составляющие в АО от 9,3% до 11,06 %.

8.2. Фармакоэкономическое обоснование проведения антипневмококковой вакцинации в группах риска для профилактики внебольничных пневмоний среди взрослого населения Астраханской области

В отечественной медицинской практике наиболее частым фактором развития ВП традиционно выступает ПИ. Следовательно, организация соответствующих профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития и утяжеления ВП является приоритетным направлением в современной медицине. В связи с чем, вопрос обоснованности экономической эффективности и выбора стратегии вакцинопрофилактики в группах риска развития респираторной пневмококковой инфекции среди взрослого населения Астраханской области был детально изучен в этом сегменте исследования.

Чтобы создать предпосылки для планирования эффективной вакцинопрофилактики нами рассчитывался ежегодный средний темп роста (Tr_{cp}) количества пациентов в группах риска по формуле:

$$Tr_{cp} = (N_{конеч} - N_{нач})^{\frac{1}{S}} - 1$$

Расчетными показателями являлись: $N_{конеч}$ - количество человек в группах риска в последующий год наблюдения, $N_{нач}$ - количество человек в группах риска в предыдущий год наблюдения, S – количество лет наблюдения. [24].

Проведенные вычисления показали, что средний темп количественного роста в группах риска развития ПИ за период 2015-2018 г.г. составил 5981(6,3%) человек. Полученный результат, исходящий от анализа исходных показателей за 4 года, убедительно указывает на необходимость безотлагательного решения вопросов вакцинопрофилактики.

Далее была ретроспективно проанализирована заболеваемость пневмонией среди взрослого населения Астраханской области и рассчитаны затраты на её лечение, реализованные в 2015-2018 гг. За указанный период общее количество пациентов, перенесших ВП, составило 12970 человек. Затраты на полученное ими лечение рассчитывались по формуле $Cost_{nn} = Cost1_{nn} \times N$ [25], в которой $Cost_{nn}$ – затраты на лечение ВП, $Cost1_{nn}$ – стоимость лечения одного случая, N – количество случаев. Согласно таблице 50, средняя стоимость лечения 1 случая пневмонии составила 20156,23 руб., поэтому общие финансовые затраты достигли значительной суммы в 265 234 598.53 руб.

Таблица 50 - Количество зарегистрированных случаев пневмонии и затраты на лечение

Период, годы	2015	2016	2017	2018	Итоговый результат
Случаи пневмонии	2766	3234	3193	3777	12970
Стоимость 1 случая, руб.	15 420,93	22 638,17	19 525,00	23 040,81	20 156,23
Суммарные затраты на лечение, руб.	42 654 292,38	73 211 841,78	62 343 325	87 025 139,37	265 234 598,53

Таким образом, сохранение тенденции увеличения показателей заболеваемости ВП с параллельным ростом финансовых затрат на лечение за 4-х

летний период, сигнализируют о необходимости интенсификации мероприятий по профилактике этого заболевания.

Исходя от этой позиции, были проанализированы возможности ежегодного охвата вакцинацией взрослого контингента из групп риска по ПИ и среднегодового прироста заболеваемости ВП среди жителей региона на протяжении 4 лет (таблица 51).

Таблица 51 - Результаты вакцинации в группах риска и среднегодовой прирост заболеваемости пневмонией у взрослых в Астраханской области

Период, годы	2015	2016	2017	2018
Общее количество привитых, чел.	2185	176	2297	2197
Охват вакцинацией, %	2,5	0,2	2,2	2
Прирост заболеваемости пневмонией, %	Исходно: 2766 случаев ПН	16,9	15,4	36,5

Учитывая среднегодовой прирост заболеваемости, следует считать, что число вновь зарегистрированных случаев ВП среди взрослого населения старше 18 лет только увеличивается, поэтому роль вакцинопрофилактики в Астраханском регионе становится еще более актуальной.

На следующем этапе исследования проводились расчеты предполагаемого количества человек в группах риска в перспективе на 10 лет. За основу расчета был принят средний темп роста числа пациентов (T_{cp}) в группах риска ПИ с 2015 по 2018 г.г. Данный подход позволил проспективно рассчитать аналогичные показатели, представляющие количество лиц в группах риска в период 2019-2028 г.г. (таблица 52).

Таблица 52 - Динамика количественных показателей в группах риска и заболеваемости пневмонией в Астраханской области в проспективном расчете на 10 лет

Годы	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Группы риска, чел.	11699 7	12439 2	13225 3	14061 2	14949 9	15894 8	16899 4	17967 5	19103 1	20310 5
Вероятные случаи пневмонии	3823	4065	4322	4595	4885	5194	5522	5871	6242	6637

Также была проведена оценка роли альтернативных стратегий профилактики «без вакцинации» и «с вакцинацией» в предупреждении вероятных случаев ВП. Учитывая низкий уровень вакцинопрофилактики в 2015-2018 г.г. (средний показатель 1,7%), мы посчитали этот временной эпизод периодом без проведения вакцинопрофилактики. В соответствии с условиями стратегии невмешательства («без вакцинации»), для расчета ежегодного показателя заболеваемости ВП (включались вновь зарегистрированные случаи в течение года) применялась формула (9):

$$K_{\text{ср}} = \frac{k_{\text{ср}}}{n_{\text{ср}}} \times 100000$$

где $K_{\text{ср}}$ – средний показатель заболеваемости, $k_{\text{ср}}$ – среднее число заболеваний за период и $n_{\text{ср}}$ – средняя численность привитых, выраженные в абсолютных величинах. Отсюда следует, что за период 2015-2018 г.г. $K_{\text{ср}}$ заболеваемости ВП по Астраханской области составил 3268 человек. Полученный показатель также был актуален для расчета вероятного числа случаев ВП, которые имели бы место без вакцинопрофилактики после 2018 года на протяжении 10 лет (табл. 4). В этой связи расчет производился по формуле (10):

$$m_i = K_{\text{ср}} \times n_i / 100000$$

где $K_{\text{ср}}$ – средний показатель заболеваемости, m_i - вероятное число заболеваний в году при отсутствии вакцинопрофилактики, n_i – численность контингента за 1 год, выраженные в абсолютных величинах.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязанных тенденций к росту количества лиц в группах риска и вероятных случаев ВП, причиной чего является минимальная по охвату и эффективности вакцинация. Текущий прогноз роста заболеваемости ВП в течение будущих 10 лет является тревожным сигналом уже в настоящее время. Повышение финансовых затрат на оказание медицинской помощи пациентам с ВП выступает также фактором усугубления экономического давления на региональные организации здравоохранения. Данные проспективного расчета затрат на лечение случаев ВП с

горизонтом исследования 10 лет, предусматривающих стратегию невмешательства - «без вакцинации», представлены на рисунке 11.

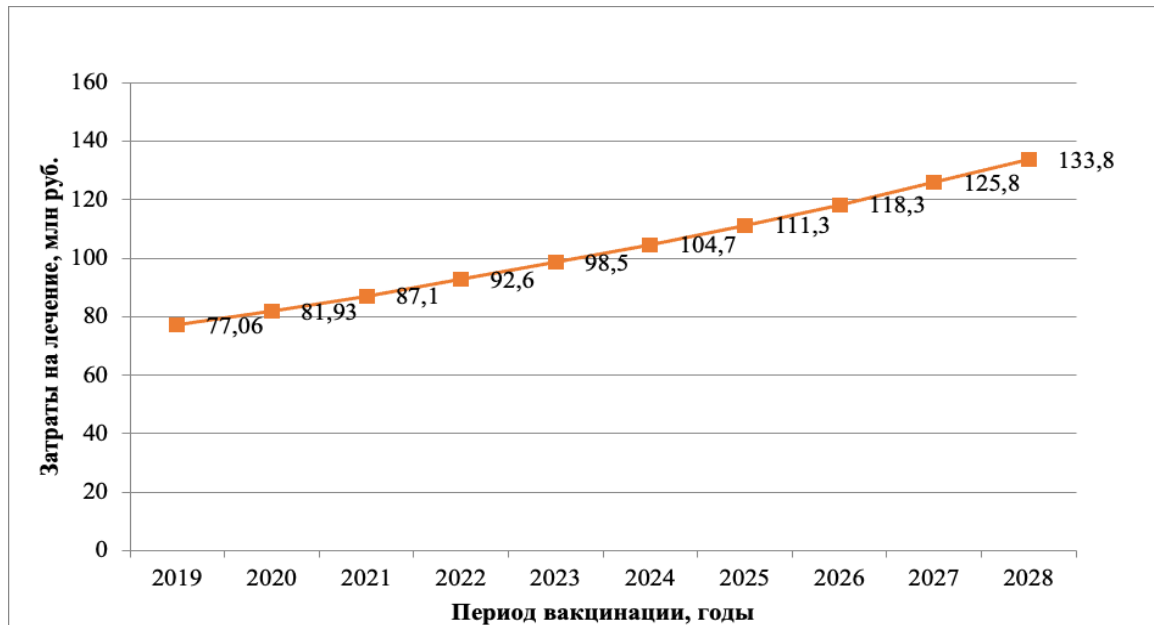


Рисунок 11 - Проспективный расчет затрат на лечение страховых случаев пневмонии в Астраханской области при применении вариантной стратегии «без вакцинации»

Необходимо подчеркнуть, что затраты на лечение ВП среди застрахованных лиц в Астраханской области будут существенно увеличиваться на протяжении всех 10 лет исследования. По результатам проспективного расчета финансовых затрат, на фоне альтернативной стратегии «без вакцинации» оказанная медицинская помощь этой категории пациентов может оцениваться в сумму, составляющую 1,31 млрд. руб.

Для прогнозирования отсроченных во времени результатов профилактических мероприятий в варианте «с вакцинацией» на 10 лет вперед рассчитывались затраты на вакцинацию и предотвращенный с ее помощью ущерб. Расчет стоимости вакцинопрофилактики в данном альтернативном варианте проводился по формуле:

$$Cost_{en} = Cost_{лп} \times N$$

где $Cost_{en}$ – стоимость вакцинопрофилактики, $Cost_{лп}$ – стоимость лекарственного препарата, N – количество привитых [354].

Затраты на вакцинацию рассчитывались в соответствии с действующей в стране схемой проведения прививок. Согласно национальному календарю прививок, пациентам вводится однократно ПКВ13. По окончании 1 года проводится первичная вакцинация ППВ23 и через 5 лет - ревакцинация этой же вакциной.

Определяющим условием повышения эффективности вакцинопрофилактики ПИ явилось применение двух невзаимозаменяемых полисахаридных вакцин ППВ23 и ПКВ13. По расчетным данным в 2019 году следовало ожидать результаты только первичной вакцинации ПКВ13, проведенной у 3632 человек. В 2020 году эти же лица прививаются ППВ23, а вновь поступившие 230 человек впервые получают ПКВ13. Отсюда следует, что потенцированные эффекты двух вакцин начинают осуществляться именно в этом году, когда биологическое действие ППВ23 развивается на фоне привитой в 2019 году вакцины ПКВ13. Таким образом, ключевым паттерном проведения антипневмококковой вакцинации за 10-летний период являются регулярно повторяющиеся мероприятия, где за первоочередным применением ПКВ13 у лиц, ежегодно пополняющих группы риска, следует первичное применение ППВ23 в другом календарном году. С учетом проведенных расчетов, число лиц, ежегодно поступающих в группу риска по предполагаемой ВП, будет находиться в диапазоне от 230 до 375 человек. Необходимо отметить, что планируемая численность прививаемого контингента увеличится в 2028 году почти в 2 раза в сравнении с исходным показателем 2019 года и составит 6305 человек. Важным акцентом планируемой вакцинопрофилактики будет ревакцинация ППВ23 в 2025 году, охватывающая 4641 человека. В этой связи, начиная с 2026 года, прививки вакцинами ПКВ13 и ППВ23 будут продолжены в установленном порядке у вновь поступивших лиц. Необходимо отметить, что происходящее изменение схемы вакцинации также предполагает снижение финансовых затрат на приобретение препаратов в течение 5 лет, т.е. до следующей ревакцинации ППВ23. Проспективный расчет показал, что для проведения вакцинации против ПИ, ориентированной требованиями национального календаря профилактических

прививок в течении 10 лет, потребуется сумма в размере 28,5 млн. руб. (Рисунок 12).



Рисунок 12 - Соотношение затрат планируемой вакцинации и предотвращенного ущерба за период 2019-2028 гг.

На завершающем этапе экономической оценки вакцинопрофилактики был проведен расчет предотвращенного ущерба от ПН. Число предотвращенных в течение года случаев ВП при 95% охвате пневмококковой вакцинацией рассчитывалось по заключительной формуле:

$$a_i = k_{cp} - L_i a_i - \text{число предотвращенных случаев заболевания в течение года,}$$

m_i - вероятное число заболеваний, которые имели бы место за каждый год без вакцинопрофилактики, L_i - заболевшие ВП (в т.ч. вакцинированные и невакцинированные).

Таблица 53 - Количество предотвращенных случаев пневмонии и стоимость предотвращенного ущерба в перспективе на 10 лет

Период, годы	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Вероятные случаи пневмонии без вакцинопрофилактики (m)	3823	4065	4322	4595	4885	5194	5522	5871	6242	6637
Вероятные случаи пневмонии на фоне вакцинопрофилактики (в т.ч. у вакцинированных и невакцинированных) (L)	118	95	47	86	91	98	77	71	75	93
Предотвращенные случаи пневмонии (a)	3705	3970	4275	4509	4794	5096	5445	5800	6167	6544
Стоимость предотвращенного ущерба, млн. руб.	74,6	80,0	86,2	90,9	96,6	102,7	109,7	116,9	124,3	131,9

Из таблицы 53 следует, что вероятные случаи ВП на фоне вакцинопрофилактики приобрели однонаправленную тенденцию к снижению по окончании 2020 года. Таким образом, оценка преимуществ стратегии профилактики «с вакцинацией» исходит от предотвращенных затрат, представленных, как экономический ущерб, связанный с распространением случаев ВП, которые были предупреждены в результате вакцинопрофилактики с использованием ПКВ13 и ППВ23. Для уточнения данного финансового аспекта определялись предотвращенные затраты, рассчитанные как произведение средней стоимости одного случая заболевания на число предотвращенных случаев. Полученная в результате расчета общая сумма предотвращенного экономического ущерба составила 1,14 млрд. руб.

Как показано на рисунке 13, количество вероятных случаев ВП у вакцинированных и невакцинированных лиц в условиях стратегии «с вакцинацией» в целом позитивно снизилось, а вместе с ними уменьшились затраты на лечение.

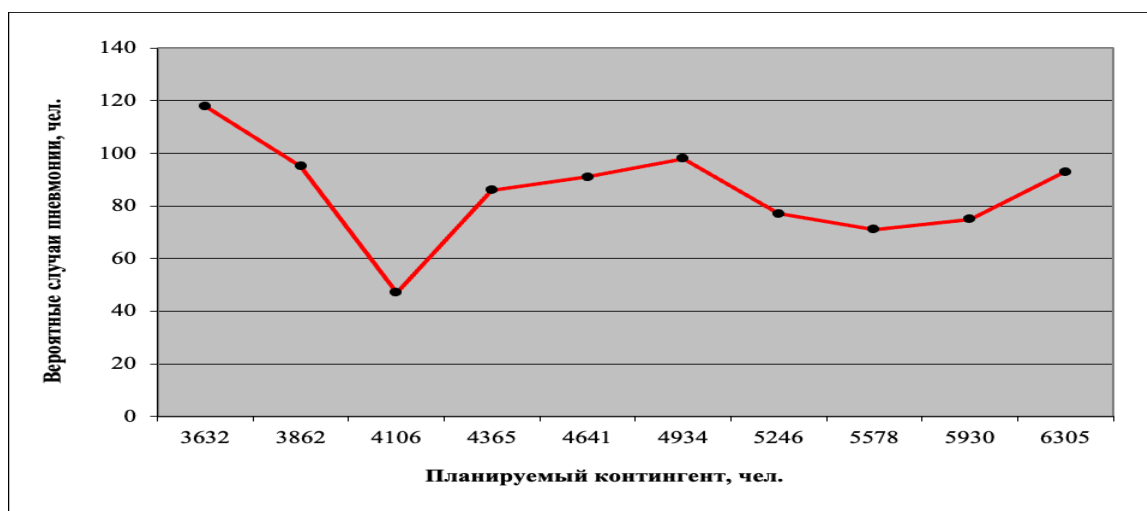


Рисунок 13 - Расчетные показатели вероятных случаев ПН среди прививаемого контингента

В результате была рассчитана разница между затратами на вакцинацию в избранной нами группе риска ПИ и ущербом, предотвращенным при ее реализации в течение 10 лет, при условии, что планируемый охват вакцинацией составит 95%. Сравнение «затрат» на вакцинацию и полученных «выгод» в

стоимостных единицах являлось основным подходом к оценке экономических параметров вакцинопрофилактики. При моделировании процесса планируемой вакцинопрофилактики важным аспектом являлся учет всех вакцинированных лиц, в том числе и лиц, количественно пополняющих группу риска с поправкой на ежегодный показатель среднего темпа роста (Tr_{cp}). Как указывалось выше, финансовые затраты на вакцинацию до 8,8 млн руб. максимально увеличились в 2025 году из-за ревакцинации ППВ23. В то же время предотвращенный ущерб составил в денежном эквиваленте 109,7 млн. руб. и продолжал увеличиваться, достигая в 2028 году 131,9 млн. руб. Ранним показателем эффективности профилактической работы следует считать факт самокупаемости проводимой вакцинации через 2 года, когда затраты на ее проведение впервые снизились до 828 тыс. руб. (рисунок 11).

В результате проведенного исследования интегральный показатель экономической выгоды рассчитывался как разница между предотвращенным ущербом (1,14 млрд. руб.) и суммой затрат на вакцинопрофилактику (28,5 млн. руб.) и стоимостью лечения случаев ВП у вакцинированных и невакцинированных (17,1 млн. руб.). На основании полученного результата чистая экономическая выгода по окончании 2028 года может составлять 968,2 млн. руб., что свидетельствует о высокой экономической целесообразности потенциальной интенсификации мероприятий антипневмококковой вакцинопрофилактики.

8.3 Анализ проведения пневмококковой вакцинации в условиях пандемии COVID-19 по результатам анкетирования врачей амбулаторно-поликлинического звена и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Одним из ключевых направлений в стратегии противодействия ХОБЛ традиционно выступает организация качественных и эффективных профилактических мероприятий с целью недопущения дальнейшего

прогрессирования и утяжеления этого заболевания. В связи с этим особый интерес вызывает вакцинальный статус пациентов с ХОБЛ, а также уровень информированности врачей в вопросах вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в Астраханском регионе, чему и был посвящен этот сегмент исследования.

Для оценки влияния ПВ на частоту развития осложнений у пациентов с ХОБЛ на фоне пандемии COVID-19 мы разделили анкетированных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ПВ. (Анкеты представлены в Приложении). В группе вакцинированных пациентов все исследуемые были привиты ПКВ13 во временной период 2020-2021 гг. В соответствии с полученными данными респонденты отмечали наличие вакцинации против гриппа (15,6%), коронавирусной инфекции (38,2%), комбинацию вакцин против пневмококковой и коронавирусной (5,2%), против коронавирусной и гриппозной инфекций (20,2%), а также против всех 3-х инфекций (15,6%). Таким образом (таблица 1) количество лиц получивших ПВ составило 45 человек (26,01%), а не получивших – 128 человек (73,9%). Оценивая влияние ПВ на частоту обострений ХОБЛ, было установлено, что обострения в течение года отсутствовали у 51,1% вакцинированных, в то время как у не вакцинированных пациентов отсутствие обострений отмечалось только в 35,2 % (отношение шансов (ОШ) 1,928; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,969 до 3,837). Обострения ХОБЛ 1-2 раза в течение года отметили 44,4% вакцинированных респондентов против 34,4% не вакцинированных (ОШ 1,527; 95% ДИ от 0,765 до 3,03). Больше 2 обострений ХОБЛ за 1 год перенесли 4,3% вакцинированных, тогда как у не вакцинированных их частота составила 30,5% (ОШ 0,106; 95% ДИ от 0,024 до 0,460). Вышеуказанные различия влияния ПВ на частоту обострений ХОБЛ были статистически значимы ($p=0.002$). ПВ также статистически значимо ($p=0.008$) способствовала снижению госпитализаций пациентов с обострениями ХОБЛ (ОШ 0,389; 95% ДИ от 0,193 до 0,783). Кроме этого, нами оценивалось влияние ПВ на частоту развития ВП у пациентов с ХОБЛ. Частота развития ВП (13,3%) у вакцинированных от пневмококка была статистически значимо ниже ($p=0,016$),

чем у пациентов, не получивших эту вакцинацию (32,4%) (ОШ 0,326; 95% ДИ от 0,128 до 0,833).

Результаты опроса пациентов подтвердили эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции, показав достоверное снижение у вакцинированных частоты обострений ХОБЛ и развития ВП, а также уменьшением количества госпитализаций.

По данным анкетирования 44,4% респондентов с наличием ПВ перенесли COVID-19, против 46,9% не вакцинированных ПВ (ОШ 0,907; 95% ДИ от 0,458 до 1,795). Существенного различия в показателе заболеваемости COVID-19 среди обеих групп анкетлируемых не наблюдалось ($p=0,779$). Вместе с тем среди перенесших COVID-19 35,2% вакцинированных пациентов лечились стационарно, таковой показатель у не вакцинированных составил 63,4% (ОШ 0,312; 95% ДИ от 0,108 до 0,898). Данные различия были статистически значимыми ($p=0,027$) и свидетельствовали о более тяжелом течении новой коронавирусной инфекции у невакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* (таблица 54).

Таблица 54 - Сравнительная характеристика вакцинированных и не вакцинированных пациентов по частоте обострений ХОБЛ, заболеваемости ВП и COVID-19

Изучаемый показатель	Вакцинированные (n=45)	Не вакцинированные (n=128)	Отношение шансов (95% ДИ)	Значимость различий
Отсутствие обострений ХОБЛ за 1 год, n (%)	23 (51,1)	45 (35,2)	1,928 (от 0,969 до 3,837)	$p=0,002$
Обострения ХОБЛ 1-2 раза в 1 год, n (%)	20 (44,4)	44 (34,4)	1,527 (от 0,765 до 3,03)	$p=0,002$
Обострения ХОБЛ >2 в 1 год, n (%)	2 (4,4)	39 (30,5)	0,106 (от 0,024 до 0,460)	$p=0,002$
Частота госпитализаций за 1 год, n (%)	17 (38)	78 (60)	0,389 (от 0,193 до 0,783)	$p=0,008$
Частота развития ВП за 1 год, n (%)	6 (13,3)	41 (32)	0,326 (от 0,128 до 0,833)	$p=0,016$
Количество перенесших COVID-19, n (%)	20 (44,4)	60 (46,9)	0,907 (от 0,458 до 1,795)	$p=0,729$

Количество госпитализаций в связи с COVID-19, n (%)	7 (35)	38 (63,3)	0,312 (от 0,108 до 0,898)	p=0,027
---	--------	-----------	---------------------------	---------

С помощью анкетирования мы определили региональную модель пациента с ХОБЛ. Все респонденты были мужчинами. Средний возраст составил - $59,56 \pm 11,13$. Из них до 65 лет – 118 человек (67,8%), после 65 лет - 56 человек (32,2%). 49,1 % опрошенных не курили. Курящие пациенты составили 50,9% со средним индексом курильщика 19,9 п/лет. 24% опрошенных имели статус инвалидности. Из них 9,8% были инвалидами 3-й группы, 7,5% - 2-й группы и 6,9% имели 1-ю группу инвалидности. 55,4% всех респондентов получали лечение по федеральной или региональной льготе. Анализ фармакотерапии больных ХОБЛ показал, что регулярную базисную терапию получали 72,3%. Из них 25,5% опрошенных получали монотерапию длительно действующими антихолинергическими препаратами, в большинстве случаев представленными Тиотропия бромидом (24,8%) в различных средствах доставки и в 0,6 % - Аклидиния бромидом (Бретарис Джелуэйр). 20,8 % пациентам назначалась двойная бронходилатация в виде фиксированной комбинации длительнодействующих бронхолитиков (ДДБА/ДДАХ) Олодатерол + Тиотропия бромид (Спиолто респимат), Комбинированные препараты ингаляционных глюкокортикостероидов и ДДБА использовали 17,3% опрошенных. Наиболее часто назначаемая комбинация (15,02%) была представлена Будесонидом и Формотеролом с различными торговыми наименованиями. Следует отметить, что наряду с оригинальными препаратами (Симбикорт Турбухалер, Форадил-комби) пациенты получали воспроизведенные препараты (Формисонит-натив, Респифорт). Реже использовалась комбинация Беклометазона и Формотерола (Фостер) (2,3%). Тройную терапию в виде сочетания фиксированной комбинации ДДБА/иГКС и ДДАХ получали 8,7% пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ. Из всех пациентов, получающих базисную терапию 53,8%, периодически прибегали к использованию короткодействующих бронхолитиков для купирования приступов удушья. 16,2% пациентов не получали базисную терапию,

а использовали только короткодействующие бронхолитики (КДБА, КДБАХ или их комбинации) по требованию.

Следующим этапом исследования было проведение опроса специалистов, имеющих непосредственное отношение к проведению ПВ. Среди опрошенных врачей 126 (62,69%) были участковыми терапевтами, а также терапевтами стационарного звена, 44 (21,89%) являлись ординаторами второго года обучения по специальности терапия, 31 (15,42%) – врачами общей практики. В зависимости от стажа работы респонденты распределились следующим образом: менее 5 лет – 77 чел. (38%); от 6 до 15 лет – 108 чел. (54 %); более 15 лет – 16 чел. (8%). По мнению большинства врачей (73,1%) наиболее частым бактериальным патогенном вызывающим обострение ХОБЛ является *Streptococcus pneumoniae*. 14,4% респондентов выбрали *Staphylococcus aureus* и 12,4% отметили *Pseudomonas auroginosae*. Большая часть опрошенных (67,7%) считали, что наибольший риск развития пневмококковой пневмонии отмечается у лиц старше 65 лет, однако 20,4% отнесли этот риск возрасту 50-64 лет, а 11,9% выбрали 40-49 лет. Основное предпочтение 58,2% опрошенных отдали вакцинации ПКВ13 с последующим вводом ППВ23 по схеме, 35,3% считали, что для ПВ достаточно лишь ПКВ13, а 6,5% выбрали ППВ23. На вопрос возможности одновременного вакцинирования гриппозной и пневмококковой вакцинами утвердительно ответили 73,6% врачей. 81,6% опрошенных отметили, что ПВ пациентов в течение года: способствует снижению обострений ХОБЛ, 6% наблюдали увеличение частоты обострений ХОБЛ, а 12,4% считали, что ПВ не влияет на частоту обострений ХОБЛ. В течение года снижение количества госпитализаций в стационар после пневмококковой вакцинопрофилактики отметили 77,6% респондентов, рост числа госпитализаций определили 10,4%, кроме того, 11,9% считали, что ПВ не влияет на количество госпитализаций. Также нас интересовал уровень знаний врачей о НПР возникающих после вакцинации. 80,1% опрошенных считали, что наиболее часто после вакцинации ПКВ13 развиваются гиперемия и отек в месте введения вакцины, 22,9% отметили рвоту и сонливость, 6,5%- лимфоаденопатию, а 4,5% указали на крапивницу. Большинство врачей

(87,6%) рекомендовали проведение ПВ пациентам с ХОБЛ. В условиях пандемии COVID-19 нас интересовала тяжесть течения коронавирусной инфекции у пациентов с ХОБЛ ранее привитых пневмококковой вакциной. В соответствии с клиническими наблюдениями опрошенных: 74,1% отметили легкое течение коронавирусной инфекции у привитых ПВ пациентов с ХОБЛ, 24,4% указали на средне-тяжелое течение и 1,5% сообщили о тяжелом течении заболевания. В связи с этим 83,6% врачей рекомендовали больным, проходящим реабилитацию после перенесенной коронавирусной инфекции проводить ПВ (таблица 55).

Таблица 55 - Результаты анкетирования врачей амбулаторно-поликлинического звена и оценка их профессиональной эрудиции в динамике 4 лет (региональный аспект)

Вопросы респондентам	Количество практикующих врачей – участников исследования		Уровень значимости (p)
	2018 год (n=112) 2018 year (n=112)	2022 год (n=201) 2022 year (n=201)	
Какой бактериальный патоген наиболее часто вызывает обострение ХОБЛ?			p=0.287
Streptococcus pneumoniae	88(78,6%)	147 (73,1%)	
Другие возбудители	24 (21,4%)	54 (26,9%)	
В какой возрастной группе наиболее высокий риск развития пневмококковой пневмонии?			p<0,001
40-49 лет 40-49 y.o.	5(4,4 %)	24 (11,9%)	
50-64 лет 50-64 y.o.	6 (5,3%)	41 (20,4%)	
Старше 65 лет	101(90,3%)	136 (67,7%)	
Можно ли одновременно вакцинировать гриппозной и пневмококковой вакцинами?			p=0.451
Да	78(69,7%)	148 (73,6%)	
Нет	34(30,3%)	53 (26,4%)	
Какие НПР чаще возникают после введения ПКВ13?			p<0,001
Верно	108 (96,4%)	161 (84,6%)	
Неверно	4 (3,6%)	40 (15,4%)	

Анализ осведомленности врачей в вопросах проведения антипневмококковой вакцинопрофилактики в целом продемонстрировал

удовлетворительный уровень приверженности и компетентности опрошенных специалистов в данном направлении. Однако у части респондентов наблюдались некоторые пробелы в различных аспектах вакцинопрофилактики, что является важным обстоятельством для более повышенного внимания к данному вопросу в рамках проведения непрерывного медицинского образования в дальнейшем, поскольку именно мнение врача является авторитетным и нередко решающим в формировании у пациентов позиции относительно вакцинации.

8.4. Анализ отсутствия пневмококковой вакцинации как фактора риска развития осложнений хронической обструктивной болезни легких (по материалам исследования за 2015-2019 гг в Астраханской области)

Отсутствие пневмококковой вакцинации является определяющим фактором риска развития внебольничной пневмонии (ВП) у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Основным проблемным вопросом становится экономическая оценка ущерба здравоохранению, нанесенного произошедшим обострением заболевания и последующими затратами на лечение и восстановление работоспособности.

Сложность исследования потребовала скрупулезной разработки дизайна с адаптированными методиками. В исследовании впервые с применением атрибутивных методик статистики проводилась оценка экономического ущерба от отсутствия пневмококковой вакцинации, как самостоятельного фактора риска обострения ХОБЛ и развития ВП. В соответствии с дизайном для оценки рентабельности профилактики осложнений ХОБЛ рассчитывались затраты на вакцинацию вновь зарегистрированных пациентов и определялось соотношение этих затрат к среднему ежегодному экономическому ущербу в масштабе АО.

На первом этапе настоящего исследования из всех проанализированных нами источников был выбран систематический обзор Walters JA et. al. (2017 г.), как эталон наиболее высокой статистической значимости. Установленным преимуществом данного обзора явились результаты 12 рандомизированных

контролируемых исследований (РКИ) с включением 2171 пациентов с ХОБЛ. По выявленному факту обострение ХОБЛ отмечалось у 608 невакцинированных ПВ из 1000 пациентов и 482 из 1000 пациентов, вакцинированных ПВ (результаты 4 РКИ). По квинтэссенции исследования развитие ВП зарегистрировано у 148 из 1000 невакцинированных пациентов и 93 из 1000 пациентов, ранее вакцинированных ПВ (результаты 6 РКИ).

В соответствии с очередностью получаемых данных нами рассчитывались относительный риск (ОР) отдельно для развития обострений ХОБЛ и ВП у невакцинированных и вакцинированных пациентов, популяционный атрибутивный риск (ПАР), доля лиц, подвергшихся воздействию факторов риска (ФР) из-за отсутствия вакцинации (Пнв). Произведен расчет количества невакцинированных пациентов к общему числу больных ХОБЛ, зарегистрированных в АО за период 2015-2019 гг.

Общее количество больных ХОБЛ было получено из сведений о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания МО (форма №12). Количество вакцинированных пациентов определялось сложением числа выполненных вакцинаций (ПВ) за каждый год с показателем предыдущего года. Интересующие данные предоставлялись по запросу в лечебные учреждения за период с 2015-2019 гг. Количество невакцинированных за 1 год определялось вычитанием суммы вакцинированных из общего числа больных ХОБЛ за тот же период.

На втором этапе исследования был рассчитан экономический ущерб (ЭУ) здравоохранения при ведении больных с обострением ХОБЛ и ВП, обусловленных ФР. При расчете учитывались ПАРфр для каждого анализируемого заболевания, связанного с ФР и прямые затраты (ПЗ), ассоциированные с ФР. По окончании расчета ЭУ, обусловленного обострением ХОБЛ и развитием ВП, результат суммировался. Последующим действием явился расчет среднего количества вновь выявленных пациентов (за период 2015-2019 гг.) для определения ПАРфр для новых невакцинированных больных ХОБЛ. На

основе полученных данных был вычислен ЭУ для впервые выявленных случаев ХОБЛ от воздействия ФР.

На третьем этапе исследования был проведен расчет стоимости пневмококковой вакцинопрофилактики ($Cost_{вп}$) для впервые выявленных случаев ХОБЛ. Расчет учитывал стоимость лекарственного препарата/ вакцины ($Cost_{лп}$) и количество пациентов (N), подлежащих прививке. Стоимость вакцины исходила от результатов конкурсных торгов по закупкам пневмококковых вакцин, реализованным региональным министерством здравоохранения АО. Стоимость ПКВ13 в период исследования соответствовала 1700 руб.

Итоги проведенного исследования представлены в форме анализа чувствительности полученных результатов исследовательской работы с целью определения их устойчивости к изменению исходных параметров. Для этого проведен однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены пневмококковой вакцины и количества пациентов путем последовательного их увеличения на 25% с шагом в 5%. Статистическая обработка проводилась с использованием электронного редактора таблиц Microsoft Excel 2019.

В соответствии с данными вышеуказанного систематического обзора для расчета ОР были составлены целевые факторные таблицы (сопряженности) (таблицы 56; 57).

Таблица 56 - Таблица сопряженности для расчета относительного риска обострений хронической обструктивной болезни легких

Клинические данные	Учитываемые критерии	
	Не менее 1 эпизода обострения за период 6 мес - 1 год	Отсутствие обострений
Отсутствие вакцинации	608(<i>a</i>)	392(<i>b</i>)
Вакцинация	482(<i>c</i>)	518(<i>d</i>)

Примечание: *a*–количество обострений, *b*–отсутствие обострений у невакцинированных пациентов; *c* – количество обострений, *d* – отсутствие обострений у вакцинированных пациентов.

Таблица 57 - Таблица сопряженности для расчета относительного риска развития внебольничной пневмонии

Клинические данные	Учитываемые критерии	
	По крайней мере 1 эпизод внебольничной пневмонии за период 6 - 36 месяцев	Отсутствие внебольничной пневмонии
Отсутствие вакцинации	148(<i>a</i>)	852(<i>b</i>)
Вакцинация	93(<i>c</i>)	907(<i>d</i>)

Примечание: *a* – количество эпизодов ВП, *b* – отсутствие эпизодов ВП у невакцинированных пациентов; *c* – количество эпизодов ВП, *d* – отсутствие эпизодов ВП у вакцинированных пациентов.

В соответствии с планом исследования были рассчитаны и проанализированы ОР развития обострений ХОБЛ у вакцинированных и невакцинированных больных.

$$\text{ОР невакцинированных} = [608/(608+392)] / [482/(482+518)] = 1,26$$

$$\text{ОР вакцинированных} = [482/(482+518)] / [608/(608+392)] = 0,79$$

ОР развития обострений ХОБЛ у невакцинированных был выше и составил 1,26 против 0,79 у вакцинированных больных. Уточнение полученного результата сводится к тому, что ОР является отношением риска возникновения обострения ХОБЛ у лиц, подвергшихся воздействию ФР (это отсутствие вакцинации), по отношению к группе сравнения, в которой проведена вакцинация.

Аналогично был рассчитан ОР развития ВП у вакцинированных и невакцинированных ПВ больных ХОБЛ. Расчет приводится ниже:

$$\text{ОР невакцинированных} = [148/(148+852)] / [93/(93+907)] = 1,59$$

$$\text{ОР вакцинированных} = [93/(93+907)] / [148/(148+852)] = 0,62$$

ОР развития ВП у невакцинированных больных ХОБЛ составил 1,59 по отношению к 0,62 у вакцинированных.

Полученные значения могут измениться при расчете на другой выборке, для этого необходимо определить, насколько существенны будут данные изменения. Для подтверждения результатов ОР в обеих группах больных нами рассчитывался доверительный интервал (ДИ). ДИ ОР обострений ХОБЛ (95% ДИ) = 1,163 –

1,368, а для показателя ОР развития ВП (95% ДИ) = 1,247 – 2,031, что является подтверждением статистической значимости полученных результатов.

Таким образом, вышеизложенные расчеты ОР свидетельствуют о существенных преимуществах у вакцинированных больных. Невакцинированные больные имеют объективно больший риск обострения ХОБЛ, равный 1,2, и больший шанс развития ВП, достигший значения 1,59.

Результаты исследования ОР позволили нам создать расчетную модель, с помощью которой мы предполагали оценить ФР в популяции жителей АО.

Для оценки такого риска в региональной популяции необходимо знать частоту воздействия установленного фактора на самих членов этой же популяции. Исследование включало сведения о заболеваемости ХОБЛ, которые были представлены медицинскими организациями АО и дополнили основы расчетов значений ПАР, ВП и обострения ХОБЛ за период 2015-2019 гг. Полученные результаты представлены в таблице 58.

Таблица 58 - Сводные данные для расчета популяционного атрибутивного риска, риска обострений хронической обструктивной болезни легких и развития внебольничной пневмонии

Клинико-статистические данные	Период исследования, гг					Среднее значение
	2015	2016	2017	2018	2019	
Больные ХОБЛ, n	2 869	2788	2721	2913	3180	2894
ХОБЛ впервые выявленная, n	445	226	266	310	496	369
Вакцинированные ежегодно, n	333	138	559	617	940	-
Всего вакцинировано, n	333	471	1030	1647	2587	-
Невакцинированные, n	2 536	2317	1691	1266	593	369
П невакцинированные (Пнв)	0,88	0,83	0,62	0,43	0,19	0,13
ПАР (ВП)	0,34	0,33	0,27	0,20	0,10	0,07
ПАР (ХОБЛ)	0,19	0,18	0,14	0,10	0,05	0,03

Примечание: ПАР – популяционный атрибутивный риск; ПАР(ВП) - риск развития ВП; ПАР(ХОБЛ) - риск обострения ХОБЛ; П невакцинированные или Пнв – доля лиц, подвергшихся воздействию ФР и не получивших ПВ

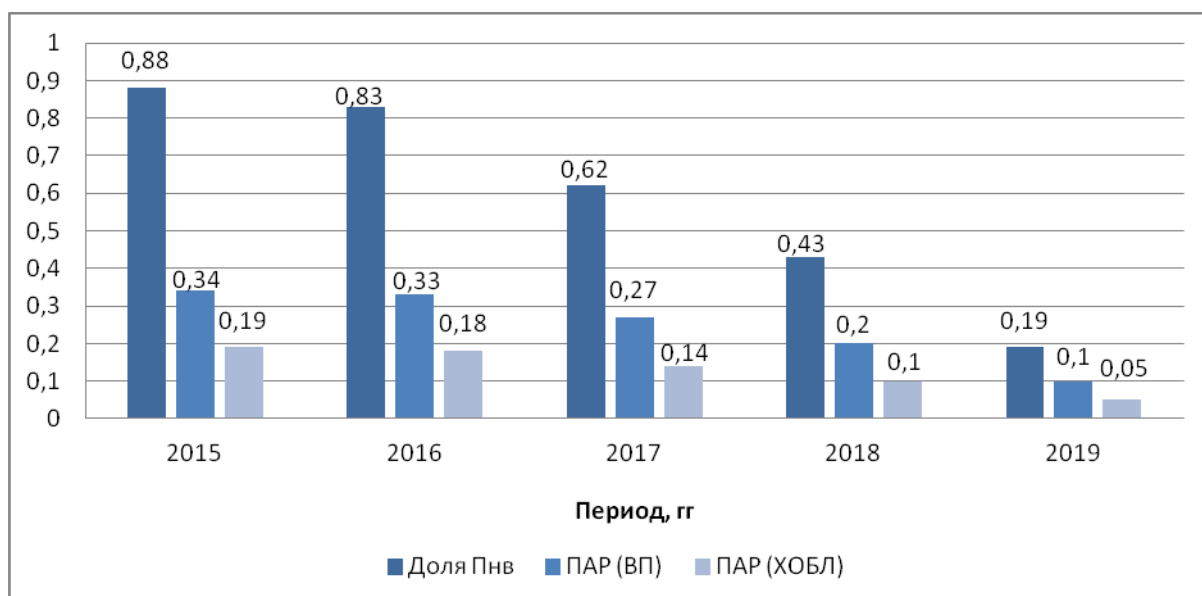


Рисунок 14 - Динамика долевого соотношения невакцинированных больных к изменениям ПАР развития внебольничной пневмонии и обострения ХОБЛ

Таким образом, на основании сводных данных (заболеваемость и распространенность ХОБЛ, состояние вакцинации) за период исследования 2015-2019 гг. и полученных в результате расчетов значений ПАР в динамике 5 лет можно сделать вывод о зависимом уменьшении риска развития ВП и обострения ХОБЛ, обусловленного снижением доли Пнв больных ХОБЛ (рисунок 14).

Наличие рассчитанных показателей ПАР за исследуемый период также определило возможность оценки затрат системы регионального здравоохранения на лечение ВП и обострений ХОБЛ и установить экономический ущерб (ЭУ). Структура прямых затрат здравоохранения АО за период 2015-2019 гг. по ОМС включала прямые медицинские затраты на госпитализацию, амбулаторное лечение, оказание скорой и неотложной медицинской помощи. В целях рационального продолжения исследования мы экстраполировали результаты расчетов прямых затрат из ранее проведенного в главе 1 собственного исследования по оценке экономического бремени ХОБЛ в АО. Результаты расчета ЭУ из бюджета регионального здравоохранения АО от отсутствия вакцинации как влияния ФР представлены в таблице 59.

Таблица 59 - Экономический ущерб и затраты регионального здравоохранения вследствие факторного влияния отсутствия вакцинации

Показатели \ Период	2015	2016	2017	2018	2019
Прямые затраты ХОБЛ, млн. руб.	24,83	28,14	29,6	32,94	40,39
ЭУ(ВП), млн. руб.	8,44	9,29	7,99	6,59	4,04
ЭУ(ХОБЛ), млн. руб.	4,72	5,07	4,14	3,29	2,02
ЭУ(ВП+ХОБЛ), млн. руб.	13,16	14,35	12,14	9,88	6,06

Примечание: ЭУ(ВП) и ЭУ(ХОБЛ) – экономический ущерб, обусловленный ВП и обострением ХОБЛ; ЭУ(ВП+ХОБЛ) – суммарный экономический ущерб

Выполненные расчеты показали, что улучшение мероприятий ПВ по окончании 5-летнего периода исследования привело к снижению ЭУ от ВП и обострений ХОБЛ соответственно в 2,1 и 2,3 раза (рисунок 15).

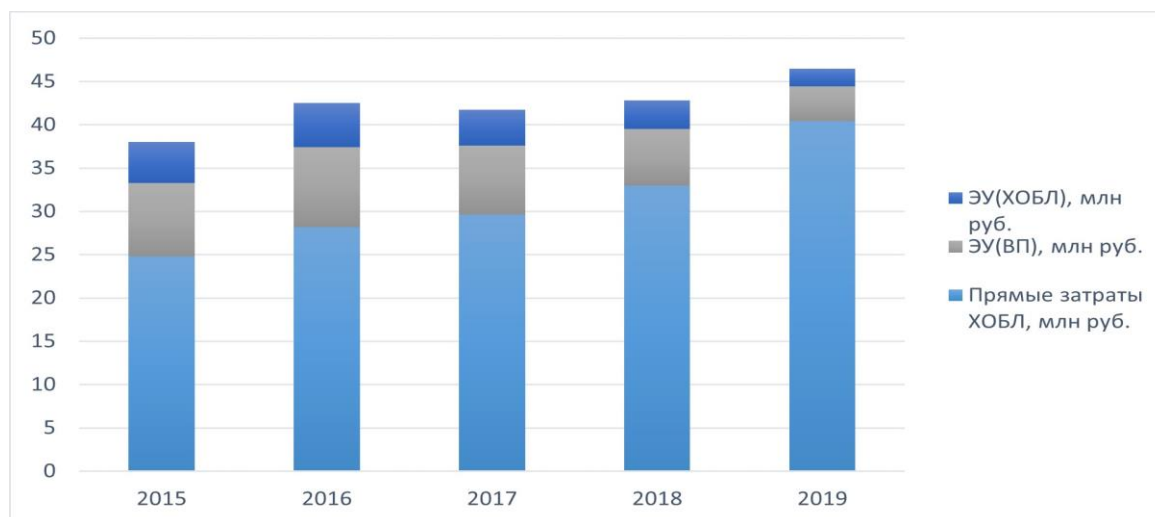


Рисунок 15 - Соотношения прямых затрат на лечение хронической обструктивной болезни легких и экономического ущерба внебольничной пневмонии и обострения хронической обструктивной болезни легких

Ежегодно заболеваемость ХОБЛ в регионе увеличивается за счет новых случаев этого заболевания, поэтому данных больных следует рассматривать как группу риска для обострений ХОБЛ и развития ВП из-за отсутствия у них

целевой вакцинации. На основе среднего значения невакцинированных ПВ этой группы больных можно рассчитать ЭУ вследствие вышеуказанных заболеваний. Анализ впервые выявленных случаев ХОБЛ за период 2015-2019 гг. составил в каждом году 369 случаев \pm 124 (разброс показателей от 245 до 493 случаев). Среднее количество больных с впервые установленным диагнозом ХОБЛ составило 2894. Рассчитанная доля невакцинированных к средней величине общего количества больных ХОБЛ за исследуемый период представлена значением 0,13 или 13%.

Были определены ПАР развития ВП и обострений ХОБЛ, составившие 0,07 (7%) и 0,03 (3%), соответственно. Усредненные прямые затраты на лечение ХОБЛ за 5 исследуемых лет составили $31,18 \pm 4,4$ млн. руб. На основе полученных результатов был определен ЭУ, равный 2,22 млн. руб. от валового продукта региона и 1,02 млн. руб. от лечения обострений ХОБЛ. Суммарный ущерб составил 3,24 млн. руб.

Далее нами были рассчитаны затраты на вакцинацию пациентов с вновь выявленными случаями ХОБЛ, которые составили по формуле $Cost_{ВП} = 1700 \times 369 = 627300$ руб. (в колебаниях от 416500 до 838100 руб.). Отсюда следует, что для предотвращения ежегодного ЭУ в 3,24 млн. руб. государство должно затратить сумму меньше в 5,2 раза (Рисунок 16).

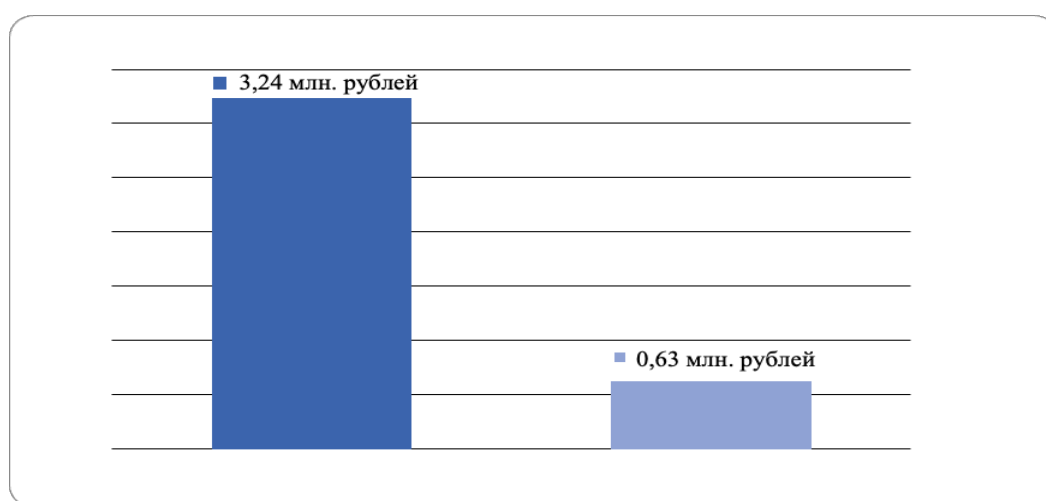


Рисунок 16 - Усредненные значения потенциальных затрат на пневмококковую вакцинацию и экономического ущерба вследствие развития внебольничной пневмонии и обострения хронической обструктивной болезни легких

Проведение профилактических мероприятий и реальная клиническая практика всегда требуют внесения необходимых коррективов. В этой связи выполненный нами анализ чувствительности полученных результатов показал их устойчивость к изменениям исходных параметров (таблица 60). Так, например если стоимость вакцинации увеличить на 25%, в том числе за счет увеличения цены вакцины, равно как и за счет количества вакцинированных, то показатели останутся в рамках показателей ЭУ, обусловленного фактором отсутствия вакцинации.

Таблица 60 - Анализ чувствительности полученных результатов в зависимости от моделирования избранных показателей вакцинации

Избранные показатели	Моделирование (% снижение)					Базовый вариант	Моделирование (% повышение)				
	25%	20 %	15 %	10 %	5 %		5 %	10 %	15%	20 %	25 %
Изменение цены вакцины, руб.	1275	1360	1445	1530	1615	1700	1785	1870	1955	2040	2125
Изменение количества человек, п	276,75	295,2	313,65	332,1	350,55	369	387,45	405,9	424,35	442,8	461,25
Изменение стоимости вакцинации, руб.	470 475	501 840	533 205	564 570	595 935	627300	658 665	690 030	721 395	752 760	784 125
Изменение экономического ущерба, руб.	2430 000	259 2 000	2754 000	2916 000	3078 000	3240000	3402 000	3564 000	3726 000	3888 000	405 0 000

В заключение следует отметить, что риск обострений ХОБЛ и развития ВП у пациентов этой категории определяет актуальность их профилактики. По результатам пятилетнего исследования установлено снижение ПАР при развитии ВП с 34 до 10 %, а при обострениях ХОБЛ с 19 до 5 %. При этом уменьшение

ПАР осложнений ХОБЛ происходило на фоне увеличения числа вакцинированных пациентов. Установлен однонаправленный характер изменений в форме снижения доли невакцинированных пациентов и снижения суммарного ЭУ от совокупных осложнений ХОБЛ с 13,16 млн. руб. до 6,06 млн. руб. Установленным фактом повышения рентабельности профилактики осложнений ХОБЛ явился расчет соотношения среднего количества невакцинированных вновь выявленных пациентов к среднему ежегодному экономическому ущербу. Показано, что необходимые расходы на вакцинацию и предотвращение воздействия ФР будут в 5,2 раза меньше возможного ежегодного ЭУ. Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что профилактика против пневмококковой инфекции является экономически эффективным мероприятием для снижения бюджетных затрат здравоохранения, связанных с лечением ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХОБЛ представляет собой одну из наиболее актуальных проблем здравоохранения со стремительным ростом экономических потерь и расходов на лечение в подавляющем большинстве стран мира вне зависимости от уровня их финансового благосостояния и выделяемых бюджетных средств [260]. Реальная ситуация с ХОБЛ усугубляется высокой полиморбидностью пациентов, поздней диагностикой данного заболевания, увеличением резистентных форм возбудителей обострения на фоне чрезмерного применения антибиотиков, недостаточной приверженностью к лечению, а также ошибками фармакотерапии и малым охватом вакцинацией в группах риска среди взрослого населения [102; 110].

Особое внимание вызывает факт, что в мировой практике здравоохранения ХОБЛ средней и большей тяжести в основном диагностируется у пациентов после 60 лет [10; 52; 197].

Аналитическое изучение научной литературы и обширных материалов клинической практики позволило нам разработать тему исследования, которая способна интегрировать основы эффективного решения проблемных вопросов лекарственного обеспечения пациентов и оптимизации фармакотерапии ХОБЛ с определенными приоритетами тех актуальных вопросов, которые в настоящий период времени остаются без ответа или изучены недостаточно. Анализ данных официальной статистики за период прошедших 10-12 лет выявил наличие комплексной проблемы с ХОБЛ в стране и Астраханском регионе. В ее общую характеристику входят сниженная доступность лекарственного обеспечения и существенные отклонения от действующих стандартов в применении препаратов базисной терапии из-за преимущественного назначения короткодействующих бронходилататоров с минимизацией назначений препаратов двойной и тройной бронходилатации. Значимость проблемы дополняется отсутствием у больных ХОБЛ региональной льготы на приобретение базисных препаратов, что нарушает логистические процессы в лекарственной доступности и в итоге снижает

эффективность лечения. Сохраняется сложная ситуация, в которой на федеральную льготу могут рассчитывать только инвалиды с тяжелым течением ХОБЛ. Анализ медицинской документации показал устойчивую практику раздельного применения двух дозированных ингаляторов с целью замены фиксированных комбинаций длительно действующих бронходилататоров, что вновь способствует снижению безопасности и эффективности исходов госпитальной терапии. В состоянии профилактического аспекта ХОБЛ также имеются отклонения в плане сочетанного и последовательного применения вакцин, создающие риск увеличения числа обострений заболевания до 2-х и более раз в одном году. Данные анкетирования профилактической активности у врачей первичного звена по предупреждению обострений ХОБЛ и рациональной модификации факторов риска развития болезни выявили существенно сниженный уровень этого перспективного направления работы.

Таким образом, вышеизложенное состояние проблемы свидетельствует о высокой медико-социальной значимости ХОБЛ. Проблема сохранения общественного здоровья в стране ассоциируется с ограничением распространенности данного заболевания, потерями трудоспособности, значимым экономическим ущербом и преждевременной смертностью от ХОБЛ среди взрослого населения.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация фармакотерапии ХОБЛ на основании комплексного клинико-экономического анализа. Для реализации избранной цели предстояло выполнить семь взаимосвязанных и взаимообусловленных задач. Первой из поставленных задач явилось проведение оценки экономического бремени ХОБЛ в Астраханской области, в которой на основе анализа «стоимости болезни» рассчитывались совокупные затраты, связанные с этапным ведением этой категории больных. Вторую задачу представляли характеристики особенностей течения обострения ХОБЛ с учетом ее установленных фенотипов. Данная задача дополнялась анализом проводимой фармакотерапии и определением соответствия действующим клиническим рекомендациям. Третьих, для оценки тяжести и клинико-лабораторных

особенностей обострения ХОБЛ были проанализированы взаимосвязи между уровнями биомаркеров воспаления фракталиа, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов ПОЛ с различными фенотипами данного заболевания. Четвертой задачей, учитывая клиническую важность особенностей ведения пожилых пациентов с ХОБЛ, явилось проведение анализа безопасности фармакотерапии с совместным использованием двух аналитических инструментов EURO FORTA и STOPP/START. Пятая задача посвящалась проведению комплексной оценки льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ в региональном аспекте с использованием методологий АТС/DDD и АВС/VEN анализа. В рамках этой же задачи в обследуемом регионе впервые оценивался ассортимент бронхолитических и противовоспалительных препаратов, зарегистрированных в РФ. Шестой задачей ставилось проведение фармакоэпидемиологического анализа потребления и доступности бронхолитических и противовоспалительных лекарственных препаратов у больных ХОБЛ в аптечном сегменте региона по методологиям АТС/DDD и ВОЗ/НАІ. Седьмой задачей стало проведение проспективного фармакоэкономического анализа с целью определить перспективность пневмококковой вакцинопрофилактики в качестве эффективного инструмента по снижению экономического бремени ХОБЛ. Заключительной задачей являлось оценить на основе фармакоэпидемиологического анализа и экономических расчетов состояние пневмококковой вакцинации в группах риска взрослого населения и доказать отсутствие вакцинопрофилактики, как определяющего фактора риска обострения ХОБЛ и развития внебольничной пневмонии.

Первым компонентом, исходно определяющим актуальность исследования, явилось проведение оценки экономического бремени ХОБЛ. Анализ распространенности ХОБЛ и БОД в АО по окончании 5-летнего периода (2015-2019 гг) выявил однонаправленные тенденции роста этих показателей. Так, прирост показателя БОД по окончании 2019 г. выразился повышением на 20830 (7,2%) человек, а увеличение количества пациентов с ХОБЛ составило 311(10,8%). При этом прирост суммарного показателя распространенности ХОБЛ

по отношению к общей структуре БОД составил через 5 лет 1,2%. Следует отметить, что полученные данные получили реакцию органов управления здравоохранением и вошли в разработку предупредительных мер по минимизации негативного влияния ХОБЛ.

В соответствии с методологией анализа нами рассчитывались прямые медицинские затраты на оказание стационарной помощи больным ХОБЛ. За 5-летний период количество госпитализаций увеличилось на 697 случаев и составило к исходному году 62,2%. Напряженность использования коечного фонда больниц АО привела в свою очередь к значительному росту показателя койко-дней, проведенных больными ХОБЛ в стационаре. Так, по окончании 2019 г. интересующий показатель стал достигать 16362 койко-дня и увеличился в абсолютном значении на 6273. Отсюда следует, что суммарные затраты на лечение госпитализированных пациентов с ХОБЛ спустя 5-летний период составили 32,22 млн. руб. и увеличились к показателю 2015 г. на 15,48 (92,5%) млн. руб.

Прямые медицинские затраты на амбулаторную помощь больным ХОБЛ за исследуемый период не отличались статистическим постоянством. Если в 2015 г. данные затраты составили 4,66 млн. руб., то по окончании 2019 г. снизились до 3,17 млн. руб. Анализ структуры прямых затрат показал, что снижение общего показателя затрат происходило за счет уменьшения количества обращений по поводу заболеваний (на 41,7%) и числа госпитализаций в дневной стационар (на 29,1%), максимально зарегистрированных в 2019 г. Отсюда на долю первого показателя отнесено 1595 обращений и второго – 117 госпитализаций. В то же время, спустя 5-летний период, по окончании 2019 г. нами выявлен прирост на 25,5% показателя посещений с профилактическими целями.

Анализ оказания СМП и НМП больным ХОБЛ в АО выявил за период 2015-2019 гг. рост количества вызовов для оказания этих форм помощи на 10,1% и 30,3% соответственно. Расчетное увеличение затрат на СМП и НМП составило в динамике пяти лет 45,5% и в денежном эквиваленте 4,99 млн руб. только за 2019 г. В целом проведенный нами анализ прямых медицинских затрат на лечение

больных ХОБЛ за период пяти лет показывает устойчивую тенденцию увеличения финансовых затрат регионального здравоохранения. По окончании 2019 г. суммарные затраты на лечебные мероприятия у больных ХОБЛ составили 40,39 (62,7%) млн руб. из бюджета регионального здравоохранения. В расчете прямых немедицинских затрат нами учитывались социальная выплата инвалидам и соответствующие пособия по временной нетрудоспособности из-за заболевания. Нами установлено, что доля инвалидов по ХОБЛ в структуре БОД за исследуемый период существенно не изменялась и составляла в колебаниях от 15,9 до 16,9%. При этом затраты на пособия по инвалидности также не имели большого размаха показателей и колебались от 4,28 до 4,48 млн. руб.

Анализ другого важного компонента бремени ХОБЛ, присутствующего наряду с ранее указанными прямыми затратами на непосредственное лечение заболевания, подтвердил реальное доминирование непрямых затрат (преимущественно обусловленных постоянной нетрудоспособностью). Заключительный расклад произведенных затрат в структуре экономического бремени ХОБЛ в регионе за период 2015-2019 гг. правомочно получил следующее представление: прямые медицинские затраты (в том числе и накладные расходы) составили 23,5%, непрямые затраты достигли своего максимума 76,5%.

В заключение проделанной аналитической работы был определен суммарный объем затрат и расходов из бюджета регионального здравоохранения, составивший за 5-летний период 757,1 млн. руб., что равнозначно 0,03 % ВРП Астраханского региона. Как указывалось выше, в структуре ущерба от ХОБЛ преобладают непрямые затраты (потери в экономике), связанные с преждевременной смертью лиц трудоспособного возраста, которые в экономическом эквиваленте за 5 лет составили 579,09 млн. руб. или 76,5% от совокупных затрат и потерь. При этом общее количество прямых медицинских затрат за исследуемый период составило 178,02 млн. руб. или 23,5% от совокупных затрат и потерь. На основании анализа экономических потерь и затрат здравоохранения следует сделать реалистичное заключение о ХОБЛ как заболевании с особым медико-социальным значением.

Необходимость уточнения клинических особенностей обострения ХОБЛ и фармакотерапии госпитализированных пациентов была вызвана взаимосвязями между тяжестью заболевания и фенотипами. Анализ медицинских карт стационарных пациентов показал, что распространенными фенотипами ХОБЛ оказались ХОБЛ+БА и смешанный (соответственно 39,3% и 22,8%). Преобладающим возрастом больных явились 60 - 69 лет, среди которых доля пожилых мужчин значительно увеличивалась и достигала в разных фенотипах от 88 до 100%. Достаточно часто больные ХОБЛ являлись активными курильщиками, так при эмфизематозном фенотипе фактор курения выявлен в 43,7%. У пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами отмечалось тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, что по факту являлось важным клиническим отличием от бронхитического и ХОБЛ+БА фенотипов. На основании клинико-функциональной характеристики пациентов и факторов, усугубляющих тяжесть течения ХОБЛ, установлено, что часто рецидивирующее течение ХОБЛ было наиболее характерным для смешанного фенотипа и фенотипа ХОБЛ+БА, соответственно у 92% и 98,8% больных. Результаты mMRC на уровне 3 и 4 баллов были выявлены при фенотипе ХОБЛ+БА и составили 58,1% и 18,6% соответственно. Показатель с уровнем 3 балла по шкале mMRC обнаружен у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (64,6%). У 54,3% больных с бронхитическим фенотипом также выявлялся аналогичный по значению показатель, однако у 28,6% он достигал 4 баллов.

В региональном аспекте приобретают актуальность причины частых обострений ХОБЛ. Анализ клинического ведения пациентов выявил весьма высокую частоту обострений заболевания при всех установленных фенотипах в колебаниях от 85,7% до 98,8%. Одной из причин особенностей течения ХОБЛ в регионе является сохранение высокой доли активных курильщиков, что обеспечивает дополнительное увеличение рисков дальнейшего отягощения ХОБЛ в рамках представленных фенотипов. В результате проведенного анализа 96% стационарной категории пациентов (в колебаниях показателей от 85,7% до 98,8%) были отнесены согласно классификации GOLD к категории *D* тяжести ХОБЛ.

Изучение данных о различных клинических типах пациентов с ХОБЛ позволило нам расширить понимание роли коморбидной патологии у исследуемых. Изучение специфики полиморбидности пациентов всех фенотипов ХОБЛ позволило определить АГ и ХСН, как наиболее часто встречаемые у госпитализированных. Важно отметить, что заболевания сердечно-сосудистой системы существенно отягощали тяжесть состояния и нарушения легочной вентиляции у пациентов с ХОБЛ, способствуя увеличению частоты госпитализаций и смертности [5].

Важной клинической особенностью коморбидной патологии у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ может считаться высокая частота выявления ХИМ, ИБС и СД ($r=0,559$, $p<0,001$). У пациентов с эмфизематозным фенотипом преимущественное влияние на индекс Charlson оказывал возраст ($r=0,536$, $p<0,001$). Однако при смешанном фенотипе ХОБЛ выявлялась умеренная взаимосвязь с возрастом ($r=0,461$, $p<0,001$) и сопутствующей патологией ($r=0,474$, $p<0,001$). О взаимном отягощении основного заболевания за счет влияния коморбидной патологии может свидетельствовать прямая умеренная корреляционная связь между значениями индексов ADO и Charlson у пациентов с эмфизематозным ($r=0,407$, $p<0,04$) и смешанным ($r=0,537$, $p<0,001$) фенотипами.

Впервые с учетом анализа структуры коморбидной патологии нами установлено влияние индекса коморбидности Charlson на выживаемость пациентов при различных клинических фенотипах ХОБЛ. Результаты проведенных расчетов свидетельствуют о том, что медиана индекса коморбидности Charlson, составляющая 5 баллов, ассоциируется с высоким риском смерти больных ХОБЛ. В прогностическом плане это указывает на вероятность выживаемости в течение 10 лет как не превышающую 21%.

Таким образом, применение клинических данных о разнообразии фенотипов ХОБЛ и улучшение понимания региональных особенностей течения этого заболевания позволит существенно приблизить решение проблемы повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

ХОБЛ оказывает системное влияние на уровне всего организма больных и может считаться совокупностью различных клинических синдромов. В этой связи совершенствование подходов к распознаванию фенотипов заболевания и диагностика тяжести обострения с обоснованием адекватной лекарственной терапии приобретают важное клиническое значение. Внедрение в клиническую практику определения уровней биомаркеров воспаления ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ является эффективной мерой для оптимизации диагностики преимущественного фенотипа ХОБЛ и прогнозирования исходов терапии, определяющих риск развития частых обострений.

В результате проведенного исследования у всех пациентов с ХОБЛ при сопоставлении с контрольной группой было выявлено статистически значимое повышение исходных уровней ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ, отражающее их представительство в качестве маркеров воспалительного процесса. Максимально высокие значения ФКН были зарегистрированы при бронхитическом фенотипе ХОБЛ, достигающие 2,3 нг/мл и существенно отличающиеся от показателей в других фенотипах ($p < 0,001$). Аналогичный характер изменений отмечался с уровнем СРБ у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, когда количественное значение тестируемого маркера было статистически высоким и составляло 23,5 мг/л ($p < 0,001$). Наряду с повышением уровня СРБ у данной категории пациентов обострение ХОБЛ сопровождалось повышением содержания ТБК - активных продуктов ПОЛ до 17,3 мкмоль/л. При этом различие показателя было статистически значимо выше такового у больных с эмфизематозным, смешанным и overlap-фенотипом (ХОБЛ-БА) ($p < 0,001$).

Применение корреляционного анализа позволило установить положительную связь высокой силы между уровнями ФКН и СРБ ($r = 0,88$, $p < 0,001$). Количественное изменение уровня ФКН вызывает им же опосредованное и статистически значимое изменение уровня СРБ. Общей причиной одновременного повышения уровня двух маркеров острой фазы воспаления может являться обострение ХОБЛ. Взаимосвязанность процессов воспаления и оксидативных повреждений в организме больных ХОБЛ исходит от

положительной корреляционной связи высокой силы между уровнями ФКН и ТБК-активных продуктов ПОЛ ($r=0,93$, $p<0,001$). Следующая прямая положительная корреляционная связь высокой силы была выявлена между уровнями СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ ($r=0,82$, $p<0,001$). С позиций патогенеза обострения ХОБЛ подобная зависимость между исследуемыми биомаркерами может быть объяснима наличием порочного круга сложных нарушений, в которых активность и распространенность воспалительного процесса определяет дисбаланс ПОЛ.

Появление значимого доказательного уровня происходит после выявления прямой положительной связи высокой силы в ранговой корреляции между уровнями ФКН с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ, где $\tau =0,85$; $p<0,001$ и $\tau =0,75$; $p<0,001$ соответственно. Поддерживает доказательную позицию коэффициент корреляции Кендалла с уровнем ФКН у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ ($\tau=0,51$; $p<0,001$), что соответствует корреляционной связи средней силы. Наличие положительной взаимосвязи слабой силы с уровнем ФКН, СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ было выявлено у больных с overlap-фенотипом (ХОБЛ+БА). Вместе с тем взаимосвязь этих же биомаркеров увеличилась и стала соответствовать умеренной силе корреляции при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ ($\tau=0,48$ и $\tau=0,55$; $p<0,001$). Корреляционная связь умеренной силы установилась между СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ с бронхитическим и смешанным фенотипом ХОБЛ. При этом коэффициент корреляции Кендалла составил в обоих вышеназванных примерах соответственно $\tau =0,63$; $p<0,001$ и $\tau =0,76$; $p<0,001$.

В заключение следует отметить, что завершённое исследование в очередной раз подтверждает совместное представительство ФКН, СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ в качестве биомаркеров воспалительного процесса. Максимально высокие уровни данных биомаркеров были выявлены у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, госпитализированных в связи с обострением. Данный факт неоднократно являлся клиническим примером, в котором с учетом тяжести обострения и определения фенотипа заболевания осуществлялось

рациональное распределение больных ХОБЛ по лечебным и прогностическим группам.

Анализ регионального применения фармакотерапии ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях выявил системные отклонения от рекомендаций GOLD и PPO. Краеугольным вопросом явилась низкая приверженность в применении базисной терапии современными бронходилататорами, что (даже в неполном перечне) создает существенное отягощение течения ХОБЛ за счет прогрессирования коморбидной патологии, снижает вероятность выживаемости пациентов, требует обеспечения препаратами двойной (и/или тройной) бронходилатации и т.п. В результате 34,7% больных ХОБЛ, из них с преимущественно бронхитическим (42,9%) и смешанным (54%) фенотипами, не получили препараты базисной фармакотерапии. Анализ данных анамнеза исследуемых лиц выявил нехватку материальных средств на приобретение ЛП наиболее частой причиной недостаточной приверженности пациентов к базисной терапии в амбулаторных условиях. По нашему мнению, оптимизация расходов из бюджета здравоохранения на амбулаторный сегмент способна лучшим образом изменить ситуацию и обеспечить экономическую перспективу для снижения затрат на лечение ХОБЛ, предусматривающих снижение количества госпитализаций.

Таким образом, условия реальной клинической практики вновь определяют ХОБЛ как заболевание, зависящее от качества оказания амбулаторно-поликлинической помощи. Отсюда следует, что качественное лечение пациента на уровне первичного звена может предотвратить его обращение за специализированной помощью.

Ретроспективное исследование состояния региональной доступности базисной терапии ХОБЛ в льготной категории пациентов за 3 года выявило неудовлетворительный результат. Так, несмотря на увеличение льготополучателей в 2021 г., обеспеченность льготными лекарствами составила лишь 4,8% от всех находящихся на диспансерном наблюдении больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. По сравнению с 2019 г. суммарное

количество DDD/1000 в день льготополучателей изменилось на тенденцию к снижению в 2021 г. Данный факт – это свидетельство о снижении обеспечения препаратами базисной терапии всех нуждающихся больных ХОБЛ. Анализ показал, что в 2021 г. показатель DDD/1000 льготополучателей в день Тиотропия бромида составил 275 (уровень обеспеченности этим препаратом составил по эквиваленту 27,5 % среди льготников), что противопоставляется фактической потребности в данном препарате у 66,9% нуждающихся пациентов. Схожие результаты были получены при оценке потребления комбинаций препаратов иГКС/ДБА, когда DDD/1000 льготополучателей в день был равен 356. В то же время, количество больных ХОБЛ, которым были необходимы данные препараты, составляло 60,4%.

Таким образом, полученные результаты обозначили недостаточное обеспечение основными базисными препаратами пациентов ХОБЛ льготной категории пациентов Астраханской области. Однако, результаты ABC-VEN анализа продемонстрировали рациональное использование бюджетных средств на льготное обеспечение пациентов с ХОБЛ. В связи с чем, была установлена возможность расширения перечня закупаемых препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями, без существенных дополнительных экономических затрат. Стоит отметить, что в соответствии с локальными нормативными документами пациенты с ХОБЛ не относятся к категории региональных льготников и имеют право на получение только федеральной льготы при наличии инвалидности [94; 95; 99; 107; 108].

Анализ объема продаж бронхолитических и противовоспалительных препаратов за прошедшие 3 года выявил значительное преобладание короткодействующих бронхолитиков из группы КДБА и их комбинации с КДАХ, а также иГКС. Препараты, применяемые для базисной терапии ХОБЛ, имели низкий объем продаж, поэтому были представлены сегментом DU10%. Полученные результаты подтвердились результатами изучения физической доступности с самой высокой реализацией у КДБА (Сальбутамола). 50-80% доступность отмечалась для другого представителя группы КДБА (Фенотерола) и

комбинации КДБА с КДХА (Ипратропия бромид+Фенотерол) и иГКС (Будесонида). Следует отметить, что результаты настоящего анализа с использованием методологии ВОЗ/НАИ совпали с данными исследований вьетнамских коллег о доступности Сальбутамола. При этом данный препарат был доступен для покупателей в оригинальной (77,1%) и воспроизведенной (17,9 %) формах [323]. Также в систематическом обзоре, включавшем результаты 29 исследований с данными из 60 стран с низким и средним уровнем дохода, показатель доступности для КДБА в 80% фиксировался в шести из 58 стран. Для иГКС подобный показатель отмечался в трех из 48 стран [389]. Несмотря на то, что было выявлено превышение региональных цен над международными референтными ценами ($KMЦ > 1$), важно упомянуть, что согласно методологии ВОЗ цены считались приемлемыми для пациентов, за исключением оригинального препарата Флутиказона/Сальметерола.

Анализ экономической доступности показал, что доступными препаратами являлись только КДБА и иГКС, имеющие КЭД менее или равный 1. Препараты для базисной терапии имели $KЭД > 1$, а самый высокий КЭД был отмечен у препаратов тройной фиксированной комбинации Результаты ранее проведенного нами исследования также показали наименьшие величины коэффициента адекватности платежеспособности, а следовательно наибольшую доступность у Сальбутамола, в то время как Тиотропия бромид в форме капсул с порошком для ингаляций имел наивысшее значение данного коэффициента. Среди противовоспалительных ингаляционных ЛП наибольшая доступность отмечалась у Беклометазона в форме ДАИ 50 мкг [1]. По результатам систематического обзора стоимость ингаляторов КДБА составляла около 1–4 дней заработной платы, иГКС - 2–7 дней, а иГКС-ДДБА — не менее 6 дней [361].

В исследовании установлена причина низкой физической доступности препаратов для базисной терапии ХОБЛ, объяснимая высоким КЭД. Исходное предположение полностью подтвердилось выявлением относительно сильной корреляционной связью между физической и экономической доступностью ($V=0,446$; $p<0,05$). Следовательно, невозможность приобретения препаратов в

соответствии с современными клиническими рекомендациями способствует снижению уровня региональной приверженности к лечению, а следовательно, увеличению экономического ущерба государства от ХОБЛ на фоне роста числа госпитализаций и случаев инвалидизации населения. Подобный результат согласуется с рядом международных исследований. К примеру, в наблюдательном когортном исследовании, проведенном в США, было показано, что у пациентов, получавших отсроченную поддерживающую терапию, вероятность последующего обострения, требующего госпитализации, была на 68% выше, а вероятность обострения, требующего посещения неотложной помощи, на 80% выше по сравнению с пациентами, получающими поддерживающую терапию в амбулаторных условиях [260]. Таким образом, становится очевидной необходимость количественного увеличения числа льготополучателей с максимально доступным объемом их обеспечения. Эта позиция соотносится с аналогичным исследованием Малявина с соавторами, указывающим, что затраты на обеспечение всех больных ХОБЛ рекомендуемой базисной лекарственной терапией в амбулаторных условиях будут компенсироваться снижением затрат на лечение обострений [78].

В этой связи нами было проведено исследование с учетом региональных особенностей доступности бронхолитических и противовоспалительных препаратов, применяемых в терапии ХОБЛ (регистрация в РФ, учет оценки ассортимента препаратов и соотношения их референтных и взаимозаменяемых форм). Проведенный анализ количества референтных и соответствующих взаимозаменяемых форм бронхолитиков и противовоспалительных средств позволит оптимизировать лечение пациентов в регионе с различными фенотипами ХОБЛ. Знание ассортимента одинаковых по эффективности и безопасности ЛП может способствовать сохранению приверженности пациентов к лечению. Для практикующих врачей - это еще и верный путь к повышению терапевтического маневра применения взаимозаменяемых препаратов с эквивалентным эффектом референтных ЛС. Ведущим условием при замене ЛП в рамках одного МНН является учет возможного риска развития НР и

неэффективности терапии при использовании препаратов, не являющихся взаимозаменяемыми. Это может сказаться на отдаленном исходе заболевания и привести к дополнительным расходам на лечение.

Адекватная фармакотерапия у пожилых пациентов с ХОБЛ требует корректного и сбалансированного подхода на всех уровнях медицинского сопровождения. Выше сказано, что коморбидная патология у этой категории пациентов неизбежно сопровождается полипрагмазией. Для достижения терапевтической цели клинически обоснованная полипрагмазия предусматривает постоянный мониторинг эффективности и безопасности ЛС [93]. Примером подобной полипрагмазии явилось сочетание препаратов бронхолитической и антимикробной терапии в лечении тяжелого обострения ХОБЛ, когда включаются несколько антибактериальных средств с одновременным использованием двойных или тройных комбинаций бронходилататоров [138]. Отсюда следует, что сама клиническая практика стала определять необходимость использования специальных алгоритмов аудита назначаемой фармакотерапии для её оптимизации в контексте повышения безопасности приема лекарственных средств у пожилых пациентов. Исследования назначений ПНЛС у пожилых пациентов в РФ и за рубежом показали значение совместного применения STOPP/START критериев для повышения качества терапии с сохранением позитивной эффективности до 6 месяцев, причем продолжительность госпитализации сокращается в среднем на 3 дня [93]. Имеющиеся данные о применении аналитических инструментов исследования безопасности фармакотерапии – STOPP/START и EURO FORTA, обладают доказанной эффективностью в оптимизации фармакотерапии пожилых полиморбидных пациентов. Однако разные инструменты имеют отличия, заключающиеся в том, что некоторые препараты, входящие в один критерий, не используются в других [296]. Поэтому совместное использование нескольких алгоритмов будет способствовать достижению лучших результатов.

В рамках собственного исследования антибактериальной и бронхолитической терапии ХОБЛ у пожилых пациентов нами был изменен

принцип использования инструментов оценочного алгоритма, в котором соответствие лекарственных назначений критериям STOPP/START дополнялось системой анализа EURO FORTA. Впервые на основании совместного применения оценочных методик STOPP/START и EURO FORTA выявлена возможность улучшить прогнозирование рисков проводимой фармакотерапии у пожилых пациентов. По результатам выполненного анализа было установлено, что 102 назначения антибиотиков, представленных фторхинолонами, в 81,2% относились к категории риска С и D по системе EURO FORTA. С клинических позиций необходимость подобных назначений была обусловлена тяжестью течения и частыми обострениями ХОБЛ. Следует отметить, потенциальные риски при применении фторхинолонов у пожилых пациентов не всегда учитываются в действующих клинических рекомендациях, несмотря на высокую частоту их назначения при тяжелых обострениях ХОБЛ. Противоречивые недочеты присутствуют и в вышеуказанных источниках. Так, в базе данных критериев STOPP/START отсутствуют рекомендации по применению антибактериальных средств. В то же время в разделе EURO FORTA «Бактериальные инфекции и вакцинация» этому вопросу уделяется весьма большое внимание.

Исход лечения бактериальных инфекций оценивается индивидуально на основе соответствия диагнозу и результату микробиологической диагностики. Вместе с тем критерий START I содержит рекомендации по проведению ежегодной сезонной противогриппозной вакцинации и вакцинации против пневмококковой инфекции, по крайней мере однократно у лиц старше 65 лет в соответствии с национальными рекомендациями. Распределение вакцинации с учетом класса А по системе EURO FORTA подчеркивает важность этих профилактических мероприятий.

Касаемо бронхолитической терапии, в соответствии с критерием START B1 пациентам с ХОБЛ рекомендуется регулярное назначение ДДБА или ДДАХ. В свою очередь критерии EURO FORTA позволяют определить предпочтительную группу бронхолитиков. Для больных пожилого и старческого возраста первоочередными препаратами являются ДДАХ, так как количество и

чувствительность холинергических рецепторов по мере старения бронхолегочной системы не меняются, что приводит к адекватному бронхолитическому ответу на их введение. Отсутствие кардиотоксичности и тахифилаксии является еще одним аргументом в пользу предпочтительного использования ДДАХ у пожилых пациентов, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [27]. Эти преимущества объясняют отношение ДДАХ к классу А. Но при этом надо учитывать, что ДДАХ противопоказаны больным с закрытоугольной глаукомой и аденомой предстательной железы, что соответствует STOPP G3. В нашем исследовании частота встречаемости данного критерия составила 10,6 %. По результатам *Батюкиной С. В.* STOPP G3 был выявлен у 7,8 % пациентов [14].

Система EURO FORTA позиционирует ДДБА, как препарат группы В. Многочисленные исследования показали, что β 2-адренорецепторы при сохраняющейся плотности с возрастом теряют чувствительность, что приводит к снижению ответа на введение β 2-агонистов. Кроме того, пожилые пациенты особенно уязвимы к развитию побочных эффектов этой группы препаратов. Одним из них является синдром «запирания бронхов», связанный с уменьшением просвета и дренажной функции бронхов. Также возможно развитие нарушения сердечного ритма, ишемии миокарда, сердечной недостаточности, гипокалиемии, особенно при одновременном приеме с тиазидными диуретиками, гипергликемии, что важно учитывать у пожилых пациентов с коморбидной патологией [27,114]. Критерий START B2 указывает на необходимость назначения иГКС пациентам с тяжелой ХОБЛ при ОФВ1 меньше 50%, несмотря на то что по системе EURO FORTA регулярный длительный прием иГКС сопряжен с потенциальным риском развития НПР и относится к группе С. Таким образом, необходимо иметь обоснованные критерии для назначения препаратов этой группы. Согласно, клиническим рекомендациям, решение применения иГКС зависит от трёх основных факторов – выраженности симптомов ХОБЛ, частоты предшествующих обострений и уровня эозинофилов [138].

По результатам нашего анализа фармакотерапии обоснованная необходимость в назначении иГКС отмечалась у 36,2% пациентов. В других исследованиях частота встречаемости START B1 (1,7-11,8%) и START B2 (7,5-8,8%) была значительно ниже. Это объясняется тем, что в них были включены пациенты с фибрилляцией предсердий и СД, а ХОБЛ являлась сопутствующей патологией [14; 34; 69].

Объективизация подходов к назначениям лекарственных препаратов и лечебных процедур достигается путем интерпретации критериев STOPP/START и EURO FORTA. В настоящем исследовании наряду с лекарственными назначениями 23,9% пациентов с тяжелой хронической гипоксемией получали постоянную кислородотерапию, что соответствует критерию EURO FORTA A. Вместе с тем с помощью критерия START B2 дополнительно выявлено еще 10,6% пациентов, нуждающихся в данной терапии. Применение критериев STOPP позволило нам оценить проводимую фармакотерапию с учетом сопутствующей патологии и совместно назначаемых препаратов. По результатам исследования 4,4% пациентов получали Пропранолол для лечения сопутствующей патологии (критерий STOPP G4). В соответствии с данными Зырянова С.К. [7] встречаемость данного критерия составила всего 0,8%. С учетом критерия STOPP G5 нами показано, что 1,8% пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью получали бензодиазепины, способствующие усугублению дыхательной недостаточности.

Анализ получаемой фармакотерапии с применением алгоритма соответствия EURO FORTA показал, что частота использования препаратов класса D, повышающих риск развития нежелательных побочных реакций (НПР), составила 18,5%. Также в 3,4% получали препараты класса C, сомнительного профиля соотношения эффективности/безопасности. Несмотря на это, в проводимой гипотензивной фармакотерапии, чаще использовались препараты класса A (74,8%), с доказанным преимуществом соотношения эффективности/безопасности у пожилых пациентов. Тем не менее, анализ комбинаций препаратов в проведенной гипотензивной фармакотерапии показал

присутствие препаратов классов С и D в 11 из 13 получаемых комбинаций. Таким образом, 28 пациентов (60,9%) получавших комбинированную терапию, подвергались возможному риску развития НПР. Класс С был представлен бисопрололом (селективным БАБ), а D – спиронолактоном (АА) и верапамилом (НАК). Использование препаратов классов С и D, нуждается в дальнейшем исследовании на предмет поиска альтернатив с учетом клинической специфики. Кроме того, вышеописанные ЛП требуют повышенного внимания в назначении пожилым пациентам ХОБЛ, страдающим АГ.

В процессе изучения данных применяемой антибактериальной терапии у пациентов с ХОБЛ, особое внимание привлек ряд особенностей связанных с резистентностью высеваемых возбудителей у исследуемых пациентов. В последние годы изучению микробиома у пациентов с ХОБЛ посвящено немало научных работ. В ряде исследований отмечается, что у пациентов с ХОБЛ легкого, среднетяжелого течения обострение чаще всего связано с *S. pneumoniae*, однако по мере прогрессирования бронхообструкции этиологическое значение приобретают грамотрицательные микроорганизмы *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*, в то время как тяжелые обострения чаще вызывает *P. Aeruginosa* [33; 44]. Хотя структура микробного сообщества при обострении не меняется, в его составе происходят заметные изменения. Лечение антибиотиками и кортикостероидами острых обострений ХОБЛ оказывает значительное, но противоречивое влияние на состав микробиома [132; 201]. Huang Y. и соавт. исследовали эндотрахеальные аспираты у интубированных пациентов с тяжелой ХОБЛ и пришли к выводу, что прогрессирование ХОБЛ связано с повышением количества представителей *Firmicutes* (*Streptococcus spp.* и др.) в дыхательных путях [132; 253]. В совокупности эти исследования показывают, что изменения в микробиоме легких у пациентов с ХОБЛ происходят на ранних стадиях заболевания и *P. aeruginosa* и *Firmicutes* чаще выявляются у пациентов с ХОБЛ на поздних стадиях болезни.

Безусловно, применение антибиотиков, является одним из необходимых компонентов терапии ХОБЛ, поскольку приводит к уменьшению риска

госпитальной летальности. Однако, частое применение антимикробных препаратов приводит к росту резистентности микроорганизмов при ХОБЛ. В настоящее время рост резистентности микроорганизмов является прогрессирующей глобальной проблемой [132]. Стоит отметить, что при назначении антибактериальной терапии необходимо учитывать региональные особенности резистентности.

Анализ чувствительности к антибактериальным препаратам показал высокую резистентность выделенных возбудителей к фторхинолонам у исследуемых пациентов. При этом фторхинолоны были наиболее часто назначаемыми препаратами стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Эмпирическая антибактериальная терапия была направлена на наиболее вероятных возбудителей обострений с учетом тяжести течения ХОБЛ. Кроме того, была выявлена умеренная резистентность к цефалоспорином. Обращает внимание достаточно высокий уровень присутствия бактерий продуцирующих БЛРС. У пациентов с крайне тяжелой формой течения заболевания чаще высевалась грамположительная флора (33,9%) по сравнению с грамотрицательной (23%). В то же время статистически значимая разница между микробным пейзажем при различной степени тяжести ХОБЛ не обнаруживалась ($p=0,621$). Данный факт свидетельствует о наличии устойчивости к противомикробным препаратам в среде возбудителей у исследуемых пациентов и необходимости поиска эффективных методов клинического воздействия на проблему высокой резистентности микроорганизмов в ближайшей временной перспективе.

Грамотрицательная флора имела более высокий уровень резистентности. Так, 40% *K. pneumoniae* являлись продуцентами β - лактамаз, половина из которых были карбапенемазами. Среди *E.coli* 50% выделяли цефалоспориназы. Практически все выявленные штаммы *Enterobacter* являлись продуцентами β – лактомаз, а низкий уровень чувствительности отмечался у *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *H. influenzae*, *Enterobacter* к фторхинолонам, а именно, к ципрофлоксацину. В результате анализа данных посевов исследуемых пациентов,

в общей среде выявленных возбудителей отмечалось заметное присутствие стрептококков, представленных штаммами *S. viridans* и *S. saprophyticus*, что составило 21,6% от общего числа возбудителей. Также анализ посевов выявил заметное присутствие *Enterobacter*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *H. influenza*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. В ходе проведения исследования не было выявлено статистически значимых различий между типом возбудителей и степенью выраженности бронхообструкции, за исключением грибов. Обращает внимание отсутствие в структуре выделенных возбудителей *S. pneumoniae*. Это объясняется тем, что в исследовании были пациенты преимущественно тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ. ($p=0,006$). Примечательно, что у этой категории пациентов отмечалось статистически значимое преобладание *C. albicans* ($p=0,002$). У пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения чаще выявлялась *H. influenza*. Учитывая высокую степень тяжести большинства исследуемых пациентов, вышеуказанные сведения свидетельствуют о наличии устойчивости к противомикробным препаратам в среде возбудителей исследуемых пациентов. Наличие резистентной флоры к получаемым антибиотикам показало более значимую корреляцию, чем выраженность бронхообструкции с неэффективностью антибактериальной терапии и привело к необходимости повторного курса антибиотиков. Эта ситуация является прямым следствием утяжеления течения ХОБЛ, а следовательно, чрезмерного использования антибактериальных средств, как одной из основных мер фармакотерапии при обострении.

Эффективным подходом к оптимизации сложной проблемы ХОБЛ и снижению бремени антибиотикоустойчивых инфекций является вакцинопрофилактика. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ по лечению ХОБЛ 2021 года, одним из факторов, влияющих на снижение риска обострений ХОБЛ и развития ВП наряду с отказом от курения, является вакцинопрофилактика, включающая как гриппозную, так и пневмококковую вакцинацию [59]. В связи с тем, что у пациентов с легким и среднетяжелым течением, доминирующим

этиологическим возбудителем является *S. Pneumoniae*, в рамках актуального исследования рассматривалась именно антипневмококковая вакцинация, как наиболее перспективный инструмент в предотвращении развития обострений, а следовательно и дальнейшего прогрессирования ХОБЛ с неизбежным ростом количества госпитализаций пациентов. В соответствии с данными Кокрановского систематического обзора, опубликованного в 2017 г., пневмококковая вакцинация статистически значимо снижала вероятность развития ВП (ОШ 62; 95% ДИ от 0,43 до 0,89) и обострений у пациентов с ХОБЛ (ОШ 0,60; 95% ДИ от 0,39 до 0,93) [384].

Пневмококковая вакцинация взрослых групп риска включена в национальный календарь прививок и рекомендована лицам старше 65 лет, страдающим хроническими заболеваниями, в том числе ХОБЛ. При этом следует отметить, что реализация вакцинопрофилактики в рамках календаря профилактических прививок является расходным обязательством бюджета субъектов РФ [19]. В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями 2019 г. пневмококковая вакцинопрофилактика пациентов из группы риска, страдающих хроническими заболеваниями легких, предполагает последовательный характер применения вакцин ПКВ13 и ППВ23 [137; 403]. Пневмококковая вакцинация является актуальным и экономически эффективным средством противодействия ПИ, особенно у лиц страдающих коморбидной патологией, что подтверждается целым рядом отечественных и зарубежных исследований. Тем не менее, исследования разных стран показывают схожие проблемы реализации пневмококковой вакцинопрофилактики, среди которых традиционно выступают: низкий охват, отсутствие единого подхода к проведению таких мероприятий, недостаточная уверенность пациентов в эффективности пневмококковых вакцин, а также низкая осведомленность о ПВ среди пациентов и врачей [284; 295; 402]. В связи с чем, в рамках данного исследования был изучен региональный аспект данного вопроса.

На основании целевого показателя вакцинации против ПИ (10% охват прививками пациентов из групп риска) следует заключить, что в Астраханском

регионе за четыре года этот показатель был недостаточным и характеризовался колебаниями от 0,5% до 3,7%. Исключение составили пациенты с хроническими заболеваниями легких, а аналогичный показатель в их группе составил 33%. Проведенное исследование выявило отклонения в последовательности применения пневмококковых вакцин ППВ13 и ПКВ23. Так, очередность вакцинации взрослых против ПИ должна начинаться с ПКВ13, однако этот стандарт не всегда был соблюден. За период вакцинации населения в 2015-2016 г.г. преимущественно применялась ППВ23, но ее применение сократилось до 40% в 2017 году. Применение ПКВ13 в указанном году приблизилось к 60% и осуществлялось параллельно с ПКВ23, создавая некоторую конкуренцию. Вместе с тем вакцинация в 2018 году проводилась исключительно за счет ПКВ13. Анализ региональной вакцинопрофилактики ПИ среди взрослого населения по итогам 2018 г. выявил явно низкий охват вакцинацией пациентов из групп с сердечно-сосудистыми (24,2%) и эндокринными (11,2%) заболеваниями, а также у иммунокомпрометированных лиц (0,3%). Как известно, пациенты всех перечисленных групп являлись основными источниками коморбидной патологии при ХОБЛ. Актуальность отсутствия вакцинопрофилактики ПИ достаточно убедительно показана приростом показателей заболеваемости ХОБЛ в период 2015-2018 г.г. от 9,3% до 11,06 % [100]. По сути, собственная эффективность вакцинопрофилактики в группах риска ПИ должна поддерживаться дополнительной иммунизацией вакциной ППВ23.

В анализе вопросов пневмококковой вакцинации был сделан акцент на усовершенствование оценки клинических показателей этого мероприятия. По результатам целевого анкетирования 313 врачей и 173 пациентов с ХОБЛ нами был изучен уровень информированности врачей в вопросах пневмококковой вакцинации, а также вакцинальный статус пациентов с установленной ХОБЛ. По результатам проведенного опроса установлено, что были привиты против ПИ только 26% пациентов с ХОБЛ. В данной ситуации ключевым аспектом выступает выявление клинического эффекта от вакцинации. По факту ответы привитых и непривитых респондентов позволили нам установить позитивную

разницу количества осложнений ХОБЛ в пользу, вакцинированных против ПИ и ознакомиться другими данными анкеты о тяжести ХОБЛ, высоком проценте активных курильщиков и недостаточном обеспечении препаратами базисной терапии. По данным опроса врачи амбулаторно-поликлинического звена, ответственные за проведение вакцинации против ПИ, показали достаточно высокий уровень знаний и оценили клиническую эффективность профилактической работы.

Вакцинопрофилактика входит в категорию затратных мероприятий, поэтому в интересах настоящего исследования нам потребовалось изучить экономическую эффективность и обосновать стратегию вакцинопрофилактики среди пациентов с повышенным риском развития ПИ. Для достижения этого врач должен обладать необходимыми знаниями в различных аспектах вакцинопрофилактики и способностью предоставления их пациентам в доступной для понимания форме [39]. Опрошенные специалисты амбулаторно-поликлинического звена, принимавшие непосредственное участие в проведении вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции, показали достаточно высокий уровень знаний. Следует отметить, что большинство опрошенных врачей высоко оценили клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции. Однако у части респондентов наблюдались некоторые пробелы в различных аспектах вакцинопрофилактики. Учитывая, что результаты ранее проведенного аналогичного анкетирования врачей совпадают с результатами настоящего опроса, проблема повышения информированности специалистов о целесообразности вакцинопрофилактики, в частности пневмококковой инфекции, остается актуальной и требует большего внимания в рамках непрерывного медицинского образования.

Важно понимать, что вакцинопрофилактика является не только эффективным, но и затратным мероприятием. В связи с чем, было решено провести изучение обоснованности экономической эффективности и выбора стратегии вакцинопрофилактики в контингентах повышенного риска развития респираторной пневмококковой инфекции среди взрослого населения

Астраханской области. Полученные результаты анализа свидетельствовали о наличии взаимосвязанных тенденций к росту количества лиц в группах риска и вероятных случаев ВП, в общей причине которых кроется минимальная по охвату и эффективности вакцинация. Безусловно, что стратегии с отсутствием вакцинации лучше оставаться, как версии несостоявшихся событий, однако прогнозирование повышения заболеваемости ПН в 10-летнем периоде является тревожным сигналом уже в настоящее время. Усугублением экономического аспекта региональной проблемы ПН традиционно становится повышение финансовых затрат на оказание медицинской помощи пациентам. Необходимо подчеркнуть, что затраты на лечение ПН среди застрахованных лиц в Астраханской области будут существенно увеличиваться на протяжении всех 10 лет исследования. По результатам проспективного расчета финансовых затрат, на фоне альтернативной стратегии «без вакцинации» оказанная медицинская помощь этой категории пациентов может оцениваться в сумму, составляющую 1,31 млрд. руб. Стоит отметить, что затраты на вакцинацию рассчитывались в соответствии с действующей в стране схемой проведения прививок.

Планируемая в перспективе на 10 лет вакцинопрофилактика представляется высокоэкономичным и доступным профилактическим мероприятием, способным оказать существенное влияние на снижение количества случаев ПН. Важно отметить, что определяющим условием повышения эффективности вакцинопрофилактики ПИ считалось применение двух невзаимозаменяемых полисахаридных вакцин ППВ23 и ПКВ13. Общей закономерностью вакцинопрофилактики за весь ее 10-летний временной период будет являться регулярно повторяющиеся мероприятия, в которых за первоочередным применением ПКВ13 у лиц, ежегодно пополняющих группы риска, следует первичное применение ППВ23 в другом календарном году. С учетом проведенных расчетов, число лиц, ежегодно поступающих в группу риска по предполагаемой ПН, будет находиться в колебаниях от 230 до 375 человек. Необходимо отметить, что происходящее изменение схемы вакцинации также предполагает снижение финансовых затрат на приобретение препаратов в течение

5 лет, т.е. до следующей ревакцинации ППВ23. Проспективный расчет показал, что для проведения вакцинации против ПИ, ориентированной требованиями национального календаря профилактических прививок, потребуется сумма, составляющая в течение 10 лет 28,5 млн. руб. Поэтому, оценка преимуществ стратегии профилактики «с вакцинацией» исходит от предотвращенных затрат, представленных, как экономический ущерб, связанный с распространением случаев ПН, которые были предупреждены в результате вакцинопрофилактики с использованием ПКВ13 и ППВ23. Полученная в результате расчета общая сумма предотвращенного экономического ущерба составила 1,14 млрд. руб.

Таким образом увеличение показателей заболеваемости ВП и финансовых затрат на ее лечение потребовали пересмотра подходов к профилактике и терапии этого заболевания. Крайне малую эффективность профилактических мероприятий в 2015-2018 г.г. показал охват вакцинацией в группах риска, не превышающим 2,5%. В итоге последовательных вычислений общая сумма предотвращенного ущерба на фоне вакцинопрофилактики с продолжительностью 10 лет может составить 1,14 млрд. руб. При этом предполагаемая сумма затрат на вакцинопрофилактику равняется 28,5 млн. руб., а стоимости лечения случаев ВП среди вакцинированных и невакцинированных лиц - 17,1 млн. руб. Таким образом, в бюджет здравоохранения возвратится 968,2 млн. руб. В результате проведенного исследования можно обоснованно утверждать, что в рамках региональных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение экономического ущерба от ХОБЛ, антипневмококковая вакцинация выступает эффективным и целесообразным подходом в достижении этой цели.

Стоит отметить, что заболеваемость ХОБЛ среди взрослого населения Российской Федерации демонстрирует неуклонный рост, отражая тем самым мировые тенденции. Прирост показателя заболеваемости за 2007– 2017 гг. составил 16,5% [134]. Высокий риск обострений и развития ВП у пациентов с ХОБЛ определяют важность профилактики осложнений этого заболевания. ФР вносят значительный вклад в прогрессирование и утяжеление ХОБЛ, поэтому изучение ФР играет важную роль в эффективном распределении ресурсов на

профилактику и лечение ХОБЛ органами здравоохранения. В исследованиях ХОБЛ существенное внимание уделяется таким ФР как курение, избыточное употребление алкоголя, низкая физическая активность и др. [67]. Эти работы выполняются как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях [40; 173]. К примеру, в исследованиях Жуковой О.В. с соавторами показано влияние курения на обострение ХОБЛ [40]. В другой работе этого автора предпринята попытка связать риск развития ВП у пациентов с ХОБЛ с приемом ингаляционных глюкокортикостероидов. Вероятность возникновения ХОБЛ на фоне воздействия профессиональных вредных факторов, таких как пары газов и пыль, была продемонстрирована в мета-анализе, проведенном учеными Российской Федерации, Казахстана и Азербайджана [380]. Однако не было отмечено работ, в которых отсутствие ПВ рассматривалось как ФР осложнений ХОБЛ. В связи с чем, особый интерес вызывает изучение отсутствия вакцинации от ПИ у пациентов в качестве ФР развития обострений ХОБЛ, который традиционно обеспечивает решающий вклад в увеличение регионального ЭУ, связанного с ХОБЛ. Поэтому была проведена оценка ЭУ от ФР, представленного отсутствием пневмококковой вакцинации у пациентов с ХОБЛ.

В рамках разработанной программы исследования, на основании данных систематического обзора с использованием метода атрибутивной статистики, был рассчитан ОР осложнений ХОБЛ, для определения доли лиц в региональной популяции, связанной с изучаемым ФР в Астраханском регионе за период 2015–2019 гг. За пятилетний период наблюдения отмечалось снижение ПАР: при ВП с 34 до 10%, а при обострениях ХОБЛ - с 19 до 5%. В процессе расчета ПАР наблюдалась положительная тенденция уменьшения популяционного риска осложнений ХОБЛ на фоне увеличения числа вакцинированных пациентов. Снижение доли не вакцинированных пациентов соответствует снижению суммарного экономического ущерба от осложнений ХОБЛ: с 13,16 млн. руб. до 6,06 млн. руб. за период наблюдения. Для оценки рентабельности профилактики осложнений ХОБЛ, было рассчитано соотношение среднего количества не вакцинированных вновь выявленных пациентов к среднему ежегодному экономическому ущербу.

Расчет средних затрат на ПВ показал, что расходы, необходимые для предотвращения действия ФР, будут в 5,2 раза меньше возможного ежегодного ЭУ. Полученные результаты исследования наглядно демонстрируют, что пневмококковая вакцинопрофилактика является действенным методом в сокращении расходов здравоохранения, связанных с лечением осложнений ХОБЛ.

В заключение следует отметить, что выполненное исследование основано на клинико-экономическом изучении проблемы ХОБЛ с позиций современного клинического ведения пациентов на различных этапах фармакотерапии этого заболевания, реального лекарственного обеспечения и безопасности назначения используемых препаратов. Представленные в работе рекомендации по оптимизации фармакотерапии ХОБЛ обоснованы с позиций доказательной медицины, актуальны в контексте современных проблем здравоохранения и целесообразны в практическом применении. В рамках настоящего исследования был реализован комплексный подход к совершенствованию фармакотерапии и в том числе наиболее представленной в популяции категории пожилых полиморбидных пациентов с ХОБЛ, обладающих наибольшим весом в сегменте затрат регионального здравоохранения. На примере этой категории пациентов нами определено клинически важное направление исследования, в котором проанализированы гериатрические особенности безопасности фармакотерапии, а сама данная возрастная группа с ХОБЛ представлена наименее защищенной с точки зрения социально-экономического аспекта. В этой связи значимым числом преференций в отечественной и мировой практике здравоохранения должны обладать пожилые пациенты с ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения, у которых по статистическому факту диагностика заболевания состоялась после 60 лет.

ВЫВОДЫ

1. По результатам проведенного анализа «стоимость болезни» хронической обструктивной болезни легких установлено преобладание непрямых затрат, экономический эквивалент которых за пять лет составил 579,09 млн. руб. (76,5% в структуре общего ущерба). Прямые затраты на лечение больных в течение исследуемого периода составили 178,02 млн руб.

2. У пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ наблюдается высокая частота выявления ХИМ, ИБС и СД ($r=0,559$, $p<0,001$). У пациентов с эмфизематозным фенотипом преимущественное влияние на индекс Charlson оказывал возраст ($r=0,536$, $p<0,001$). При смешанном фенотипе ХОБЛ умеренная корреляция с возрастом ($r=0,461$, $p<0,001$) и сопутствующей патологией ($r=0,474$, $p<0,001$). В фенотипе ХОБЛ+БА статистически значимых корреляций не было обнаружено. Доказана прямая корреляционная связь между значениями индексов ADO и Charlson у пациентов с эмфизематозным ($r=0,407$, $p<0,04$) и смешанным ($r=0,537$, $p<0,001$) фенотипами. Медиана индекса коморбидности Charlson ассоциируется с высоким риском смерти больных ХОБЛ. В прогностическом плане вероятность выживаемости составляет 21% в течение 10 лет.

3. Выявлена низкая приверженность в применении базисной терапии бронходилататорами, что создает существенное отягощение течения ХОБЛ за счет прогрессирования коморбидной патологии, снижает вероятность выживаемости пациентов, требует обеспечения препаратами двойной (и/или тройной) бронходилатации. В результате 34,7% больных ХОБЛ, из них с преимущественно бронхитическим (42,9%) и смешанным (54%) фенотипами, не дополучили препараты базисной фармакотерапии.

4. Выявлена прямая связь в ранговой корреляции между уровнями фракталкина с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ, составившие $\tau =0,85$; $p<0,001$ и $\tau =0,75$; $p<0,001$ соответственно. Коэффициент корреляции Кендалла с уровнем фракталкина у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ ($\tau=0,51$; $p<0,001$) соответствовал корреляционной связи средней силы. Наличие

положительной взаимосвязи слабой силы с уровнем фракталкина, СРБ и ТБК-активными продуктами перекисного окисления липидов было выявлено у больных с фенотипом ХОБЛ+БА. Взаимосвязь этих же биомаркеров увеличилась до умеренной силы корреляции при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ ($\tau=0,48$ и $\tau=0,55$; $p<0,001$). Корреляционная связь умеренной силы установлена между СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ. Коэффициент корреляции Кендалла составил в обоих вышеназванных фенотипах соответственно $\tau =0,63$; $p<0,001$ и $\tau =0,76$; $p<0,001$.

5. Результаты оценки факторов лекарственной безопасности (EURO FORTA и STOPP/START) выявили высокий уровень назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств у 61(53,9%) больного ХОБЛ. Из них у 10(16,4%) пациентов назначены одновременно два потенциально не рекомендованных лекарственных средства, а частота назначения ципрофлоксацина и пропранолола составила 73,2% (уровень *D* в системе EURO FORTA) и 4,4% (STOPP *G4*) соответственно. Из числа госпитализированных пациентов 36(31,9%) не получали базисную терапию препаратами ДДБА или ДДАХ, соответствующих критерию START *B1*, а 41 (36,3%) пациент с тяжелым течением ХОБЛ не принимали иГКС.

6. Обеспеченность льготными ЛП составила 4,8% у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Установлено уменьшение доли затрат на льготное обеспечение пациентов с ХОБЛ из общего количества расходов для всех льготных препаратов с 0,9% до 0,34%. В 2021 г. показатель DDD/1000 льготополучателей в день для тиотропия бромидом составил 275, что по уровню обеспеченности этим препаратом соответствовало эквиваленту 27,5% среди льготников при востребованности назначения данного препарата у 66,9% пациентов. По результатам оценки потребления комбинаций препаратов иГКС/ДДБА показатель DDD/1000 льготополучателей в день составил 356 (35,6%), когда в назначении данного препарата нуждалось 60,4% пациентов.

7. Анализ доступности и объема потребления препаратов базисной терапии с использованием фармакоэпидемиологической методологии АТС/DDD и

ВОЗ/НАИ выявил, что наиболее доступными препаратами являлись только КДБА и иГКС, имеющие КЭД менее или равный 1. Препараты для базисной терапии имели КЭД>1, а самый высокий КЭД был отмечен у препаратов тройной фиксированной комбинации. Причиной низкой физической доступности препаратов для базисной терапии ХОБЛ явился высокий КЭД. Данное предположение подтверждено выявлением корреляционной связи между физической и экономической доступностью ($V=0,446$, $p<0,05$).

8. Планируемая вакцинопрофилактика с последовательным использованием пневмококковых вакцин «Превенар 13» и «Пневмовакс 23» на основе моделирования процесса и проспективного расчета показала существенную разницу между предотвращенным ущербом (1,14 млрд руб.), суммой затрат на вакцинопрофилактику (28,5 млн руб.) и стоимостью лечения случаев внебольничной пневмонии у вакцинированных и невакцинированных (17,1 млн руб.), которая может составить по окончании 2028 года 968,2 млн. руб., что свидетельствует о высокой экономической целесообразности антипневмококковой вакцинопрофилактики.

9. Пневмококковая вакцинация способна существенно снизить риск обострений ХОБЛ и развития внебольничной пневмонии. Экономический ущерб, обусловленный ХОБЛ, за пятилетний период исследования может снизиться с 13,16 млн руб. до 6,06 млн руб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать внедрение в работу регионального Минздрава клинико-экономический анализ «стоимости болезни» с целью мониторинга и оценки бремени ХОБЛ. Принять за основу бюджетного планирования расчеты прямых медицинских затрат на стационарное и амбулаторное лечение, скорую и неотложную медицинскую помощь, а также учет немедицинских затрат, связанных с выплатами пособий по нетрудоспособности и инвалидности.

2. Использовать оценочные критерии частоты обострений ХОБЛ и влияния коморбидной патологии в соответствии с индексами ADO и Charlson для составления прогноза 10-летней выживаемости больных и темпов прогрессирования заболевания в действующей клинической практике.

3. Для персонализированного подхода к фармакотерапии ХОБЛ учитывать клинический фенотип, оценку фармакологической эффективности применяемых лекарственных препаратов.

4. Для уточнения тяжести обострения ХОБЛ, с учетом клинически значимого фенотипа заболевания, внедрить комбинацию биомаркеров системного воспаления фракталкина, СРБ и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов в клиническую практику.

5. Рекомендовать проведение анализа фармакотерапии на выявление ПНЛС пациентам ХОБЛ старше 65 лет с помощью комплексной оценки соответствия лекарственных назначений системе EURO FORTA с определением степени риска применения препаратов у пожилых пациентов по критериям STOPP/START.

6. Органам управления здравоохранением оптимизировать лекарственное обеспечение больных ХОБЛ в льготных категориях пациентов.

7. Рекомендовать региональному Минздраву оптимизировать кампанию по антипневмококковой вакцинопрофилактике с учетом результатов проведенных фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследований по этой проблеме.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ABC/VEN анализ	вспомогательный вид клинико-экономического анализа: по объемам затрат (activity-based costing) /по степени жизненной важности V(vital, жизненно-важные), E (essential, необходимые), N (non-essential, неважные)
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease /«Бремя обструктивных болезней легких»
CAT	(COPD Assessment Test) <i>оценочный тест ХОБЛ выраженности симптомов ХОБЛ</i>
CLOUD	обсервационное многоцентровое неинтервенционное исследование стратегий лечения пациентов с ХОБЛ
DALY	(Disability Adjusted Life Year) год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью
DU 90%	(Drug Utilization 90%) 90% потребления лекарственного средства
EURO FORTA	(Fit for The Aged) Клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов
GARD	(Global Alliance against chronic Respiratory Diseases) Глобальный альянс против хронических респираторных заболеваний
GOLD mMRC	Global initiative for chronic obstructive lung disease (modified Medical Research Council dyspnea scale) модифицированный вопросник для оценки тяжести одышки
POPE	Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe / Фенотипы хобл в исследовании в Центральной и Восточной Европе
RESPECT	(RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related aetiology) / исследование распространенности и диагностики ХОБЛ и ее этиологии, связанной с табакокурением
STOPP/START	(Screening Tool of Older People’s Prescriptions) скрининг потенциально не рекомендованных пожилым пациентам ЛС / (Screening Tool to Alert to Right Treatment) инструмент скрининга необоснованно не назначенных ЛС
SUPPORT	Non-interventional multicenter Study of spirometry Use to diagnose COPD and to Prescribe treatment to COPD patients in the outpatient institutions of the healthcaRe system of the Russian FederaTion / Неинтервенционное многоцентровое исследование применения спирометрии для постановки диагноза ХОБЛ и назначения лечения пациентам с ХОБЛ в учреждениях

амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения Российской Федерации.

АТС/DDD	Anatomic Therapeutic Chemical / Defined daily dose (анатомо-терапевтическо-химическая классификация / расчетная среднесуточная поддерживающая доза)
БА	Бронхиальная астма
ВН	Временная нетрудоспособность
ВОЗ/НАИ	Всемирная организация здравоохранения/Health Action International
ВП	Внебольничная пневмония
ВРП	Валовый региональный продукт
ГРЛС	Государственный реестр лекарственных средств
ДАИ	Дозированный аэрозольный ингалятор
ДДАХ	Длительно действующие антихолинергические препараты
ДДБА	Длительно действующие β -агонисты
ДПИ	Дозированный порошковый ингалятор
ЖНВЛП	Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
иГКС	Ингаляционные глюкокортикостероиды
ИКЧ	Индекс курящего человека
КДАХ	Короткодействующие антихолинергические препараты
КДБА	Короткодействующие β -агонисты
КМЦ	Коэффициент медианной цены
КЭД	Коэффициент экономической доступности
ЛП	Лекарственный препарат
НЯ	Нежелательные явления
ОР	Относительный риск
ОФВ 1	Объем форсированного выдоха за 1-секунду
ПАРФр	Популяционный атрибутивный риск для каждого анализируемого заболевания связанного с фактором риска
ПГПЖ	Потерянные годы потенциальной жизни
ПКВ 13	Пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина «Превенар-13»
ПНЛС	Потенциально не рекомендованные лекарственные средств
ППВ23	Пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина «Пневмовакс-23»
РФ	Российская федерация
СРБ	С-реактивный белок
ТБК-активные продукты ПОЛ	Тиобарбитуровая кислота- активные продукты перекисного окисления липидов
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ФР	Фактор риска
ХБ	Хронический бронхит
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
Ц _{рег}	Медианная региональная цена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, М. А., Гречухин, А. И., Орлова, Е. А., Кантемирова, Б. И. (2021). Фармакоэкономический анализ доступности ингаляционных лекарственных средств, применяемых в лечении ХОБЛ. *Health, Food Biotechnology*, 3(4), 16-32. <https://doi.org/10.36107/hfb.2021.i4.112>
2. Абросимов, В. Н. Оценка параметров дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких во время физической нагрузки / В. Н. Абросимов, К. А. Агеева, Е. В. Филиппов // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93. – № 3. – С. 265-272. – DOI 10.26442/00403660.2021.03.200652.
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (1): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000489
4. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по хронической обструктивной болезни легких. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 587–594. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594
5. Адашева Т. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? // *РМЖ*. 2020. Т. 28, № 3. С. 32–38.
6. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.

7. Аль-Раджави А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И., Переверзев А.П. Распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста // Качественная клиническая практика. — 2019. — №1. — С. 65—73. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10064.
8. Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые заболевания и хронические обструктивные болезни легких: патофизиологические особенности и выбор тактики лечения. Терапевтический архив. 2020; 92 (3): 78–83. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000456.
9. Антонов В.Н. Влияние вакцинопрофилактики на ранние и отдаленные результаты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 45.
10. Антонов Н. С., Сахарова Г. М., Русакова Л. И., Салагай О. О. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения Российской Федерации в 2010-2022 гг. Медицина 2023; 11(3): 1-17
11. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. Практическая пульмонология. 2016; (3): 20–25. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-vstrechaemosti-otdelnyh-fenotipov-hronicheskoy-ob-struktivnoy-bolezni-legkih-v-rossiyskoy-federatsii-ih-harakteristiki-i>
12. Ахминеева А.Х. , Полунина О.С. , Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии, Кубанский научный медицинский вестник № 1 (143) 2014, с. – 31-33.
13. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Нарушения гомеостаза при хронической обструктивной болезни легких, Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2016. – № 4., с. – 34-39.
14. Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., и др. Аспекты

- практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. Медицинский алфавит. 2021;(1):57-65.
15. Белевский А.С., Авдеев С.Н., Невзорова В.А. и др., Фенотипы ХОБЛ, малые дыхательные пути и воспаление: в чем интрига, Белевский А.С., Авдеев С.Н., Невзорова В.А. и др., Фенотипы ХОБЛ, малые дыхательные пути и воспаление: в чем интрига, Эффективная фармакотерапия. пульмонология и оториноларингология. 2018, № 1, с. 64 – 74.
 16. Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Колбин А.С., Лещенко И.В., Титова О.Н., Фролов М.Ю., Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня, Практическая пульмонология | 2015 | № 3, С. 18-23.
 17. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2012.
 18. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование. Качественная клиническая практика. 2017;(1):34-41.
 19. Брико Н.И., Коршунов В.А., Васильева И.А., Воробьева А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(5):15-23. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-231>
 20. Будневский А.В., Прозорова Г.Г., Бурлачук В.Т. и др. Возможности комбинированной терапии при тяжелой хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010; 4: 34–38.
 21. Видякина Е.Э., Мальчикова С.В. Использование методов фармакоэкономического анализа в оценке типичной практики ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2017;27(1):67-76.

22. Визель И.Ю., Визель А.А. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации. Медицинский совет. 2019;(15):17-21. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-17-21.
23. Волкова П.А. Статистическая обработка данных в учебно-исследовательских работах: Учебное пособие/П.А. Волкова, А.Б. Шипунов.-М.:ФОРУМ; ИНФА – М, 2017.-96с.
24. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Овчарова Л.Н., Селезнева Е.В. от имени исследователей ЭВКАЛИПТ. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. Российский журнал гериатрической медицины. 2021; 1(5): 35–43. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-35-43
25. Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022)
26. Гайгольник Т.В., Демко И.В., Бочанова Е.Н., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Соловьева И. А. Фармакоэкономический анализ затрат на обеспечение льготными лекарственными препаратами больных хронической обструктивной болезнью легких на территории Красноярского края. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.2016;9(2):49-59.
27. Гериатрическая пульмонология: руководство для врачей / под ред. Лаптевой Е.С., Арьева А.Л. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 160 с. [Geriatriceskaya pul'monologiya: Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by Lapteva ES, Ar'ev AL, Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-6488-5-LAG-2022-1-160.
28. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ./ Под. ред. А. Г.Чучалина. М., 2003. 96 с.
29. ГОСТ Р 57525-2017, Межрегиональная общественная организация

- "Общество фармакоэкономических исследований", Национальный стандарт Российской Федерации, клинико-экономические исследования, утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. N 655-ст, 2018 г., <https://docs.cntd.ru/document/1200146142>.
30. ГОСТ Р52379-2005 Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» <https://docs.cntd.ru/document/1200041147>
 31. Григорян С. «Лекарственный кодекс» № 61-ФЗ. Обновление 2020 / С. Григорян // Онлайн-журнал для фармацевтов и медицинских работников – URL:https://www.katrenstyle.ru/articles/journal/pharmacy/lekarstvennyiy_kodeks_obnovlenie
 32. Гуревич, К. Г. Скрытые вопросы эффективности и безопасности пневмококковой вакцинации / К. Г. Гуревич, А. В. Фесюн, О. П. Свистунов, В. В. Бондаренко, О. П. Каражелясков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 140–144.
 33. Дворецкий Л.И. Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ: больные с риском плохого ответа на антибактериальную терапию. Фарматека. 2011;10(223):38-42.
 34. Де В.А., Кочетков А.И., Черняева М.С. и др. Применение STOPP/ START-критериев у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в отделении многопрофильного стационара. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(5):32-42.
 35. Демко, И. В. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края / И. В. Демко, Е. Е. Корчагин, Н. В. Гордеева, А. Ю. Крапошина, И. А. Соловьева // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 21–28. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28.
 36. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., Смирнова М.И., Анциферова А.А., Лукьянов М.М., Мырзаматова А.О., Моховиков Г.И., Худяков М.Б., Авдеев С.Н. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022

- году. Пульмонология. 2022;32(4):507-516. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516>
37. Драпкина О.М., Самородская И.В. Скрининг: терминология, принципы и международный опыт. Профилактическая медицина. 2019;22(1):90-97.
 38. Еникеев, О. А. Особенности клеточного компонента системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней и легкой степени тяжести в стадии обострения / О. А. Еникеев // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – № 5–6. – С. 35–40.
 39. Ермоленко К. Д., Харит С. М., Рулева А. А. и др. Построение диалога с пациентом о вакцинации (научный обзор). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021;20(1):114–24. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124.
 40. Жукова О.В., Коньшкіна Т.М., Кононова С.В. Концепция факторов риска в оценке влияния курения на обострения хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. - 2015. – Т. 87, № 3. – С. 23–26.
 41. Жукова О.В., Некаева Е.С., Хорошавина Е.С., Козлова Е.А., Дудукина Ю.А., Арефьев И.Ю. Фармакоэпидемиологический анализ антимикробной терапии ожоговой травмы в реальной клинической практике. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019;12(3):200-208.
 42. Жукова, О. В. Применение методов атрибутивной статистики в фармацевтических и медико-биологических исследованиях (таблицы сопряженности) : Учебное пособие / О. В. Жукова ; Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии. – Казань : Общество с ограниченной ответственностью "Бук", 2020. – 76 с. – ISBN 978-5-00118-665-6.
 43. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2013 году. Статистические материалы. Часть VII. – Режим доступа : <http://www.gks.ru>, свободный. –

- Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 12.06.2018.
44. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Антибактериальная терапия и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких. *Consilium medicum*. 2014;16(11):51-54.
 45. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А., Фархутдинов У.Р., Хамитов Р.Ф., Рвачева А.В., Чучалин А.Г. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования РОРЕ-study. *Пульмонология*. 2020;30(1):42-52. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52>
 46. Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Асецкая И.Л. Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: Анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений. *Пульмонология*. 2018;28 (4): 424–429. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-424-429.
 47. Ивановский Б.Г. Экономический ущерб от пандемии COVID-19 и меры по его преодолению в странах Европейского союза. *Обзор //Экономические и социальные проблемы России*. – 2021. – № 3. – С. 75–87.
 48. Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(6):750-758. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758>
 49. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Анализ динамики комплаентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90, №3. – С. 47–52. DOI: 10.26442/terarkh201890347-52.
 50. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология*. – 2018. – Т. 28, №2. – С. 185–192. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192.

51. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Анализ эффективности совместной или последовательной вакцинации пневмококковыми и гриппозными вакцинами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив.2019; 91 (8): 12–17. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000205
52. Игнатова Г.Л., Пустовалова И.А., Захарова И.А. Сравнительная характеристика клинико-функциональных особенностей хронической обструктивной болезни легких у мужчин разных возрастных групп // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4.
53. Игнатова, Г. Л. Создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе комплексного анализа эффективности вакцинации / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов // Consilium Medicum. – 2016. – № 11. – С. 88–91.
54. Игнатова, Г. Л. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов, О. В. Родионова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 42–46.
55. Игнатъев В.А., Титова О.Н., Дидур М.Д. и др. Влияние тиотропия бромида на эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2007; (1): 88–94.
56. Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Концевая А.В., Капустина А.В., Дупляков Д.В., Малышева О.Г., Осипова И.В., Петричко Т.А., Кропанин Г.И., Касимов Р.А., Леон Д., МакКи М. от имени участников исследования «Мониторинг наличия и доступности лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в нескольких регионах Российской Федерации». Наличие и доступность препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в аптеках шести регионов Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия Кардиологии 2018;14(6):804-815. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-804-815
57. Индикаторы оценки рациональности лекарственной терапии / А. З. Мусина,

- Н. А. Сейтмаганбетова, Л. М. Жамалиева [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 2. – С. 29–46.
58. Калабина Е.Г., Бегичева С.В. Исследование доступности лекарственного обеспечения населения в контексте развития региональной системы здравоохранения (кейс Свердловской области). Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Экономика и управление. 2022; 4: 68–79. <https://doi.org/10.17308/econ.2022.4/10592>.
59. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf
60. Ковальская Г.Н., Михалевич Е.Н. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты в Государственном реестре лекарственных средств. Русский медицинский журнал. 2019; 8 (1):65–69. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Referentnye_i_vzaimozamenyaemye_lekarstvennyye_preparaty_v_Gosudarstvennom_reestre_lekarstvennyh_sredstv/
61. Количественная оценка приверженности лечению для поддержки принятия врачебных решений : клинические рекомендации / Российское научное медицинское общество терапевтов. – [Б. м. : б. и.], 2019. – 39 с.
62. Колосова Е.П. О ценка терапии хронической обструктивной болезни легких пожилых пациентов с позиций STOPP/START-критериев // Материалы X Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум» URL: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018006700> (дата обращения: 23.03.2021).
63. Комиссинская И.Г., Степченко А.А., Рыжова Е.В. Применение АТС/DDD-методологии при расчете перспективной потребности в рамках обеспечения необходимыми лекарственными средствами. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011;3(4):10-15.
64. Комментарий к Федеральному закону от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ "Об

- обращении лекарственных средств"<https://docs.cntd.ru/document/420321621>
65. Комментарий к Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (постатейный) // Протос Экспертиза. Промышленная и экологическая безопасность. – URL: <https://library.fsetan.ru/doc/kommentarij-k-federalnomu-zakonu-ot-21-noyabrya-2011-goda-n-323-fz-obosnovah-ohranyi-zdorovya-grazhdan-v-rossijskoj-federatsii-postatejnyij/>
 66. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. Пульмонология. 2019; 29 (2):159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166
 67. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Кардиоваскул. терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №. 1. – С. 48–55. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
 68. Костинов М. П., Протасов А. Д., Жестков А. В., Штейнер М. Л., Тезиков Ю. В., Липатов И. С. Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 7-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17>.
 69. Кочетков А.И., Де В.А., Воеводина Н.Ю., и др. Анализ соответствия назначений лекарственных средств «stopp/start» критериям у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):47-56.
 70. Кочетова Е.В., Медицинский совет, № 12, 182-184(2018); doi: 10.21518/2079-

- 701X-2018-12-182-184. – EDN XUBHTF.
71. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. – 2014. – № 2. – С. 51–57.
 72. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Дралова О.В., Рогачева О.А., Каменева Т.Р. Проблема ожирения и избыточной массы тела в Российской Федерации и ее фармакоэкономическая оценка // Альманах клинической медицины. – 2015. – Т. 1, №1. – С. 36–41. DOI:10.18786/2072-0505-2015-1-36-41.
 73. Крючкова А.В., Семьнина Н.М., Кондусова Ю.В., Чайкина Н.Н., Князева А.М., Полетаева И.А., Исследование особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов пожилого возраста, вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание – 2020 – N 6, с 14-15.
 74. Куколь, Л.В.; Арчакова, Л.И.; Молокова, Е.Р. / Основные фенотипы хронической обструктивной болезни легких. в: Медицинский альянс. 2019; № 1. стр. 38-45.
 75. Куликов А.Ю., Акимова Ю.И. Методология фармакоэкономического анализа вакцинопрофилактики // Фармакоэкономика. – 2013. – Т. 6. – № 1. – С. 4–10.
 76. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium Medicum. – 2005. – № 7 (12). – С. 993–996.
 77. Мадрахимов Ш.Ф., Хуррамов А.Х. Умумлашган кўрсаткичлар тегишлилик функцияси ийматлари сифатида. Ташкент: Фан. Проблемы информатики и энергетики 2009; 6: 82–87.
 78. Малявин А.Г., Дзанаева А.В., Авксентьева М.В., Бабак С.Л. Медико-экономический анализ последствий расширения программы лекарственного обеспечения больных хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(3):53–61. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.37.3.053-0611
 79. Малявин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В. и др. Диагностика и лечение

- пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия. 2019;5(31).
80. Масенко В.П., Чазова И.Е., Зыков К.А., Наконечников С.Н., Фракталкин - новый маркер сердечно-сосудистой патологии, Кардиологический вестник, 2008.-N 2.-С.58-61.
 81. Медицинская диссертация. Руководство. М.М. Абакумов. 2 изд. переработанное и дополненное, ГЭОТАР-Медиа, 2018 г., 208 с
 82. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. и др. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном. Туберкулез и болезни легких. 2021; 99 (2): 6–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15.
 83. Овсянников, Е. С. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 3. – С. 13-18. – DOI 10.26442/00403660.2020.03.000265.
 84. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты. Пульмонология. 2011;(3):113-117. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-113-117>
 85. Овчаренко С.И., Айсанов З.Р., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Мишланов В.Ю. ОФВ1/ФЖЕЛ <70% — это стопроцентный маркер ХОБЛ? РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(9(1)):9-12.
 86. Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Андреева А.К., Абдуллаев М.А. Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости. Пульмонология. 2021;31(4):518–529. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529>.
 87. Орлова Е.А., Кузьмичев Б.Ю., Дорфман И.П., Орлов М.М., Панова В.В. Способ прогнозирования частоты развития обострений хронической обструктивной болезни лёгких. Патент на изобретение Ru 2 822 081 С1. Заявка № 2023108312 от 04.04.2023. Дата регистрации 01.07.2024.

Опубликовано 01.07.2024. Бюл. № 19.

88. Орлова Е.А., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Орлов М.А., Абдуллаев М.А. Оценка социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких за 5-летний период – региональный аспект // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, №2. – С. 130–138. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-130-138.
89. Остроумова О. Д., Кочетков А. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций // Consilium Medicum. 2018. Т. 20, № 1. С. 54–61.
90. Павличенко, С. Н. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мультиморбидностью: критерии Бирса / С. Н. Павличенко, М. В. Леонова, А. А. Упницкий // Лечебное дело. – 2017. – № 2. – С. 18–26.
91. Пастернак Е.Ю., Затолочина К.Э., Аляутдин Р.Н. и др. Метод спонтанных сообщений как инструмент контроля взаимозаменяемых лекарственных препаратов в условиях их широкого применения. Врач. 2016; (9): 2–5. Доступно на: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-09-01>
92. Позднякова О.Ю., Батурин В.А., Особенности клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких в зависимости от возраста, медицинский вестник северного кавказа, № 1, 2011, с. 7-9.
93. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. М. Краснова, Е. С. Ильина // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 94–102.
94. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.12.2022 № 2497 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов".
95. Приказ МЗ РФ от 10.03.2022 № 151н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической обструктивной болезни легких (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)".
96. Приказ МЗ РФ от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до

- 2025 года и плана ее реализации» [Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Ob utverzhdenii Strategii lekarstvennogo obespechenija naselenija Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda i plana ee realizacii» (in Russian)] [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mz26.ru/action/leko/Norm-lekobr/>
97. Приказ МЗ РФ от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» с изменениями приложений №1 и №2 от 2016 г. и федеральными клиническими рекомендациями «Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых» от 2018 г.
98. Приказ Министерства экономического развития РФ, Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Минфина РФ и Федеральной службы государственной статистики от 10 апреля 2012 г. N 192/323н/45н/113 "Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения". Доступно на: <https://base.garant.ru/70170542/>
99. Приказ от 15 ноября 2012 г. N 916н Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология". Министерство здравоохранения Российской Федерации
100. Приказ Росстата от 24.12.2018 N 773 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья».
101. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 16 сентября 2016 г. N 518 «Об утверждении статистического инструментария для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за профилактическими прививками против инфекционных заболеваний».
102. Прозорова Г.Г., Овчаренко С.И., Трибунцева Л.В., Фатеева О.В. Опыт ведения пациента с хронической обструктивной болезнью легких с частыми

- обострениями // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 15. С. 24–32.
103. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2011; 4 (3): 18–23. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/vershina-aysberga-epidemiologiya-hobl-obzor-literatury>
104. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Штейнер М.Л., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Ястребова Н.Е., Костинова А.М., Рыжов А.А., Полищук В.Б. Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, №12. – С. 165–174. DOI: 10.17116/terarkh20178912165-174.
105. Протасов, А. Д. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Д. Протасов, М. П. Костинов, А. В. Жестков, М. Л. Штейнер, О. О. Магаршак, Т. А. Костинова, А. А. Рыжов, Д. В. Пахомов, Д. А. Благовидов, М. И. Панина // Терапевтический архив. – 2016. – № 5. – С. 62–69.
106. Раззакова Ч.Р., Зиганшина Л.Е. Цены на лекарства в 2017 и 2018 гг. как отражение эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарственных средств. Казанский медицинский журнал. 2020; 101 (2): 256–63. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-256>.
107. Распоряжение № 135 р, от 30.01.2018, Об организации обеспечения отдельных категорий граждан лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, специализированными продуктами лечебного питания для детей – инвалидов на территории Астраханской области. Министерство здравоохранения Астраханской Области
108. Распоряжение от 12 октября 2019 г. N 2406-р. Правительство Российской Федерации
109. Рачина С.А., Козлов Р. С., Белькова Ю.А. Фармакоэпидемиология: от

- теоретических основ к практическому применению. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014;7(1):33-39.
110. Ризаханова О.А., Авдеев С.Н., Авдеева М.В., Никитина Л.Ю. Проблемы оказания медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких на административных территориях Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2023;26(6): 76<https://doi.org/10.17116/profmed20232606176>
111. Ризаханова О.А., Авдеева М.В., Никитина Л.Ю., Авдеев С.Н. Состояние, проблемы и направления совершенствования пульмонологической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких по результатам многоцентрового медико-социологического исследования. Пульмонология. 2023; 33 (4): 517–524. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-517-524
112. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине (издание 2-е дополненное) / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. - М.: Группа МДВ, 2018. - 304 с. – С.16.
113. Семенова Н.С., Балабина Н.М. Факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007; 72 (5): 8–11.
114. Сердечно-сосудистые средства в гериатрии / Зырянов С.К., Ушкалов Е.А., Бутранова О.И. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 224 с. [Serdechnososudistye sredstva. Zyryanov SK, Ushkalova EA, Butranova OI. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-7527-0-SER-2023-1-224.
115. Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2018. – № 90 (4). – С. 42–49.
116. Сычев, Д. А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией / Д. А. Сычев, Е. Е. Сосновский, В. А. Отделенов // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 79– 82.

117. Тарловская Е.И., Омарова Ю.В. Анализ соответствия назначенной терапии системе EURO FORTA у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2021;61(11):57–64
118. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Астраханской области. <https://astfond.ru/oms/tarify/>. |- Дата обращения : 12.06.2018.
119. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Астраханской области. <https://astfond.ru/oms/tarify/>. |- Дата обращения : 26.03.2019.
120. Тотолян А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 7–15.
121. Трушенко Н.В., М.И. Сопова М.И., Сопова В.И., Фенотипы хронической обструктивной болезни легких – путь к персонафицированной терапии, Практическая пульмонология, 2019, №3, С. 32-39.
122. Управление Федеральной службы государственной статистики по Астраханской области и Республике Калмыкия. <https://www.astrastat.gks.ru>
123. Ушкалова, Е. А. Полипрагмазия в гериатрии / Е. А. Ушкалова // Вопросы организации и информации здравоохранения. – 2018. – № 2. – С. 120–130.
124. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста: методические руководства / Российское научное медицинское общество терапевтов Российская ассоциация геронтологов и гериатров ; Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный Врач» ; Российское кардиологическое общество ; Ассоциация клинических фармакологов. [Б. м. : б. и.], 2018.
125. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Доступно на: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika>
126. Федеральное статистическое наблюдение Форма №12, «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за период 2015-2018.

127. Федеральные клинические рекомендации. 2018. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких: Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf
128. Федеральный закон от 19.06.2000 № 82-ФЗ «О минимальном размере оплаты труда». URL: <https://base.garant.ru/12119913/> (дата обращения 05.01.2024).
129. Федеральный Закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 20 https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/911/original/Федеральный_закон_от_21.11.2011_N_323-ФЗ.pdf?1702469292
130. Федеральный закон от 27.12.2019 № 475-ФЗ "О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" и Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" <https://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912280038> закон
131. Федосеенко, М. В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции : современный взгляд на проблему / М. В. Федосеенко // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 36–41.
132. Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(3):202-212.
133. Хоха Р.Н., Парамонова Н.С., Малышко Н.А. Мониторинг возрастной динамики многолетнего показателя общей заболеваемости бронхиальной астмой среди детского населения // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 50. – № 2. – С. 76–80.
134. Хроническая обструктивная болезнь легких как социально значимое заболевание. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 17 октября 2018 г.). – стр. 54–60. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/73b/GSK.pdf>.
135. Чеберда А.Е. Исследования потребления лекарственных средств.

- Качественная клиническая практика. 2017; 1: 42–5.1
136. Чучалин А. Г. Белая книга «Пульмонология» // Пульмонология. 2004. № 1. С. 7-34.
 137. Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
 138. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32 (3): 356–92. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
 139. Чучалин, А. Г. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медикосанитарной помощи населению / А. Г. Чучалин, Т. Н. Биличенко, Г. Л. Осипова, Е. А. Курбатова, Н. Б. Егорова, М. П. Костинов // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 4–19.
 140. Aaron, S., W. Tan, J. Bourbeau, D. Sin, Robyn H Loves, Jenna MacNeil and G. Whitmore. “Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 196 (2017): 306–314.
 141. Agustí A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 410–419. DOI: 10.1183/13993003.01359_2015.
 142. Agustí A., Celli B., Faner R. What does endotyping mean for treatment in chronic obstructive pulmonary disease? // *Lancet*. 2017. Vol. 390. № 10098. P. 980–987.Л
 143. Agustí, A., Calverley, P.M., Celli, B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 11, 122 (2010). <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-122>
 144. Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung*

- Dis. 2013;17:1104–9.
145. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int.J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770.
 146. Almagro P, Lopez Garcia F, Cabrera FJ et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*, 2010, 104: 253-259.
 147. American geriatrics society 2019 updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults / by the 2019 American geriatrics society Beers Criteria® update expert panel // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2019. – Vol. 67, № 4. – P. 674–694.
 148. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1995. Vol. 152. P. 77 — S120.
 149. Andreassen, S. L. Impact of pneumonia on hospitalizations due to acute exacerbations of COPD / S. L. Andreassen, E. D. Liaaen, N. Stenfors, A. H. Henriksen // *Clin. Respir. J.* – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 93–99.
 150. Andreeva E., Pokhaznikova M., Lebedev A. et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease by the Global Lung Initiative equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016; 91 (1): 43–55. DOI: 10.1159/000442887.
 151. Andrews, N. J. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales / N. J. Andrews, P. A. Waight, R. C. George, M. P. Slack, E. Miller // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 48. – P. 6802–6808.
 152. Arellano C, Saldivia G, Córdova P et al. Using two tools to identify Potentially Inappropriate Medications (PIM) in elderly patients in Southern Chile. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;67:139 — 44. DOI: 10.1016/j. archger.2016.08.001.
 153. Arja C, Surapaneni KM, Raya P, Adimoolam C, Balisetty B, Kanala KR. Oxidative stress and antioxidant enzyme activity in South Indian male smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2013;18:1069–75.

154. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravitlles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
155. Arkhipov VV, Arkhipova DE, Stukalina EYu, Lazarev AA. COPD phenotypes in Russia: characteristics and treatment. *Practical Pulmonology* 2016;3:20-5.
156. Askari M., Namayandeh S.M. The Difference between the Population Attributable Risk (PAR) and the Potential Impact Fraction (PIF) // *Iran J. Public. Health.* – 2020. – Vol.49, No. 10. – P. 2018–2019. DOI: 10.18502/ijph. v49i10.4713.
157. Avdeyev SN, Trushenko NV, Merzhoeva ZM, Ivanova MS, Kusrayeva EV. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive* 2019;91(10):144-52 (In Russian).
158. Babar, Z. U., Lessing, C., Mace, C. & Bissell, K. The availability, pricing and affordability of three essential asthma medicines in 52 low- and middle-income countries. *Pharmacoeconomics* 31, 1063–1082 (2013).
159. Bafadhel M., Clark T.W., Reid C. et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest.* 2011; 139: 1410–1418.
160. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37—43. DOI: 10.1016/S0140- 6736(12)60240-2.
161. Baxendale, H. E. Circulating pneumococcal specific plasma and memory B cells in the elderly two years after pneumococcal conjugate versus polysaccharide vaccination / H. E. Baxendale, M. Johnson, S. M. Keating, L. Ashton, P. Burbidge, S. Woodgate, J. Southern, E. Miller, E. Goldblatt // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28, № 42. –P. 6915–6922.
162. Baxendale, H. E. The early kinetics of circulating pneumococcal-specific memory B cells following pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines in the elderly / H. E. Baxendale, S. M. Keating, M. Johnson, J. Southern, E. Miller, D. Goldblatt // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28, № 30. – P. 4763–4770.

163. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385 (6617): 640–4.
164. Bednarek M., Maciejewski J., Wozniak M. et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*.2008; 63 (5): 402–407. DOI: 10.1136/thx.2007.085456.
165. Belevskij A.S. Elektronnyj resurs: Press-reliz VII Kongressa “Razvitie farmakoekonomiki i farmakoepidemiologii v Rossijskoj Federacii” [Electronic resource:Press release of the VII Congress “Development of pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology in the Russian Federation”]. 2013. www.medlinks.ru 27
166. Ben Moussa S, Sfaxi I, Tabka Z, Ben Saad H, Rouatbi S. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case–control study. *Libyan J Med*. 2014;9:23873.
167. Bissell, K., Perrin, C. & Beran, D. Access to essential medicines to treat chronic respiratory disease in low-income countries. *Int J. Tuberc. Lung Dis*. 20, 717–728 (2016)
168. Bjerkeli V, DamMs J. Increased expression of fractalkine (CX3CL1) and itsreceptor, CX3CR1, in Wegener's granulomatosis–possible role in vascular inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (9): 1422–7.
169. Blanco I, Diego I, Bueno P., Fernández E., Casas-Maldonado F., Esquinas C. et al. Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017; 13: 57–67. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S150853>
170. Bonten, M. J. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults / M. J. Bonten, S. M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault, C. H. van Werkhoven, A. M. van Deursen, E. A. Sanders, Verheij T. J., M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu, M. W. Pride, G. Crowther, B. Schmoele-Thoma, D. A. Scott, K. U. Jansen, R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E. A. Emini, W. C. Gruber,

- D. E. Grobbee // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 12. –P. 1114–1125.
171. Brassington, Kurt, S. Selemidis, S. Bozinovski and R. Vlahos. “New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease.” *Clinical Science (London, England : 1979) 133 (2019):* 885 - 904.
 172. Briesacher BA, Gurwitz JH, Soumerai SB. Patients at-risk for cost-related medication nonadherence: a review of the literature. *J Gen Intern Med.* 2007;22(6):864–71.
 173. Brown K.F., Rungay H., Dunlop C., Ryan M., Quartly F., Cox A., Deas A., Elliss-Brookes L., Gavin A., Hounsome L., Huws D. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015 // *Br. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 118, No.8. – P. 1130–1141. DOI: 10.1038/s41416-018-0029-6.
 174. Butler A., Walton G.M., Sapey E. Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD. 2018; 1–13. doi: 10.1080/15412555.2018.1476475.
 175. Calle R.M., Casamor R., Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; (12): 2373–2383. doi: 10.2147/COPD.S137872.
 176. Calzetta L., Ritondo B.L., de Marco P. et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 143–152. DOI:10.1080/17476348.2020.1816830.
 177. Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill S, Moshe S, Mantel-Teeuwisse A, et al. Mapping the availability, price and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. *Epilepsia* 2012 Jun;53(6):962–9. pmid:22432967
 178. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI:10.1183/16000617.00002215.

179. Cazzola M., Rogliani P., Laitano R. et al. Beyond dual bronchodilation– triple therapy, when and why. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon.Dis.* 2022; 17: 165–180. DOI: 10.2147/copd.s345263.
180. Celli B., Fabbri L, Aaron S. et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11):1251-1258.
181. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2012. – Vol. 61, № 40. – P. 816–819.
182. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405oc.
183. Charlson M.E., Pompei P., K.L. et al., *J Chronic Dis*, 40(5), 373-383(1987); doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
184. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD002309. DOI: 10.1002/14651858.cd002309.pub3.
185. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int J COPD* 2014;12:963-74.
186. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P, Murphy M, Solodovnikov AG, Bousquet J, Pereira MH, Demko IV. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Sep 12;9:963-74. doi: 10.2147/COPD.S67283. PMID: 25246783; PMCID: PMC4166963.
187. Clutterbuck, E. A. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells / E. A. Clutterbuck, R. Lazarus,

- L. M. Yu, J. Bowman, E. A. L. Bateman, L. Diggle, B. Angus, T. E. Peto, P. C. Beverley, D. Mant, A. J. Pollard // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, № 9. – P. 1408–1416.
188. Comparison of prescribing criteria in hospitalized Australian elderly / W. Pattanaworasate, L. Emmerton, L. Pulver, K. Winckel // *Pharmacy practice : electronic journal.* – 2010. – Vol. 8, № 2. – P. 132–138. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133067/>– Дата публикации: 15.03.2010.
189. Curtin D, Gallagher PF, O’Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619829431. DOI:10.1177/2042098619829431.
190. Cybulsky M, Hegele R. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis. *J Clin Invest* 2003; 111 (8): 1118–20.
191. Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017
192. DamMs JK, Boullier A. Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, is elevated in coronary artery disease and is reduced during statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 (12): 2567–72.
193. David M. Mannino, MD; Melissa H. Roberts, PhD; Douglas W. Mapel, MD; Qisu Zhang, MPH; Orsolya Lunacsek, PhD; Shannon Grabich, PhD; Joris van Stiphout, MSc; Brian L. Meadors, PharmD; Norbert Feigler, MD; and Michael F. Pollack, MS / National and Local Direct Medical Cost Burden of COPD in the United States From 2016 to 2019 and Projections Through 2029 , 2024 [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(23\)05832-4/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(23)05832-4/fulltext)
194. De Roux, A. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults : conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory / A. de Roux, B. Schmöle-Thoma, B. Schmöle-Thoma, G. R. Siber, J. G. Hackell, A. Kuhnke, N. Ahlers, S. A. Baker, A. Razmpour, E. A. Emini, P. D. Fernsten, W. C. Gruber, S.

- Lockhart, O. Burkhardt, T. Welte, H. M. Lode // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46, № 7. – P. 1015–1023.
195. Diab, N., A. Gershon, D. Sin, W. Tan, J. Bourbeau, L. Boulet and S. Aaron. “Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 198 (2018): 1130–1139.
196. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J.* 2014;44(4):1055–68. DOI: 10.1183/09031936.00059814.
197. Divo, M.J., Marin, J.M., Casanova, C. et al. Comorbidities and mortality risk in adults younger than 50 years of age with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 23, 267 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02191-7>
198. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*, 2010, 137: 1091-1097.
199. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1385–1392. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004.
200. Dransfield, M. T. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease / M. T. Dransfield, S. Harnden, R. L. Burton, R. K. Albert, W. C. Bailey, R. Casaburi, J. Connett, J. A. Cooper, G. J. Criner, J. L. Curtis, M. K. Han, B. Make, N. Marchetti, F. J. Martinez, C. McEvoy, M. H. Nahm, D. E. Niewoehner, J. Porszasz, J. Reilly, P. D. Scanlon, S. M. Scharf, F. C. Sciurba, G. R. Washko, P. G. Woodruff, S. C. Lazarus // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 5. –P. e35–e44.
201. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(3):196-202. DOI:10.1097/mcp.000000000000268.
202. Ehteshami-Afshar S., FitzGerald J.M., Doyle-Waters M.M., Sadatsafavi M. The

- global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Int J Tuberc Lung Dis. – 2016. – Vol. 20, No.1. – P. 11–23. DOI: 10.5588/ijtld.15.0472.
203. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR, Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:693–718.
 204. El-Shazly A, Berger P. Fraktalkine produced by airway smooth muscle cells contributes to mast cell recruitment in asthma. J Immunol 2006; 176 (3):1860–8.
 205. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Knopf H, et al. [Which factors are associated with the use of potentially inadequate medications (PIM) in the elderly?: Results from the German health interview and examination survey (DEGS1)].
 206. Esposito, S. Recommended immunization schedules for adults: clinical practice guidelines by the ESCMID Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIDID) / S. Esposito, P. Bonanni, S. Maggi, L. Tan, F. Ansaldi, P. L. Lopalco, R. Dagan, J. P. Michel, P. van Damme, J. Gaillat, R. Prymula, T. Vesikari, C. Mussini, U. Frank, A. Osterhaus, L. P. Celentano, M. Rossi, V. Guercio, G. Gavazzi // Hum. Vaccin. Immunother. – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. 1777–1794.
 207. European Medicines Agency. CHMP variation assessment report [Prevenar 13] : type II variation EMEA/H/C/001104/II/0028. – 2011. – Режим доступа : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Датаобращения : 01.10.2018.
 208. European Respiratory Society. European Lung White Book. Lausanne, Switzerland : ERS / European Respiratory Society, 2016. – Режим доступа : https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf, свободный. –

Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 24.11.2018.

209. European Respiratory Society. Lung health in Europe: a better understanding of lung disease and respiratory care in Europe facts & figures. 2014. [Электронный ресурс]. URL: [https:// www.ersnet.org/](https://www.ersnet.org/). [Дата обращения 13.01.2021].
210. Falkenhorst, G. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis / G. Falkenhorst, C. Renschmidt, T. Harder, E. Hummers-Pradier, O. Wichmann, C. Bogdan // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169368.
211. Faner R., Tal-Singer R., Riley J.H. et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers Thorax Online First. Thorax. 2014;69(7):666–672.
212. Fedson, D. Pneumococcal vaccination of older adults : conjugate or polysaccharide? / D. Fedson, M. Guppy // Hum. Vaccin. Immunother. – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 1382–1384.
213. Fekete M., Pako J., Nemeth A.N., Tarantini S., Varga J.T. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients in association with the occurrence of acute exacerbations // J. Thorac. Dis. – 2020. – Vol.12, No.8. – P. 4233–4242. DOI: 10.21037/jtd-20-814.
214. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Resp. Med. 2018;6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30327-8.
215. Figueira-Gonçalves J.M., Bethencourt-Martín N., Pérez- Méndez L.I., Díaz-Pérez D., Guzmán-Sáenz C., Viña- Manrique P., Pedrero-García A.J. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction // Rev. Esp. Quimioter. – 2017. – Vol. 30, No. 4. – P. 269–275.
216. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants.

- Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:261–76.
217. Fisk, M., McEniery C., Gale N., Mäki-Petäjä K., Forman J., Munnery M., Woodcock-Smith J., Cheriyan J., Mohan D., Fuld J., Tal-Singer R., Polkey M., Cockcroft J. and Wilkinson I. “Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 71 (2018): 499 - 506. Vol. 71, No. 3.
 218. Folchini F, Nonato NL, Feofiloff E, D’Almeida V, Nascimento O, Jardim JR. Association of oxidative stress markers and C-reactive protein with multidimensional indexes in COPD. *Chron Respir Dis.* 2011;8:101–8.
 219. Frenck, R. W. Jr. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults / R. W. Jr. Frenck, A. Gurtman, J. Rubino, W. Smith, M. van Cleeff, D. Jayawardene, P. C. Giardina, E. A. Emini, W. C. Gruber, D. A. Scott, B. Schmöle-Thoma // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2012. – Vol. 19, № 8. – P. 1296–1303.
 220. Fried T.R., Vaz Fragoso C.A., Rabow M.W. Caring for the Older Person with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: “I was worried that he didn’t have much room to decline” // *The Journal of the American Medical Association.* 2012. Vol. 308, № 12. P. 1254–1263.
 221. Froes, F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory Diseases / F. Froes, N. Roche, F. Blasi // *International Journal of COPD.* – 2017. – № 12. – P. 3457–3468.
 222. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology* 2006 Nov;11(6):731-40.
 223. Fukuchi Y., Nishimura M., Ichinose M. et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study // *Respirology.* 2004. Vol. 9. P. 458-465.
 224. Furumoto, A. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease / A. Furumoto, Y. Ohkusa, M. Chen, K. Kawakami, H. Masaki, Y. Sueyasu, T. Iwanaga, H. Aizawa,

- T. Nagatake, K. Oishi // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26, № 33. – P. 4284–4289.
225. Gagnon M-A. The role and impact of cost-sharing mechanisms for prescription drug coverage. *CMAJ*. 2017;189(19):E680–E1.
226. Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP et al. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *J Biol Chem* 2001; 276 (41): 7993–8001.
227. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10053. – P. 1545–1602.
228. Glass C, Witztum J. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104: 503–16.
229. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: [https:// goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021- v1.1-25Nov20_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)
230. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018. Available from: www.goldcopd.org.
231. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINALver1.2-03Dec19_WMV.pdf [Accessed: January 24, 2020].
232. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
233. GOLD Guidelines 2006 // www.goldcopd.com.
234. Goldman DP, Joyce GF, Zheng Y. Prescription drug cost sharing: associations with medication and medical utilization and spending and health. *J Am Med*

- Assoc. 2007;298(1):61–9.
235. Grabenstein, J. D. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine : long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults / J. D. Grabenstein, S. B. Manoff // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 30. – P. 4435–4444.
 236. Grabenstein, J. D. Pneumococcal vaccines in adults: assessing the evolving evidence / J. D. Grabenstein, S. B. Manoff // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, № 37. – P. 6149–6154.
 237. Greenberg D. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children<5 years / D. Greenberg, N. Givon-Lavi, S. Ben-Shimol, J. B. Ziv, R. Dagan // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 36. –P. 4623–4629.
 238. Greenberg, R. N. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age / R. N. Greenberg, A. Gurtman, R. W. Frenck, C. Strout, K. U. Jansen, J. Trammel, D. A. Scott, E. A. Emini, W. C. Gruber, B. Schmoele-Thoma // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 20. – P. 2364–2374.
 239. Guerreiro I, Soccia PM. COPD and phenotypes. *Rev Med Suisse*. 2019;15:2082–2086. - PubMed
 240. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2023. Accessed July 10, 2023. https://www.whocc.no/filearchive/publications/2023_guidelines_web.pdf
 241. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/ (дата обращения 10.10.2023).
 242. Guillamet, R., O. Ursu, Gary Iwamoto, P. Moseley and T. Oprea. “Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes using cluster analysis of electronic medical records.” *Health Informatics Journal* 24 (2018): 394 - 409.
 243. Gurevich K.G., Fesyun A.V., Svistunov O.P. et al. Hidden issues in efficacy and safety of pneumococcal vaccination. *Sistemnyy analiz i upravleniye biomeditsinskikh sistemakh*. 2013; 2(3):140-144 (in Russian).

244. Gutierrez Villegas C., Paz-Zulueta M., Herrero-Montes M. et al. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ. Rev.* 2021; 11 (1): 31. DOI: 10.1186/s13561-021-00329-9.
245. Hajjar E.R., Gray S.L., Slattum P.W., Starner C.I. et al. Geriatrics. In: DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G. C., Matzke G.R. et al. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. McGraw-Hill Education 2014;107-118.
246. Hak, E. Rationale and design of CAPITA : a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults / E. Hak, D. E. Grobbee, E. A. Sanders, T. J. Verheij, M. Bolkenbaas, S. M. Huijts, W. C. Gruber, S. Tansey, A. McDonough, B. Thoma, S. Patterson, A. J. van Alphen, M. J. Bonten // *Neth. J. Med.* – 2008. – Vol. 66, № 9. – P. 378–383.
247. Halbert R. J., Natoli J. L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. P. 523-532
248. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604.
249. Hanania N.A., Tashkin D.P., Kerwin E.M., Donohue J.F., Denenberg M., O'Donnell D.E. Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension™ Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2017;126:105–115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.015>.
250. Hatori K, Nagai A, Heisel R et al. Fractalkine and fractalkine receptors in human neurons and glial cells. *J Neurosci Res* 2002; 69 (3): 418–26.
251. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
252. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
253. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T., Nariya S., Boushey H.A., Lynch S.V. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):2813-2823. DOI: 10.1128/jcm.00035-14
254. Huang, Xinwei, Xi Mu, Li Deng, Aili Fu, Endong Pu, Tao Tang and X. Kong.

- “The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease.” *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 14 (2019): 1139 - 1158.
255. Hundhausen C, Misztela D, Berkhout TA et al. The disintegrin-like metalloproteinase ADAM10 is involved in constitutive cleavage of CX3CL1 (fractalkine) and regulates CX3CL1-mediated cell-cell adhesion. *Blood* 2003; 102: 1186–95.
 256. Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 867–874.
 257. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128–1138.
 258. Hyakudomi M, Matsubara T, Hyakudomi R et al. Increased expression of fractalkine is correlated with a better prognosis and an increased number of both CD8+ T cells and natural killer cells in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (6): 1775–82.
 259. Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11. – Art. No.15948. DOI: 10.1038/s41598-021-95129-w.
 260. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:439-460 <https://doi.org/10.2147/COPD.S234942>
 261. Imai T, Hieshima K, Haskell C et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91 (4): 521–30.
 262. Imai T, Nishimura M. Fractalkine and inflammatory diseases *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2005; 28 (3): 131–9.
 263. JaenA., Ferrer A., Ormaza I. et al. Prevalence of chronic bronchitis, asthma and airflow limitation in an urbanindustrial area of Catalonia // *Arch.*

- Bronchopneumol. 1999. Vol. 35. P. 122-128.
264. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 23. P. 2229–2234.
 265. Japanese Respiratory Society. Guidelines for diagnosis and management of COPD (chronic obstructive pulmonary disease), third edition: therapy and management / Japanese Respiratory Society // *Suppl. COPD.* – 2009. –P. 70–144.
 266. Jones P.W., Agusti A. Outcomes and markers of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Resp. J.* 2006; 27: 822–832.3
 267. Joshi V., Lechuga-Ballesteros D., Flynn B., Vehring R., Schultz R., Noga B. et al. Development of mono, dual and triple combination pMDIs without co-formulation effect. *Resp Drug Deliv Eur.* 2011;(2):383–386.29.
 268. Kankaanranta H., Harju T., Kilpelainen M. et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 116 (4): 291–307. doi: 10.1111/bcpt.12366.
 269. Karner C., Cates C.J. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4 (4): CD008989. DOI:10.1002/14651858.cd008989.pub2.
 270. Katzung B. G. Special Aspects of Geriatric Pharmacology. In: Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A. J. *Basic & Clinical Pharmacology.* 12 ed. The McGraw-Hill Companies 2012;1051-1059.
 271. Kesten S, Celli B, Decramer M, Liu D, Tashkin D. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV1– evidence from the UPLIFT trial. *Respiratory Research* 2011 Sep;12(1):129.
 272. Kibirige, D. et al. Access to affordable medicines and diagnostic tests for asthma and COPD in sub Saharan Africa: the Ugandan perspective. *BMC Pulm. Med.* 17, 179 (2017).
 273. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013;144(1):266–73.
 274. Kobayashi, M. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / M. Kobayashi, N.

- M. Bennett, R. Gierke, O. Almendares, M. R. Moore, C. G. Whitney, T. Pilishvili // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2015. – Vol. 64, № 34. – P. 944–947.
275. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, Sedlak V, Kocianova J, Zatloukal J, Hejduk K, Pracharova S; Czech Pneumological and Phthisiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic* 2013 Jun;157(2):189-201.
276. Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir J.* 2017; (3): 49.
277. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB: The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:3–10.
278. Kostas T; Paquin A; Rudolph JL. Practical Geriatric Assessment. *Aging Health.* 2013;9(6):579-591.
279. Kraicer-Melamed, H. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis / H. Kraicer-Melamed, S. O'Donnell, C. Quach // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34, № 13. – P. 1540–1550.
280. Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med.* 2010; 104: 40–46.
281. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., et al., BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752–763.
282. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012 – 2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 597–

611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
283. Larsson K. Aspects on pathophysiological mechanisms in COPD. *J Intern Med.* 2007;262:311–40.
284. Laurence A., Lewis P., Gately C., et al. Influenza and pneumococcal vaccination: do older people know if they have been vaccinated? *Australian and New Zealand Journal of Public Health.* 2016;40(3):279–80. doi: 10.1111/1753-6405.12423.
285. Laxminarayan, R. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge / R. Laxminarayan, P. Matsoso, S. Pant, C. Brower, J. A. Røttingen, K. Klugman, S. Davies // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10014. – P. 168–175.
286. Lechuga-Ballesteros D., Noga B., Vehring R., Cummings R.H., Dwivedi S.K. Novel cosuspension metered-dose inhalers for the combination therapy of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Future Med Chem.* 2011;3(13):1703–1718. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.133>.
287. Lechuga-Ballesteros D., Vehring R., Dwivedi S.K. A new co-suspension MDI platform: scientific foundations of mono, dual and triple combination products. *Resp Drug Deliv Eur.* 2011;(1):101–112.
288. Lechuga-Ballesteros D., Vehring R., Joshi V., Noga B., Cummings R.H., Schultz R. et al. A New Formulation Platform for Metered Dose Inhaler Combination Products: Cosuspensions of Engineered Phospholipid Microparticles with Micronized Actives. In: *Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Sciences (AAPS).* Washington, DC; 2011, pp. 23–27.
289. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/nejmoa1713901.
290. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (12): 1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.
291. Lipworth B.J., Collier D.J., Gon Y., Zhong N., Nishi K., Chen R. et al. Improved lung function and patient-reported outcomes with co-suspension delivery

- technology glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a randomized Phase III study conducted in Asia, Europe, and the USA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2969–2984. <https://doi.org/10.2147/COPD.S171835>.
292. Lisspersa K, Jansonb C, Larsson K, et al. Comorbidity, disease burden and mortality across age groups in a Swedish primary care asthma population: An epidemiological register study (PACEHR). *Respiratory Medicine.* 2018;136:15—20. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.020.
293. Loo, J. D. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization / J. D. Loo, L. Conklin, K. E. Fleming-Dutra, M. D. Knoll, D. E. Park, J. Kirk, D. Goldblatt, K. L. O'Brien, C. G. Whitney // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2014. – Vol. 33, Suppl. 2. – P. S161–S171.
294. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
295. Loubet P., Rouviere J., Merceron, A., et al. Patients' Perception and Knowledge about Influenza and Pneumococcal Vaccination during the COVID-19 Pandemic: An Online Survey in Patients at Risk of Infections. *Vaccines.*2021;9(11):1372. doi: 10.3390/vaccines9111372
296. Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017 Jan-Feb;68:55-61. doi: 10.1016/j.archger.2016.09.003.1
297. Mackay CR. Chemokines: what chemokine is that? *Curr Biol* 1997; 7 (6):R384–6.
298. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:50–60.
299. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.*2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/nejmoa1407154.
300. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilatation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD:the BLAZE study. *Eur.*

- Respir. J. 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI:10.1183/09031936.00124013.
301. Mannino D.M., Higuchi K., Yu T.C., Zhou H., Li Y., Tian H., Suh K. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease by presence of comorbidities // *Chest.* – 2015. – Vol. 148. – P. 138–50. DOI: 10.1378/chest.14-2434.
 302. Markoulaki D., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Hemo- globin, erythropoietin and systemic inflammation in exacer- bations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22: 103–107.
 303. Martinez F.J., Lipworth B.J., Rabe K.F., Collier D.J., Ferguson G.T., Sethi S. et al. Benefits of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (GFF MDI) in improving lung function and reducing exacerbations in patients with moderate-to-very severe COPD: a pooled analysis of the PINNACLE studies. *Respir Res.* 2020;21(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01388-y>.
 304. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (5): 553–564. DOI: 10.1164/rccm.202006-2618OC.
 305. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T., Fabbri L.M., Rennard S., Feldman G.J. et al. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. *Chest.* 2017;151(2):340–357. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.028>.
 306. Martinez, F., Meilan K Han, J. Allinson, G. Barr, R. Boucher, P. Calverley, B. Celli, S. Christenson, R. Crystal, M. Fagerås, Christine M Freeman, L. Groenke, E. Hoffman, M. Kesimer, K. Kostikas, R. Paine, S. Rafii, S. Rennard, L. Segal, Renat Shaykhiev, C. Stevenson, R. Tal-Singer, J. Vestbo, P. Woodruff, J. Curtis and J. Wedzicha. “At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (2018): 1540–1551.
 307. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442. Mathers CD, Loncar D. Projections of

- global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
308. Matsubara T, Ono T. Fractalkine-CX3CR1 axis regulates tumor cell cycle and deteriorates prognosis after radical resection for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2007; 95 (3): 241–9.
309. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components, 2nd ed. Health Action International. URL: <https://haiweb.org/publication/measuring-medicine-prices-availability-affordability-and-price-components-2nd-ed/> (дата обращения 05.01.2024).
310. Medication availability and economic barriers to adherence in asthma and COPD patients in low-resource settings Aizhamal Tabyshova, Talant Sooronbaev, Azamat Akylbekov, Maamed Mademilov, Aida Isakova, Aidai Erkinbaeva, Kamila Magdieva, Niels H Chavannes, Maarten J Postma, Job F M van Boven, Affiliations expand PMID: 35637220 PMCID: PMC9151780 DOI: 10.1038/s41533-022-00281-z
311. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, et al. Evaluation of criteria for clinical control in a prospective, international, multicenter study of patients with COPD. *Respir Med*. 2018;136:8-14. doi: 10.1016/j.rmed.2018.01.019
312. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle Rubio M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, Trigueros JA, Piñera Salmeron P, Simón A, López-Campos JL, Soriano JB, Ancochea J. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Atencion Primaria* 2012 Jul;44(7):425-37.
313. Mirza, S.; Benzo, R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clin. Proc.* 2017, 92, 1104–1112. *Mayo Clin Proc.* 2017 July ; 92(7): 1104–1112.
314. Moran A and Pavord ID. COPD exacerbation phenotypes: the next frontier. *Respirology* 2020; 25: 230–231.
315. Morgan SG, Gagnon M-A, Mintzes B, Lexchin J. A better prescription: advice for a national strategy on pharmaceutical policy in Canada. *Healthc Policy.* 2016;12(1):18.

316. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:991. DOI:10.1007/s00228-017-2246-y
317. Murphy G, Caplice N, Molloy M et al. Fractalkine in rheumatoid arthritis: a review to date. *Rheumatology (Oxford)*, 2008.
318. Murray CJL, Lopez AD, editors. In: *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
319. Myint, P. K. U.K. National COPD Resources and Outcomes Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / P. K. Myint, D. Lowe, R. A. Stone, R. J. Buckingham, C. M. Roberts // *Respiration.* – 2011. – Vol. 82, № 4. – P. 320–327.
320. Naci H, Soumerai SB, Ross-Degnan D, Zhang F, Briesacher BA, Gurwitz JH, et al. Medication affordability gains following Medicare Part D are eroding among elderly with multiple chronic conditions. *Health Affairs.* 2014;33(8): 1435–43.
321. Nedogoda SV,¹ Salasyuk A,¹ Barikina IN,¹ Lutova VO,¹ Popova E,¹ Ugrekhelidze D,² Krylov BUDGET IMPACT ANALYSIS OF ERTUGLIFLOZIN INCLUSION IN THE LIST OF VITAL AND ESSENTIAL MEDICINES IN RUSSIAN FEDERATION V2 1 Volgograd Medical University, Volgograd, Russian Federation, 2 MSD Pharmaceuticals, Moscow, MOW, Russia [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)02133-1/fulltext#articleInformation](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)02133-1/fulltext#articleInformation)
322. News in pulmonary medicine: facts, numbers, hypotheses, and reality. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (3): 9–11. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200083
323. Nguyen H.T.T., Dinh D.X., Nguyen T.D, Nguyen V.M. Availability, prices and affordability of essential medicines: a cross-sectional survey in Hanam province,

- Vietnam. *PLoS One*. 2021; 16 (11): e0260142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260142>.
324. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim Biophys Acta*. 1840;2014:809–17.
 325. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145. Epub 2014 Oct 16. Erratum in: *Age Ageing*. 2018 May 1;47(3):489. PMID: 25324330; PMCID: PMC4339726.
 326. Pachot A, Cazalis MA, Venet F et al. Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as new feature of sepsis-induced immunosuppression. *J Immunol* 2008; 180 (9): 6421–9.
 327. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30206-x.
 328. Patel J.G., Coutinho A.D., Lunacsek O.E., Dalal A.A. COPD affects worker productivity and health care costs. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; (13): 2301-2311. doi: 10.2147/COPD.S163795.
 329. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging*. 2022 Mar;39(3):245-247. doi: 10.1007/s40266-022-00922-5. Epub 2022 Feb 23. Erratum in: *Drugs Aging*. 2022 Jun;39(6):485.
 330. Petrakovskaia V, Belevskiy A, Avdeev S, Blong K. Phenotypes in patients with severe and very severe COPD in the Russian Federation: observational multicenter non-interventional study CLOUD. The American Thoracic Society International Congress, 18-23 May 2018; San Diego, USA.
 331. Pinto'Plata V.M., Livnat G., Girish M. et al. Systemic cyto- kines, clinical and physiological changes in patients hospi- talized for exacerbation of COPD. *Chest*. 2007; 131: 37–43.
 332. Plant D, Young H. The CX3CL1-CX3CR1 system and psoriasis. *Exp Dermatol*

- 2006; 15 (11): 900–3.
333. Plaza, V. et al. Validation of the ‘Test of the Adherence to Inhalers’ (TAI) for asthma and COPD patients. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 29, 142–152 (2016).
 334. Pneumococcal vaccines WHO position paper : 2012 / WHO // *Wkly. Epidemiol. Rec.* – 2012. – Vol. 87, № 14. – P. 129–144.
 335. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (8): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.cd001287.pub4.
 336. Prices and affordability of medicines to treat non-communicable diseases in Egypt. World Bank/WHO EMRO/HAI, 2013 <http://haiweb.org/survey-related-reports/>
 337. Prices, availability, affordability and price components of medicines to treat non-communicable diseases in Lebanon. World Bank/WHO EMRO/HAI, 2013. <http://haiweb.org/survey-related-reports/>
 338. Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol.* 2006;533:222–39.
 339. Rehman A.U., Hassali M.A.A., Muhammad S.A. et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur. J. Health Econ.* 2020; 21 (2): 181–194. DOI: 10.1007/s10198-019-01119-1.
 340. Reinert, R. R. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Emerging data from invasive pneumococcal diseases, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage / R. R. Reinert, B. Tasy // *Педиатрическая фармакология.* – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 8–11. doi: 10.15690/pf.v9i3.315.
 341. Resolution WHA 66.10. In: Sixty-sixth World Health Assembly, Geneva, 20–27 May 2013. Resolutions and decisions. Geneva: World Health Organization, 2013
 342. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients

- (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
343. Roversi S., Fabbri L., Sin D., Hawkins N. and Agustí A.. “Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care.” *American journal of respiratory and critical care medicine* 194 11 (2016): 1319-1336 .
344. Ruster C, Wolf G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy. *Front Biosci* 2008; 13: 944–55.
345. Ryan C, O’Mahony D, Kennedy J, et al. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(6):936—47. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03531.x
346. Ryter, S., I. Rosas, C. Owen, F. Martinez, Mary E Choi, C. Lee, J. Elias and A. Choi. “Mitochondrial Dysfunction as a Pathogenic Mediator of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis.” *Annals of the American Thoracic Society* 15 (2018): S266–S272.
347. Salem A., Zhong H., Ramos M. et al. Potential clinical and economic impact of optimised maintenance therapy on discharged patients with COPD after hospitalisation for an exacerbation in China. *BMJ Open.*2021; 11 (4): e043664. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043664.
348. Salimian J, Mirzaei H, Moridikia A, Harchegani AB, Sahebkar A, Salehi H. Chronic obstructive pulmonary disease: microRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers. *J Res Med Sci.* (2018) 23:27. doi: 10.4103/jrms.JRMS_1054_17
349. Sans M, Danese S. Enhanced recruitment of CX3CR1+ T cells by mucosal endothelial cell-derived fractalkine in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 139–53.
350. Savarin-Vuailat C, Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors in neurological disease: raise, retain, or reduce? *Neurotherapeutics* 2007; 4 (4):590–601.
351. Sawai H, Park YW, He X et al. Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;

- 56(10): 3215–25.
352. Schall T. Fractalkine—a strange attractor in the chemokine landscape. *Immunol Today* 1997; 18 (4): 147.
353. Schmoele-Thoma, B. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in immunocompetent older adults with stable underlying medical conditions / B. Schmoele-Thoma, L. A. Jackson, R. N. Greenberg, R. Frenck, A. Gurtman, V. Sundaraiyer, W. C. Gruber, D. A. Scott, R. E. Isturiz // *J. Vaccines Immun.* – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 7–12.
354. Schwarz, T. F. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged >65 years / T. F. Schwarz, J. Flamaing, H. C. Rümke, J. Penzes, C. Juergens, A. Wenz, D. Jayawardene, P. Giardina, E. A. Emini, W. C. Gruber, B. Schmoele-Thoma // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29, № 32. – P. 5195–5202.
355. Shea, K. M. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions / K. M. Shea, J. Edelsberg, D. Weycker, R. A. Farkouh, D. R. Strutton, S. I. Pelton // *Open Forum Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. ofu024.
356. Sin D.D., Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 543–545.
357. Singh D., Agusti A., Martinez F.J. et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 review. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (1): 17–24. DOI: 10.1164/rccm.202201-0209pp.
358. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048):963–973. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31354-x.
359. Søggaard, M. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia / M. Søggaard, M. Madsen, A. Løkke, O.

- Hilberg, H. T. Sørensen, R. W. Thomsen // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – № 11. – P. 455–465.
360. Soler-Cataluna JJ, Alczar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1397-405. doi: 10.2147/COPD.S71370
361. Stolbrink M., Thomson H., Hadfield R.M., et al. The availability, cost, and affordability of essential medicines for asthma and COPD in lowincome and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 2022; 10 (10): e1423-e1442. [https://doi.org/10.1016/S2214109X\(22\)00330-8](https://doi.org/10.1016/S2214109X(22)00330-8).
362. Stolz D., Christ'Crain M., Morgenthaler N.G. et al. Copeptin, C reactive protein, and procalcitonin as prognostic bio- markers in acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2007; 131: 1058–1067.
363. Stolz D., Meyer A., Rakic J. et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44. № 6. P. 1557–1570.
364. Suaya, J. A. Post-hoc analysis of the 13-valent polysaccharide conjugate vaccine efficacy against vaccineserotype pneumococcal community acquired pneumonia in at-risk older adults / J. A. Suaya, Q. Jiang, D. A. Scott, W. C. Gruber, C. Webber, B. Schmoele-Thoma, C. K. Hall-Murray, L. Jodar, R. E. Isturiz // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 36, № 11. – P. 1477–1483.
365. Szalontai, K., Nikolett Gémes, J. Furák, Tunde Varga, Patrícia Neuperger, József A. Balog, L. Puskás and G. Szebeni. “Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer.” *Journal of Clinical Medicine* 10 (2021): n. pag. Szalontai K, Gémes N, Furák J, Varga T, Neuperger P, Balog JÁ, Puskás LG, Szebeni GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2889. doi: 10.3390/jcm10132889.
366. Taylor G., Warren S., Dwivedi S., Sommerville M., Mello L., Orevillo C. et al. Gamma scintigraphic pulmonary deposition study of glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology. *Eur J Pharm Sci.* 2018;111:450–457. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.026>.

367. Tin Tin Htar, M. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies / M. Tin Tin Htar, A. L. Stuurman, G. Ferreira, C. Alicino, K. Bollaerts, C. Paganino, R. R. Reinert, H. J. Schmitt, C. Trucchi, T. Vestraeten, F. Ansaldi // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. e0177985.
368. Tkacova R., Kluchova Z., Joppa P. et al. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2007; 101: 1670–1676.
369. Tomczyk, S. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / S. Tomczyk, N.M. Bennett // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2014. – Vol. 63, № 37. – P. 824–826.
370. UN General Assembly. Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable diseases. New York: United Nations General Assembly, 2012. Document No. 66/2.
371. Usmani O.S., Roche N., Jenkins M., Stjepanovic N., Mack P., De Backer W. Consistent Pulmonary Drug Delivery with Whole Lung Deposition Using the Aerosphere Inhaler: A Review of the Evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:113–124. <https://doi.org/10.2147/COPD.S274846>.
372. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centered outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (1):101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
373. Van Hoek, A. J. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England / A. J. van Hoek, C. L. Sheppard, N. J. Andrews, P. A. Waight, M. P. Slack, T. G. Harrison, S. N. Ladhani, E. Miller // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 34. – P. 4349–4355.
374. Van Mourik MSM, Cameron A, Ewen M, Laing RO. Availability, price and

- affordability of cardiovascular medicines: a comparison across 36 countries using WHO/HAI data. *BMC Cardiovasc Disord* 2010,10:25. pmid:20534118
375. Vanfleteren L.E., Franssen F.M., Wesseling G., Wouters E.F. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 871–874. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.008.
376. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 7. P. 728–735.
377. Vázquez JH, García IA, Jiménez-garcía R, Álvaro Meca A, de Andrés AL, Ruiz CM, Buendía García MJ, de Miguel Díez J. COPD phenotypes: differences in survival. *International Journal of COPD* 2018;13:2245-51.
378. Vazquez-Mourelle R, Carracedo-Martinez E, Figueiras A. Impact of a change of bronchodilator medications in a hospital drug formulary on intra- and out-of-hospital drug prescriptions: interrupted time series design with comparison group. *Implementation Science*.2020;15(1):33.<https://doi.org/10.1186/s13012-020-00996-y>
379. Vehring R., Lechuga-Ballesteros D., Joshi V., Noga B., Dwivedi S.K. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. *Langmuir.* 2012;28(42):15015–15023. <https://doi.org/10.1021/la302281n>.
380. Vinnikov D., Rybina T., Strizhakov L., Babanov S., Mukatova I. Occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease in the Commonwealth of Independent States: systematic review and meta-analysis // *Front. Med.* – 2020. – Vol. 7. – Art. ID: 614827. DOI: 10.3389/fmed.2020.614827.
381. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; (364): 1093–1103.
382. Wallace M. Medication Usage. In: Wallace M. *Essentials of Gerontological Nursing*. Springer Publishing Company 2008; 175-194.

383. Walters, J. A. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Walters, S. Smith, P. Poole, R. H. Granger, R. Wood-Baker // *Cochrane Database Syst. Rev.* –2010. – № 1. – P. CD001390.
384. Walters, J. A. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Walters, J. N. Tang, P. Poole, R. Wood-Baker // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – № 1. – P. CD001390.
385. Wan E.S., De Meo D.L., Hersh C.P. et al. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2011; (105): 588–594.
386. Watz H., Pitta F., Rochester C.L. et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1521–1537. DOI: 10.1183/09031936.00046814.
387. Wedzicha, J. A. COPD exacerbations : impact and prevention / J. A. Wedzicha, A. J. Mackay, R. Singh// *Breathe.* – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 434–440.
388. Wedzicha, J. A. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Wedzicha, S. E. Brill, J. P. Allinson, G. C. Donaldson // *BMC Med.* – 2013. – № 11. – P. 181.
389. White P., Thorntoh H., Pinnock H. et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221.
390. WHO Model List of Essential Medicines (21st list). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf> (2019).
391. Williams, D. T. The face of COPD in Scotland now and in the future is increasingly female and poor // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol.24, suppl.48. — P.2250–2259.
392. Woo L., Smith H.E., Sullivan S.D. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the Asia-Pacific region: a systematic review. *Value Health Reg. Issues.* 2019; 18: 121–131. DOI: 10.1016/j.vhri.2019.02.002.

393. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8: 350–355.
394. Woodruff P.G., Barr R.G., Bleecker E. et al. SPIROMICS Research Group. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1811–1821.
395. World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. <http://www.who.int/evidence>
396. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization, 2013. JI
397. Yawn, B. P. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia : a retrospective claims data analysis / B. P. Yawn, Y. Li, H. Tian, J. Zhang, S. Arcona, K. H. Kahler // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – № 8. – P. 295–304.
398. Yoshimoto S, Nakatani K. Elevated levels of fractalkine expression and accumulation of CD16+ monocytes in glomeruli of active lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (1): 47–58.
399. Yu A.P., Guerin A., Ponce de Leon D. et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J. Med. Econ.* 2011; 14 (4): 486–496. DOI: 10.3111/13696998.2011.594123
400. Zbozinkova Z., Barczyk A., Tkacova R. et al. POPE study: rationale and methodology of a study to phenotype patients with COPD in Central and Eastern Europe. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 611-622. <https://doi.org/10.2147/COPD.S88846>.
401. Zeng Z., Yang D., Huang X., Xiao Z. Effect of carbocisteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int.J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603.
402. Zhang M., Chen H., Wu F., et al. Heightened willingness toward pneumococcal vaccination in the elderly population in Shenzhen, China: a cross-sectional study

during the COVID-19 pandemic. *Vaccines*. 2021;9(3):212. doi: 10.3390/vaccines9030212

403. Zheng J., Xu J.F., Jenkins M., Assam P.N., Wang L., Lipworth B.J. Glycopyrrolate/ formoterol fumarate metered dose inhaler for maintenance-naive patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of the randomized PINNACLE trials. *Respir Res*. 2020;21(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1332-3>.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Анкета для пациента из группы риска (ХОБЛ)

1. ФИО: _____
2. Адрес проживания: _____
3. Телефон: _____
4. Возраст: _____
5. Курение:
 - a. Не курит
 - b. Курит _____ лет
 - c. Количество сигарет в день _____
6. Инвалидность:
 - a. Нет
 - b. I, II, III (нужное подчеркнуть)
7. Вакцинация (год, месяц):
 - a. Гриппозная _____
 - b. Пневмококковая _____
 - c. Вакцинация против ковид инфекции _____
8. Лечение: льгота, региональное, федеральное (нужное подчеркнуть)
9. Применяемые препараты (нужно подчеркнуть): Спирива, Спиолто Респимат, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Симбикорт Турбухалер и другие (перечислить): _____
10. Эффекты после вакцинации:
 - a. Частота обострений в год _____
 - b. Госпитализация: стационар/дневной стационар (подчеркнуть)
 - c. Развитие пневмонии: да/нет (подчеркнуть)
11. Болел ли новой коронавирусной инфекцией: да/нет (подчеркнуть)

Анкета «Вакцинопрофилактика пациентов с ХОБЛ»

1. Ваша специальность и стаж работы: _____

2. Какой бактериальный патоген наиболее часто вызывает обострение ХОБЛ:
 - a. *Streptococcus pneumoniae*
 - b. *Streptococcus aureus*
 - c. *Pseudomonas aeruginosa*
3. В какой возрастной группе наиболее высокий риск развития пневмококковой пневмонии:
 - a. 40-49 лет
 - b. 50-64 лет
 - c. Старше 60 лет
4. Какую вакцину следует использовать у лиц старше 65 лет, страдающих ХОБЛ:
 - a. ППВ-23
 - b. ПКВ-13
 - c. ПКВ-13 затем ППВ-23 по схеме
5. Можно ли одновременно вакцинировать гриппозной и пневмококковой вакцинами:
 - a. Да
 - b. Нет
6. Рекомендуете ли Вы больным, проходящим реабилитацию по поводу перенесенной коронавирусной инфекции, проводить пневмококковую вакцинацию:
 - a. Да
 - b. Нет
7. Какие эффекты Вы видите у пациентов, страдающих ХОБЛ, после проведенной пневмококковой вакцинации:
 - a. Снижение частоты обострений ХОБЛ в течение года
 - b. Увеличение частоты обострений ХОБЛ в течение года
 - c. Вакцинация не влияет на частоту обострений
8. По данным ваших клинических наблюдений у пациентов с ХОБЛ, вакцинированных от пневмококка ранее, течение коронавирусной инфекции:
 - a. Легкое
 - b. Средне-тяжелое
 - c. Тяжелое
9. Количество госпитализаций в стационар после проведенной пневмококковой вакцинации:

- a. Снижается
 - b. Увеличивается
 - c. Вакцинация не влияет на количество госпитализаций
10. Какие НПР возникают после введения ПКВ-13:
- a. Гиперемия, отек в месте введения
 - b. Рвота, сонливость
 - c. Фибрилльные судороги, крапивница, зуд
 - d. Лимфоаденопатии
11. Рекомендуете ли Вы проведение пневмококковой вакцинации пациентам с ХОБЛ:
- a. Да
 - b. Нет