

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Основные подходы к оценке качества медикаментозной терапии в кардиологии

Сергей Юрьевич Марцевич, Наталья Петровна Кутишенко,  
Юлия Владимировна Лукина\*, Надежда Алексеевна Комкова,  
Надежда Анатольевна Дмитриева, Оксана Михайловна Драпкина

Национальный медицинский научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Грамотный выбор медикаментозной терапии в конкретной клинической ситуации является непростой и ответственной задачей, которую практический врач вынужден регулярно решать в повседневной практике, а последствия ошибок данного решения могут быть достаточно серьезными. Поэтому оценка качества назначенной конкретному больному терапии крайне актуальна.

При лечении сердечно-сосудистых заболеваний особую значимость приобретают лекарства, обладающие доказанным влиянием на исходы заболевания, в первую очередь, на показатели смертности (так называемые «life-saving drugs»). Существует несколько классов таких лекарств, причем, в разных ситуациях их положительное влияние на прогноз болезни может быть различным. С другой стороны, следует помнить о так называемых «проблемах, связанных с лекарственной терапией» (drug-related problems – DRP), включающих противопоказания к назначению определенных препаратов у конкретного больного, возможность развития побочных эффектов лекарственной терапии, усугубляемых полипрагмазией, межлекарственным взаимодействием, неправильной дозировкой препаратов и т.д.

В представленной публикации делается попытка определить основные компоненты, по которым можно оценивать качество назначенной терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: соответствие назначений положениям официальных инструкций к препаратам, современным клиническим рекомендациям, адекватный выбор конкретного лекарственного препарата внутри класса, оптимальный выбор лекарственной формы, соли препарата, оценка важных параметров безопасности и эффективности назначенного лекарственного средства. Также проводится обзор разработанных к настоящему времени методов и шкал композитной оценки качества лекарственной терапии, попыток их усовершенствования и создания новых, которые продолжаются до настоящего момента, т.к. ни один из известных на сегодняшний день методов оценки качества терапии не является универсальным и лишенным недостатков.

Вероятней всего, универсального способа оценки качества назначенного лечения не может существовать. В самом общем виде можно сказать, что лечение должно вытекать из современных данных доказательной медицины, которые, как правило, отражаются в клинических рекомендациях, не противоречить официальной инструкции по применению лекарственного препарата, учитывать наличие сопутствующих заболеваний, нередко являющихся причинами противопоказаний к назначению тех или иных лекарств.

**Ключевые слова:** лекарственная терапия, качество терапии, лекарственные препараты, клинические рекомендации, эффективность лечения, безопасность лечения, шкалы композитной оценки.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Комкова Н.А., Дмитриева Н.А., Драпкина О.М. Основные подходы к оценке качества медикаментозной терапии в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):558-566. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-558-566

### Main Approaches to Assessing the Quality of Drug Therapy in Cardiology

Sergey Yu. Martsevich, Natalia P. Kutishenko, Yulia V. Lukina\*, Nadezhda A. Komkova, Nadezhda A. Dmitrieva, Oxana M. Drapkina  
National Medical Research Center for Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

A competent choice of drug therapy in a specific clinical situation is a difficult and important task that a practical doctor must regularly solve in everyday practice, and the consequences of errors in this decision can be quite serious. Therefore, evaluation of the quality of the prescribed therapy is extremely important.

In the treatment of cardiovascular diseases, medicines that have a proven effect on the outcomes of the disease, primarily on mortality rates (so-called "life-saving drugs") acquire special significance. There are several classes of such drugs, and in different situations, their positive impact on the prognosis of the disease may be different. On the other hand, one should remember the so-called "drug-related problems" (DRP), which include contraindications to the prescription of certain drugs in a particular patient, the possibility of developing side effects of drug therapy, aggravated by polypharmacy, inter-drug interaction, improper dosage of drugs, etc.

In this publication, an attempt is made to identify the main components by which the quality of the prescribed therapy can be evaluated in the treatment of cardiovascular diseases: compliance of prescriptions with official instructions for preparations, modern clinical guidelines, adequate selection of a specific drug within the class, drug formulation, salt of the drug, evaluation of important safety parameters and efficacy of the prescribed drug. In addition, a review of the methods and scales of the composite evaluation of the quality of drug therapy developed to date has been conducted, as well as attempts to improve them and create new ones that continue to the present day. Nevertheless, none of the currently known methods for assessing the quality of therapy is not universal or devoid of shortcomings.

Most likely, a universal method of assessing the quality of the prescribed treatment may not exist. In its most general form, it can be said that treatment should be based on modern evidence-based medicine, which is usually reflected in the clinical guidelines, without contradicting the official instruction on the use of the drug, considering the presence of concomitant diseases, that are often the reasons of contraindications to prescribing those or other medicines.

**Keywords:** drug therapy, quality of therapy, clinical guidelines, treatment effectiveness, safety of treatment, composite assessment scales.

**For citation:** Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Komkova N.A., Dmitrieva N.A., Drapkina O.M. Main Approaches to Assessing the Quality of Drug Therapy in Cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):558-566. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-558-566

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuvlu@mail.ru

Received / Поступила: 23.07.2018

Accepted / Принята в печать: 25.07.2018

## Введение

Современная клиническая фармакология предоставляет практическому врачу огромный выбор лекарственных средств (ЛС), причем, как правило, для лечения одной и той же болезни существует несколько препаратов разного механизма действия, имеющих практически одинаковые показания к назначению. Это ставит практического врача перед необходимостью сделать выбор одного, а иногда и нескольких ЛС для лечения конкретного заболевания. При лечении сердечно-сосудистых заболеваний особую значимость приобретают лекарства, обладающие доказанным влиянием на исходы заболевания, в первую очередь, на показатели смертности (так называемые «life-saving drugs»). Существует несколько классов таких лекарств, причем, в разных ситуациях их положительное влияние на прогноз болезни может быть различным.

Нельзя забывать также о наличии противопоказаний к назначению лекарственных препаратов в определенных ситуациях, о возможности развития их побочных эффектов в ходе назначенного лечения, проблемах межлекарственных взаимодействий, назначения необходимых ЛС, назначения препаратов в субоптимальных (уменьшенных) или, наоборот, в высоких (токсичных) дозах – все эти факторы объединяются в так называемые «проблемы, связанные с лекарственной терапией» (drug-related problems – DRP) [1,2].

Все сказанное выше свидетельствует о том, что грамотный выбор медикаментозной терапии в конкретной клинической ситуации является непростой и ответственной задачей, а последствия ошибок могут быть достаточно серьезными. Поэтому оценка качества терапии, назначенной каждому больному, крайне актуальна.

Однако на сегодняшний день в медицине вообще и в кардиологии, в частности, отсутствует единый алгоритм оценки качества назначаемой терапии. С другой стороны, в нашей стране законодательно закреплено определение такого понятия как «качество медицинской помощи», в котором можно найти некоторые положения, косвенно относящиеся к определению качества медикаментозной терапии. Согласно федеральному закону (ФЗ) от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об основах охраны здоровья

граждан в РФ» под качеством медицинской помощи в нашей стране понимается «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата» [3].

В представленной публикации делается попытка определить основные компоненты, по которым можно оценивать качество назначенной терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, и обсудить их значимость для практического врача.

## Соответствие сделанного назначения официальной инструкции по применению препарата

Поскольку официальная инструкция по применению ЛС является не только информацией для врача и пациента, но и юридическим документом, о ней надо упомянуть в первую очередь. Согласно современному законодательству инструкция по применению ЛС для специалистов является официальным документом, в котором содержится информация о лекарственном препарате, необходимая и достаточная для его эффективного и безопасного медицинского применения. О назначении ЛС с учетом инструкций по применению говорится в документе об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи [4].

В реальной клинической практике нередко приходится сталкиваться с тем, что ЛС назначается не в полном соответствии с инструкцией, т.е. используется в тех ситуациях, когда официальная инструкция не предусматривает назначения ЛС. В литературе такого рода использование обозначается следующими терминами: «вне утвержденных показаний», «не предусмотренное инструкцией по применению», «вне предписания», «вне инструкции»; за рубежом широко используется термин «off-label use of drugs» [5,6]

Можно выделить несколько причин off-label назначения: недостаточное знакомство врача с официальной инструкцией по применению ЛС, отсутствие данных доказательной медицины о возможности, эффективности и безопасности применения того или иного ЛС в конкретной клинической ситуации (последнее нередко имеет место при лечении опреде-

ленных категорий больных – детей, беременных) [7]. Немаловажную роль играет и тот факт, что в нашей стране ответственность врача за назначение ЛС с отклонениями от утвержденной инструкции к препарату не отражена в полном объеме в законодательных актах и нормативно-правовых документах.

Следует сказать, однако, что назначение ЛС не по инструкции имеет определенные объективные предпосылки. Официальные инструкции по применению препарата не всегда основаны на строгих данных доказательной медицины. Это можно проиллюстрировать тем, что в разных странах официальные показания и противопоказания к назначению одного и того же препарата могут различаться. Иногда очевидные показания к ЛС, имеющие строгую доказательную базу, в инструкции отсутствуют (например, в официальной инструкции к аллопуринолу отсутствует показание «лечение стабильной стенокардии напряжения», хотя антиангинальное действие этого препарата было доказано в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [8], и о возможности использования аллопуринола как антиангинального препарата было сказано в клинических рекомендациях (КР) [9]. С большим запозданием в отечественных инструкциях появилась информация о возможности применения силденафила при лечении легочной гипертензии и о возможности применения новых оральных антикоагулянтов для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Это, отчасти, объясняется тем, что в России отсутствуют законодательно обязывающие требования к изменению инструкции по применению оригинальных препаратов в соответствии с вновь появившимися сведениями о действии препарата. Кроме того, инструкции по применению воспроизведенных препаратов и биоаналогов не должны значимым образом отличаться от инструкции по применению оригинальных ЛС, что, к сожалению, нередко встречается в настоящее время [10].

### **Соответствие назначенного лечения современным клиническим рекомендациям**

Необходимость появления клинических рекомендаций (КР) диктовалась зарегистрированным в ряде исследований низким уровнем использования препаратов с доказанным действием [11]. Начало «Эры» КР датируется 1990 г., когда Институтом медицины США (IOM, USA) был опубликован доклад «Клинические рекомендации. Пути новой программы» [12]. Авторы этого документа дают следующее определение КР: «Это систематически разработанные положения, помогающие практическим врачам и пациентам в принятии решений относительно надлежащей медицинской помощи больному в конкретных условиях» [12].

Вскоре появились КР Европейского общества кардиологов (ESC). За период с 1993 по 1996 г. число КР, опубликованных в MEDLINE, практически утроилось, увеличившись с 374 до 980 [13]. КР создавались большими коллективами экспертов как документы, основанные на данных доказательной медицины, призванные помочь практическому врачу в принятии решений о помощи конкретным больным. Для того чтобы КР сделать максимально объективными, были разработаны такие понятия, как класс рекомендаций и уровень доказательства. Требования к составлению рекомендаций постоянно совершенствуются, в настоящее время разработаны достаточно строгие алгоритмы их создания [14].

Было показано, что внедрение КР в реальную практику существенно повышает частоту использования методов с доказанным лечебным эффектом [15], более того, в ряде исследований было продемонстрировано, что использование КР, в частности, у больных, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда, существенно улучшает отдаленные исходы болезни [16,17].

Вместе с тем многие авторы, анализируя существующие КР, отмечают, что нередко утверждения в них основываются на мнении экспертов, а не на реально доказанных фактах [18]. Нередки также случаи, когда эксперты – авторы КР – имеют конфликт интересов с производителями фармпрепаратов, что побуждает их отдавать преимущества лишь определенным ЛС [19].

Важную роль играет так называемая «локализация» КР, т.е. адаптация их к конкретным странам и регионам. Это объясняется различиями в распространенности заболеваний и их факторов риска, в социальных и демографических факторах, особенностями систем здравоохранения [20]. При этом различают неформальный метод адаптации, который происходит на уровне отдельной клиники, отделения или даже конкретного врача, и формальный метод, подразумевающий соблюдение пошагового алгоритма действий [20]. К сожалению, нередко приходится сталкиваться с написанием КР профессиональными сообществами отдельных стран, почти полностью копирующих те или иные международные КР, но имеющие некоторые отличия в трактовке данных ряда исследований и утверждений. Такие документы часто не содержат ссылок на региональные особенности конкретной страны, и в таких случаях вряд ли могут считаться действительно «национальными рекомендациями».

Некоторые недостатки КР имеют объективный характер. Например, на ряд злободневных вопросов клинической медицины отсутствует ответ из-за того, что нет исследований, посвященных данному вопросу [14]. Нередко в КР просто не успевают включить вновь

появившиеся данные по тем или иным методам лечения или по конкретным лекарственным препаратам, особенно новым. Некоторые профессиональные сообщества (это особенно характерно для Американской ассоциации кардиологов) пытаются исправить эту ситуацию, регулярно выпуская добавления (так называемые «update») к уже существующим КР, не меняя сути самого документа в целом.

Довольно часто КР критикуют за то, что в них, как правило, описывают «идеальных больных», не имеющих сопутствующих заболеваний [19], поэтому практический врач в реальной ситуации далеко не всегда может найти ответ в КР о тактике лечения конкретного пациента.

Чтобы максимально устранить эти недостатки, предлагается подключать к написанию КР как можно больше специалистов-экспертов, представляющих разные области одной и той же науки. Кроме того, в последнее время широко практикуется создание КР, исходящих от нескольких профессиональных медицинских сообществ. Наглядным примером такого документа являются Европейские КР по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике [21], написанные от имени 10 медицинских сообществ.

Тем не менее, современным КР нет альтернативы как документам-помощникам практического врача в лечебной практике. При этом следует помнить, что КР являются не более чем «рекомендациями», т.е. советами, они ни в коем случае не должны подменять клиническое мышление врача, его клинический опыт [14]. КР, как уже отмечалось, не могут учесть особенности течения болезни у конкретного больного. Именно поэтому КР (вернее сказать, их соблюдение), безусловно, должны быть одним из инструментов оценки качества терапии, но ни в коем случае не единственным.

В Российской Федерации сложилась непростая ситуация, когда под термином «клинические рекомендации» в российских законодательных документах стали понимать так называемые «протоколы лечения», содержащие более конкретные, чем в КР, алгоритмы принятия решений, и существенно отличающиеся от КР, разработанных в большинстве других стран, именно императивным характером принятия конкретных решений. Интересно, что при обсуждении очередной редакции ФЗ от 21.11.2011 г. №323-ФЗ предлагалось придать КР соответствующий для них статус, рассматривая их как «документы, содержащие основанную на доказанном клиническом опыте информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, включая описание последовательности действий медицинского работника, схем диагностики и лечения в зависимости от течения заболевания или состояния, наличия осложнений и сопутствующих

заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты лечения». Однако, это предложение в ФЗ от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) отражения не нашло [3].

## Адекватность выбора лекарственного препарата

Современная медицина предоставляет врачу огромный выбор лекарственных препаратов, нередко близких по действию. При этом врач должен остановиться на каком-то одном (или нескольких) конкретных препаратах, которые будут назначены конкретному больному. Проблема выбора препарата многообразна, в ней выделяют несколько этапов [22], среди которых наиболее ответственными являются выбор класса препарата и выбор препарата внутри класса. Если проблемы выбора класса препаратов, как правило, хорошо описываются в КР (например, проблемы выбора антигипертензивного препарата [23]), то проблема выбора препарата внутри класса далеко не всегда находит отражение в этих документах.

## Выбор препарата внутри класса, класс-эффект

Объединение лекарственных препаратов в классы хорошо известно из фармакологии, а термины «класс-эффект» и «класс препаратов» достаточно часто используются на практике, хотя точного определения этим терминам до сих пор не дано.

Впервые термин «класс-эффект» был использован при описании применения бета-адреноблокаторов у пациентов с острым инфарктом миокарда [24]. Очень важно, что объединение препаратов в один класс может осуществляться по различным принципам, и одно это делает такое объединение условным. Так, препараты объединяют в один класс, исходя из сходной химической структуры (chemical drug class) – например, дигидропиридиновое кольцо у дигидропиридиновых антагонистов кальция; исходя из одинакового механизма действия (mechanism drug class) – например, блокада бета-адренорецепторов у бета-адреноблокаторов; 3) по аналогичному клиническому эффекту, влиянию на одни и те же биологические показатели (биомаркеры, «biomarker drug class»), например, антиангинальные, антигипертензивные ЛС [25].

Иногда к этим трем пунктам добавляют четвертый – одинаковое влияние на исходы (outcome drug class), например, снижение смертности при ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно данной теории, считается, например, что все статины снижают сердечно-сосудистую смертность [26].

Food and Drug Administration (FDA) рекомендуя совмещение всех четырех способов классифицирования, тем не менее, отказывается от термина «класс-

эффект» («class-effect») в пользу понятия «маркировка (признаки) класса» (class labelling). Согласно руководству FDA препараты одного класса предположительно имеют похожую химическую структуру, фармакологические и клинические действия, а также побочные эффекты [27]. Следует сделать акцент на том факте, что аналогичность эффектов препаратов, включаемых в один класс, обычно только предполагается, а не является доказанной [28].

Новозеландские клинические фармакологи David Woolner и Nick Holford подчеркивают, что двух абсолютно одинаковых лекарств не существует, т.к. даже небольшое различие в химической структуре может приводить к значительным различиям фармакокинетики, фармакодинамики, основных и побочных эффектов препаратов. Таким образом, само понятие «класс-эффектов» лекарственных препаратов носит эвристический характер: лекарства могут быть сгруппированы по-разному, в зависимости от поставленных задач [26]. Похожую точку зрения отстаивает и Furberg C.D., считая, что понятие «класс-эффект» является лишь «удобным» термином [28]. Справедливость данных мнений подтверждает тот факт, что сведения о равнозначной эффективности и безопасности ЛС одного класса могут быть получены только в прямых сравнительных исследованиях препаратов («head to head»), а до тех пор, пока такие работы не выполнены, расценивать препараты одного класса как эквивалентные нельзя. Сравнение же результатов разных РКИ, выполненных с отдельными представителями класса, весьма затруднительно, и не позволяет сделать однозначных надежных выводов из-за существенных различий в дизайне, популяции исследования, сопутствующей терапии, оцениваемых конечных точках и т.д.

Таким образом, деление препаратов на классы и обоснование их действия так называемыми «класс-эффектами» весьма условно, хотя в некоторых случаях представляет значительное удобство (например, при обучении студентов: медиков и фармацевтов). Следует, однако, помнить, что перенос эффектов класса препаратов на какого-то конкретного его представителя может быть предметом существенных манипуляций. Так, фармацевтические компании, выпускающие оригинальные препараты и владеющие результатами клинических исследований о влиянии этих препаратов на исходы заболеваний (например, некоторых статинов), резонно отдадут предпочтение классификации лекарственных средств, основанной на влиянии препаратов на исходы, и утверждают о невозможности экстраполяции эффектов одного конкретного препарата на другие представители класса, если объединение в этот класс проводилось по другим принципам (на основании одинакового механизма действия или

влияния на одни и те же биомаркеры (биологические показатели).

Существуют достаточно четкие доказательства того, что не все препараты одного и того же класса одинаково влияют на исходы болезни. Так, например, в РКИ удалось доказать положительное влияние двух ингибиторов АПФ – периндоприла и рамиприла – на течение стабильно протекающей ИБС (исследования EUROPA и HOPE) [29,30], а для трандоллоприла такого влияния продемонстрировать не удалось (исследование PEACE) [31].

Иногда различия в действии препаратов одного класса выявляются в прямых сравнительных РКИ. Так, в исследовании GEMINI [32] было продемонстрировано отрицательное метаболическое действие бета-адреноблокатора метопролола у больных артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом, и отсутствие такого действия у другого бета-адреноблокатора – карведилола.

Следует отметить, что прямые сравнительные РКИ препаратов одного класса проводятся редко (по целому ряду объективных причин), поэтому суждения о степени различия в действии препаратов одного класса с позиции доказательной медицины часто затруднены.

### **Выбор лекарственной формы, соли**

В ряде случаев лекарственная форма или соль, в которой выпускается препарат, может накладывать отпечаток на его эффективность и безопасность. Классическим примером являются дигидропиридиновые антагонисты кальция. Хорошо известно, что коротко действующие препараты нифедипина, создающие быстрый рост, а затем столь же быстрый спад концентрации препарата в крови, обладают целым рядом побочных эффектов, вплоть до смертельно опасных [28]. Вместе с тем применение этого же препарата в виде форм пролонгированного действия лишено таких побочных действий и широко применяется для длительного лечения, в частности, АГ [33].

### **Оценка количества и адекватности сочетания лекарственных препаратов**

Современная медицина нередко использует для лечения одной и той же болезни несколько лекарственных препаратов, имеющих одинаковую направленность действия. Это связано как с недостаточным эффектом монотерапии, так и с желанием назначать препараты в минимальных дозах для снижения риска побочных действий. Классическим примером является АГ, когда для адекватного контроля артериального давления (АД) нередко назначают 2-3, а иногда и более препаратов [23]. Некоторые заболевания требуют воздействия на разные механизмы патогенеза и на разные

клинические проявления болезни. Примером является стабильно протекающая ИБС, для лечения которой как минимум назначают антиагреганты, гиполипидемические препараты, антиангинальные препараты (нередко их сочетание) [9]. Если у больного сочетается несколько заболеваний, то каждое из них, как правило, требует отдельного лечения. Все это приводит к тому, что одному больному может быть назначено достаточно большое количество препаратов, поэтому вопрос адекватности их сочетания, как в отношении эффективности, так и в отношении безопасности, является крайне актуальным.

Различают разные виды взаимодействий лекарств. Последствием взаимодействия может быть антагонизм (действие одного препарата противоположно другому) или синергизм (однаправленность действия). В последнем случае выделяют аддитивное действие (действие лекарств суммируется) и потенцирование (один препарат усиливает действие другого) [34]. Очевидно, что последствия потенцирования эффектов могут быть благоприятными, когда речь идет о терапевтическом действии, и неблагоприятными, когда речь идет о нежелательном действии ЛС. В ряде случаев нежелательные комбинации могут возникать при назначении препаратов, метаболизирующихся через одну систему цитохромов. Неблагоприятные взаимодействия лекарств являются нередкой причиной тяжелых осложнений, иногда смертельных [35]. Из этого вытекает важный вывод: оценка адекватности назначенных комбинаций лекарственных препаратов должна быть одним из элементов оценки качества назначенной терапии.

В описываемых ниже зарубежных шкалах композитной оценки, как правило, содержатся сведения о нежелательности совместного применения тех или иных комбинаций лекарственных препаратов. Некоторые КР (но далеко не все) содержат сведения о более рациональных и менее рациональных комбинациях лекарственных препаратов. Примером являются рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению АГ (ESH) [23]. Однако практическому врачу далеко не всегда легко решить вопрос о возможности комбинированного использования тех или иных препаратов и избежать ошибок. Определенным подспорьем является создание так называемых фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, когда в одной таблетке содержатся два или три тщательно подобранных ЛС, предназначенных для лечения того или иного заболевания. Иногда такие комбинации содержат препараты однонаправленного действия (например, различные антигипертензивные препараты), иногда – препараты, воздействующие на разные звенья заболевания (например, комбинация статинов и антиагрегантов).

## **Оценка качества лечения по целевым показателям**

Для ряда заболеваний и состояний существуют показатели, позволяющие оценить адекватность назначенной терапии количественно. Классическими примерами такого рода являются достижение определенных значений АД при лечении АГ, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности при лечении заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, гликозилированного гемоглобина при лечении сахарного диабета, международного нормализованного отношения – при лечении непрямыми антикоагулянтами из группы антагонистов витамина К. Следует оговориться, что значения этих показателей со временем могут изменяться, исходя из результатов вновь проведенных исследований.

При наличии таких показателей на первое место при оценке качества лечения может выходить не выбор препарата как такового, а достижение так называемых целевых значений указанных выше показателей [9,23].

## **Оценка факта назначения препаратов, обязательных в конкретной клинической ситуации**

При целом ряде заболеваний назначение ряда препаратов однозначно продемонстрировало свою пользу, в первую очередь, в отношении улучшения прогноза жизни, снижения частоты осложнений заболевания (например, применение статинов у больных ИБС или антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий). Как правило, в КР назначение препаратов таких групп относят к классу I. Соответственно, отсутствие в назначениях врача хотя бы одного из обозначенных в КР групп препаратов заведомо ведет к ухудшению исходов болезни, и может быть оправдано только наличием противопоказаний к его использованию, поэтому в некоторых шкалах композитной оценки качества терапии содержатся пункты об обязательности назначения того или иного препарата в конкретной клинической ситуации (см. ниже).

## **Оценка параметров безопасности терапии**

Бурный рост фармацевтического рынка обозначил проблему лекарственной безопасности как одну из приоритетных для современной медицины, т.к. осложнения фармакотерапии приводят к серьезным медицинским, социальным и экономическим последствиям. Согласно оценкам экспертов, неблагоприятные побочные реакции (НПР) лекарственных препаратов занимают 4-6-е место среди причин смертности в развитых странах, а затраты, связанные с НПР, исчисляются миллиардами долларов [36]. В оценке качества ме-

дикаментозной терапии немаловажная роль отводится анализу различных параметров безопасности проводимого медикаментозного лечения. К этим параметрам относятся побочные эффекты лекарственных препаратов, риск которых многократно возрастает при большом количестве назначенных лекарств, неблагоприятные межлекарственные взаимодействия (также усугубляемые полипрагмазией), назначение препаратов при отсутствии показаний или наличии противопоказаний к этому, врачебные ошибки при выборе конкретного препарата, в том числе – в пределах одного класса, передозировка лекарственных препаратов и др., т.е. многие, уже упомянутые выше критерии.

### **Попытки создания шкал композитной оценки качества терапии**

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) еще в 1985 г. обозначила проблему рационального использования лекарственных препаратов как приоритетную и особо актуальную, и эти позиции сохраняются до настоящего времени [37]. Согласно данному ВОЗ определению «рациональное использование лекарственных препаратов» подразумевается, что пациент получает все необходимые в конкретной клинической ситуации лекарства, в индивидуально подобранных адекватных дозах, в течение необходимого периода времени. При этом подчеркивается, что цена терапии должна быть минимальной как для пациента, так и для общества в целом [38].

Определение критериев, разработка методов для оценки качества фармакотерапии являются важными задачами современного здравоохранения, особенно, при определении рациональности лекарственных назначений пациентам с коморбидностью и вынужденной полипрагмазией. Такая ситуация особенно типична для лиц пожилого возраста, кроме того, у пожилых пациентов могут отмечаться изменения фармакокинетики и фармакодинамики, повышенная чувствительность к лекарственным препаратам, что может быть причиной снижения эффективности и безопасности проводимого лечения. Поэтому во многих странах разрабатываются и применяются специальные шкалы по оценке рациональности назначения лекарственной терапии именно пожилым людям в условиях полипрагмазии, и наиболее широкое распространение приобрели различные методы, обычно используемые в гериатрической практике.

К наиболее известным из этих методов относятся критерии STOPP/START (the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP)/the Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) [39]. Данная шкала была разработана в Ирландии в 2008 г., и на момент создания включала 65 STOPP критериев (препараты, которые не рекомендуются при-

менять у пожилых людей, и клинические ситуации, когда риск, связанный с применением ЛС в пожилом возрасте, достоверно превышает пользу) и 22 START критерия (лечение, которое доказанно приносит пользу пожилым пациентам). В 2015 г. шкала STOPP/START была пересмотрена, дополнена, и общее число критериев данной шкалы достигло 114: 80 STOPP и 34 START критерия. По мнению разработчиков критерии STOPP/START могут быть использованы для аудита рациональности назначения лекарственных препаратов у пожилых больных [39,40].

Наиболее широкое распространение шкала STOPP/START критериев приобрела в Великобритании, хотя положительный результат ее применения с целью повышения безопасности и эффективности лекарственной терапии, а также улучшения качества жизни пожилых пациентов был подтвержден во многих странах мира. Тем не менее, в других европейских странах используются и собственные шкалы, подобные шкале STOPP/START критериев, например, перечень Национального Совета здравоохранения и благосостояния в Швеции (National Board of Health and Welfare), список Французской Консенсусной комиссии во Франции (French consensus panel list), шкала PRISCUS в Германии [41-43].

Американским аналогом европейской шкалы STOPP/START критериев являются критерии Бирса (Beers criteria) – это один из основных документов Американского гериатрического общества, изданный в 1991 г., с последним обновлением в 2015 г. [44,45]. Документ включает 6 перечней лекарственных препаратов: 4 описывают препараты, применения которых у пожилых следует либо избегать, либо использовать с осторожностью, в пятом списке перечислены ЛС с выраженным антихолинэргическим действием, применение которых у пожилых пациентов должно быть, по возможности, исключено, шестой – перечень клинически значимых межлекарственных взаимодействий [44]. В 2015 г., после пересмотра документа экспертами Американского гериатрического общества, в критерии Бирса был включен дополнительный список альтернативных замен для нереконмендованных лекарственных препаратов, которые были перечислены в «старых» списках данной шкалы [45].

Еще одним известным методом оценки качества лекарственной терапии, разработанным в США, является «Индекс соответствия (назначения) лекарственного препарата» – Medication Appropriateness Index (MAI) [46], количественный метод оценки обоснованности назначения лекарственного препарата. Все показатели, учитываемые при расчете MAI, распределены в 3 группы. Ведущими показателями, за выполнение которых начисляется наибольшее количество баллов, являются параметры «наличие показа-

ний к назначению» и «эффективность». Последний пункт, однако, в 2012 г. был заменен на «правильность выбора конкретного препарата» [47]. Основным недостатком МАI является недооценка неприменения лекарственных препаратов в ситуациях, когда для этого есть все медицинские показания, а также отсутствие данных о приверженности пациента к лечению.

В зарубежных странах для определения качества терапии широко используются шкалы композитной оценки. Как правило, они создаются на основе действующих национальных КР группой экспертов из различных организаций в сфере здравоохранения, в некоторых странах – с привлечением экспертов из профессиональных врачебных сообществ. Иногда такие шкалы основываются на положениях национальных КР (рекомендациях ESC, NICE). В результате экспертной работы выделяются наиболее важные лечебные мероприятия при конкретных заболеваниях (показатели), которые включаются в шкалу [48]. В нашей стране также предпринимаются попытки создания методов и шкал для оценки качества терапии [49,50]. Тем не менее, до настоящего времени в соответствии с ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» оценка объема и сроков (но не качества!) лечения выполняется врачом-экспертом по их соответствию стандартам и порядкам оказания медицинской помощи – документам, обладающим правовым статусом на основании приказа Министерства здравоохранения РФ. В апреле 2018 г. законопроект о вводе системы национальных КР как основы для разработки нормативных документов критериев качества оказания медицинской помощи снова передан в Госдуму на рассмотрение.

## References / Литература

1. Shareef J, Sandeep B, Shastry C. Assessment of Drug Related Problems in Patients with Cardiovascular Diseases in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2014;2(2):70-6. doi: 10.1186/1472-6823-13-2.
2. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, AbuRuz S, Alefan Q. Drug-related problems in a sample of outpatients with chronic diseases: a cross-sectional study from Jordan. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 17;12:233-9. doi: 10.2147/TCRM.S98165.
3. Russian Federation Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 (as amended on 07.03.2018) "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation". [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://base.garant.ru/12191967/>. (In Russ.) [ФЗ от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». [цитировано 15.08.2018] Доступно на: <http://base.garant.ru/12191967/>]
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 15, 2016 No. 520n [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://base.garant.ru/12191967/>. (In Russ.) [Приказ МЗ РФ от 15.07.2016 № 520н /цитировано 15.08.2018] Доступно на: <http://base.garant.ru/12191967/>]
5. Vilhelmsson A, Davis C, Mulinari S. Pharmaceutical Industry Off-label Promotion and Self-regulation: A Document Analysis of Off-label Promotion Rulings by the United Kingdom Prescription Medicines Code of Practice Authority 2003-2012. *PLoS Med*. 2016;13(1):e1001945. doi: 10.1371/journal.pmed.1001945.
6. Vurnyatyan ND, Krobov NV, Uteshev DB, Yavorsky AN. Some aspects of the prescription and promotion of medicines 'beyond the instructions'. *Politika i Upravleniye v Zdravookhraneni*. 2010;2:49-53. (In Russ.) [Бунятян Н.Д., Кротов Н.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов 'вне инструкции'. Политика и Управление в Здравоохранении. 2010;2:49-53].
7. Martsevich S.Y., Navasardjan A.R., Komkova N.A. Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. *Legal Regulation in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):667-74. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение ле-

В настоящее время продолжают попытки разработки новых или усовершенствования прежних методов оценки и повышения качества лекарственной терапии у пациентов различных возрастных групп (преимущественно, у лиц пожилого и старческого возраста) [45,51,52].

Тем не менее, ни один из известных на сегодняшний день методов оценки качества терапии не является универсальным или лишенным недостатков: многие разработаны и могут применяться только у лиц пожилого возраста, в некоторых шкалах не учитываются противопоказания или, наоборот, нет показателей «не-назначения» препаратов при наличии абсолютных показаний к применению ЛС и т.д.

## Закключение

Все сказанное выше свидетельствует о том, что не существует и, скорее всего, не может существовать универсального способа оценки качества назначенного лечения. В самом общем виде можно сказать, что лечение должно вытекать из современных данных доказательной медицины, которые, как правило, отражаются в КР, не противоречить официальной инструкции по применению лекарственного препарата, учитывать наличие сопутствующих заболеваний, нередко являющихся причинами противопоказаний к назначению тех или иных лекарств.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

- карственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):667-74]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.
8. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375:2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.
9. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
10. Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR, et al. The instruction on the use of the medicinal product is a key element of the registration dossier. *Razrabotka i Registratsiya Lekarstvennykh Sredstv*. 2013;5(5):142-9. (In Russ.) [Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р. и соавт. Инструкция по применению лекарственного препарата – ключевой элемент регистрационного досье. Разработка и Регистрация Лекарственных Средств. 2013;5(5):142-9].
11. Greenspan AM, Kay HR, Berger BC, et al. Incidence of unwarranted implantation of permanent cardiac pacemakers in a large medical population. *N Engl J Med*. 1988;318:158-63. doi: 10.1056/NEJM198801213180306.
12. Field MJ, Lohr KN, eds. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
13. Suarez-Almazor M, Russell A. The art versus the science of medicine. Are clinical practice guidelines the answer? *Ann Rheum Dis*. 1998;57:67-9. doi: 10.1136/ard.57.2.67.
14. Culleton B. Development and limitations of clinical practice guidelines. In: Parfrey P, Barrett B. (eds.). *Methods of Molecular Biology, Clinical Epidemiology*. New York, NY: Humana Press; 2009:473.
15. Grimshaw J.M., Russel I.T. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342:1317-22. doi: 10.1016/0140-6736(93)92244-N.
16. Committee on Reviewing Evidence to Identify Highly Effective Clinical Services. *Knowing what works in health care: a roadmap for the nation*. Washington, DC: National Academies Press, 2008.

17. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, et al. Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in Medicare patients with acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's guidelines applied in practice (GAP) projects in Michigan. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1242-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.083.
18. Tricoci P, Allen J, Kramer J, Califf R, Smith S. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009;301:831-41. doi: 10.1001/jama.2009.205.
19. Grol R. Has guideline development gone astray? *Yes*. *BMJ*. 2010;340:c306. doi:10.1136/bmj.c306.
20. Wang Z., Norris S.L., Bero L. The advantages and limitations of guideline adaptation frameworks. *Implementation Science*. 2018;13:72. doi: 10/1186/s13012-018-0763-4.
21. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
22. National recommendations on the rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6) S4:2-56. (In Russ.) [Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. 2009;8(6) S4:2-56].
23. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
24. Turi Z.G., Braunwald E. The use of  $\beta$ -blockers after myocardial infarction. *JAMA*. 1983;249:2512-6.
25. Soares I., Carneiro AV. Drug Class Effects: Definitions and Practical Applications. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(9):1031-42. doi:
26. Woolner D., Holford N. Class effects and the rational comparison of drugs. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://holford.fmhs.auckland.ac.nz/docs/class-effects-article.pdf>.
27. Guidance for Industry and Review Staff Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Determining Established Pharmacologic Class for Use in the Highlights of Prescribing Information Good Review Practice. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm186607.pdf>.
28. Furberg CD. Class Effects and Evidence Based Medicine. *Clinical Cardiology*. 2000;23(Suppl. IV): 15-19.
29. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14286-9.
30. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342(3):145-53. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00321-1
31. Gersh BJ. The PEACE trial: ACE inhibitors and coronary artery disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6(1):54-9.
32. McGill JB, Bakris GL, Fonseca V, et al. Beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):408-17. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00693.x.
33. Sierra C, Coca A. The ACTION study: nifedipine in patients with symptomatic stable angina and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(8):1055-62. doi: 10.1586/14779072.6.8.1055.
34. Metelitsa VI. Handbook of Clinical Pharmacology of Cardiovascular Drugs. Moscow: OOO Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo; 2005. (In Russ.) [Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: ООО Медицинское Информационное Агентство; 2005].
35. Makary MA, Daniel M. Medical error - the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016; 353: i2139. doi: 10.1136/bmj.i2139.
36. Wester K, Jonsson AK, Spigset O, et al. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:573-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03064.x.
37. WHO The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. WHO/EMP/MAR/2012.3. [cited 2018 Aug 15]. Available from: [http://www.who.int/medicines/publications/responsible\\_use/en/](http://www.who.int/medicines/publications/responsible_use/en/).
38. WHO Definition of rational use of medicines (1985). [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh3011e/1.html>.
39. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72-83.
40. 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;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145.
41. Fastbom J, Johnell K. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years. *Drugs Aging*. 2015;32:189-99. doi: 10.1007/s40266-015-0242-4.
42. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:725-31. doi: 10.1007/s00228-007-0324-2.
43. Holt S, Schmiedl S, Thurmman PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCU list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:543-51. doi: 10.3238/arztebl.2010.0543.
44. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-32. doi: 10.1001/archinte.1991.00400090107019.
45. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2227-46. doi: 10.1111/jgs.13702.
46. Samsa G.P., Hanlon J.T., Schmadler K.E. et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *Clin Epidemiol*. 1994;47(8):891-6.
47. Somers A., Mallet L., van der Cammen T. et al. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2012, 10(2):101-9. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.01.003.
48. Eapen ZJ, Fonarow GC, Dai D, et al. Comparison of composite measure methodologies for rewarding quality of care: an analysis from the American Heart Association's Get With The Guidelines program. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011;4(6):610-8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.961391.
49. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the conformity of cardiovascular therapy to current clinical guidelines in the improvement of outcomes in patients after stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):247-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):247-52]. doi: 10.20996/1819-6446.2015-11-3-247-252.
50. Malayvin AG, Adasheva TV, Martynov AI, Volskaya EA. Development of an interactive system of expert support for medical solutions for rational prescribing of drugs in cases of comorbidity. *Remedium*. 2016;11:52-5. (In Russ.) [Малывин А.Г., Адашева Т.В., Мартынов А.И., Вольская Е.А. Разработка интерактивной системы экспертной поддержки врачебных решений по рациональному назначению лекарственных препаратов при коморбидности. Ремедиум. 2016;11:52-5].
51. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults Addressing Polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170:1648-54. doi: 10.1001/archinternmed.2010.355.
52. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging*. 2016; 33(6):447-449. doi: 10.1007/s40266-016-0371-4.

About the Authors:

**Sergey Yu. Martsevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Natalia P. Kutishenko** – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Yulia V. Lukina** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Nadezhda A. Komkova** – Junior Researcher, Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Nadezhda A. Dmitrieva** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Oxana M. Drapkina** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

**Кутишенко Наталья Петровна** – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

**Лукина Юлия Владимировна** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

**Комкова Надежда Алексеевна** – м.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

**Дмитриева Надежда Анатольевна** – к.м.н., с.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦ ПМ