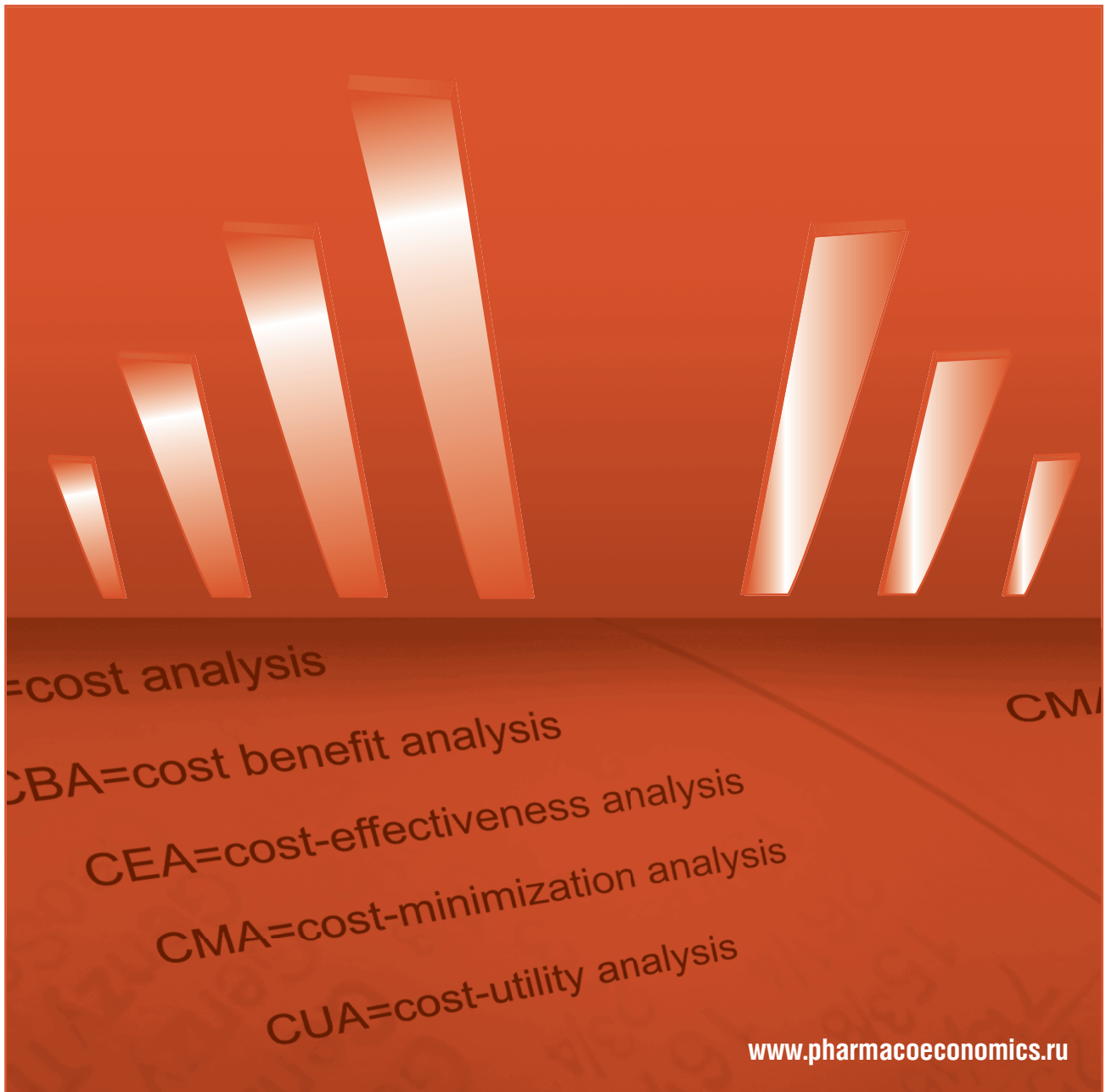


ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

FARMAKOEkONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 3

№3

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.080>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономический анализ применения сильных опиоидов для лечения хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы

Боброва О.П.^{1,2}, Зырянов С.К.^{3,4}, Шнайдер Н.А.^{1,5}, Петрова М.М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)

² Краевое государственное бюджетное учреждение «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (1-я Смоленская ул., д. 16, Красноярск 660133, Россия)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 3, Москва 117198, Россия)

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Писцовая, д. 10, Москва 127015, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

Для контактов: Боброва Ольга Петровна, e-mail: bop_351971@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить клинико-экономическую целесообразность опиоидной терапии на основе анализа ее стоимости и эффективности у больных с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы.

Материал и методы. Проведено наблюдательное проспективное исследование в параллельных группах пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы. Применен анализ минимизации затрат, анализ «затраты–эффективность» и фармакоэкономическое моделирование – построение дерева решений у пациентов, получающих для обезболивания морфина сульфат (n=45) и фентанил ТТС (n=45). Чувствительность полученных данных оценена с помощью однофакторного анализа.

Результаты. Показано, что лечение хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы опиоидными анальгетиками в составе комбинированного лечения является наименее фармакозатратным в группе приема морфина сульфата (инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность» 144,93). По результатам моделирования определены прогностические факторы влияния на стоимость анальгетической терапии: расходы на комбинированную анальгетическую терапию, стоимость терапии нежелательных реакций, показатель «затраты–эффективность».

Заключение. Анальгетическая терапия хронического болевого синдрома морфина сульфатом у пациентов с раком поджелудочной железы является фармакоэкономически обоснованной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Опиоидные анальгетики, хронический болевой синдром, рак поджелудочной железы, дерево решений, анализ «затраты–эффективность», анализ минимизации затрат.

Статья поступила: 23.02.2021 г.; в доработанном виде: 24.07.2021 г.; принята к печати: 23.08.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Боброва О.П., Зырянов С.К. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
Шнайдер Н.А., Петрова М.М. – консультирование и интерпретация данных, редактирование статьи.

Для цитирования

Боброва О.П., Зырянов С.К., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. Фармакоэкономический анализ применения сильных опиоидов для лечения хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (3): 281–290. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.080>.

Pharmacoeconomic analysis of the application of strong opioids for the treatment of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer

Bobrova O.P.^{1,2}, Zyryanov S.K.^{3,4}, Shnayder N.A.^{1,5}, Petrova M.M.¹

¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)

² Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary (16 Pervaya Smolenskaya Str., Krasnoyarsk 660133, Russia)

³ Peoples' Friendship University of Russia (10 corp. 3 Miklukho-Maklay Str., Moscow 117198, Russia)

⁴ City Clinical Hospital No. 24 (10 Pistsovaya Str., Moscow 127015, Russia)

⁵ Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (3 Bekhtereva Str., Saint Petersburg 192019, Russia)

Corresponding author: Olga P. Bobrova, e-mail: bop_351971@mail.ru

SUMMARY

Objective: to evaluate the clinical and economic feasibility of opioid therapy based on the analysis of its cost and effectiveness in patients with chronic pain syndrome in pancreatic cancer.

Material and methods. An observational prospective study in parallel groups of patients with chronic pain syndrome associated with pancreatic cancer was carried out. The analysis of cost minimization and cost-effectiveness was applied, as well as pharmacoeconomic modeling, which included the construction of a decision tree in patients receiving morphine sulfate (n=45) and fentanyl TTS (n=45) for pain relief. The sensitivity of the obtained data was assessed using one-way analysis.

Results. It was shown that the treatment of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer with opioid analgesics as part of combined treatment is the least expensive in the morphine sulfate group (incremental cost-effectiveness ratio 144.93). Based on the results of modeling, the prognostic factors of influence on the cost of analgesic therapy were determined: the cost of combined analgesic therapy, the cost of treatment of adverse reactions, and the cost-effectiveness ratio.

Conclusion. Analgesic therapy of chronic pain syndrome with morphine sulfate in patients with pancreatic cancer is pharmacoeconomically feasible.

KEYWORDS

Opioid analgesics, chronic pain syndrome, pancreatic cancer, decision tree, cost-effectiveness analysis, cost minimization analysis.

Received: 23.02.2021; **in the revised form:** 24.07.2021; **accepted:** 23.08.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution

Bobrova O.P., Zyryanov S.K. – data collection, analysis and interpretation, article writing;
Shnayder N.A., Petrova M.M. – consulting and data interpretation, article editing.

For citation

Bobrova O.P., Zyryanov S.K., Shnayder N.A., Petrova M.M. Pharmacoeconomic analysis of the application of strong opioids for the treatment of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* / *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (3): 281–290 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.080>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Прогнозируемый прирост заболеваемости раком поджелудочной железы (РПЖ) на 77,7% к 2040 г. в мире [1] и высокая частота хронического болевого синдрома (ХБС) требуют применения анальгетической терапии практически у 80% пациентов с распространенными формами РПЖ [2]. Основными опиоидными анальгетиками для терапии ХБС панкреатогенного генеза являются морфина сульфат (МС) и фентанил, трансдермальная терапевтическая система (ФТТС) [3]. Высокая интенсивность ХБС обеспечивает титрование доз применяемых опиоидов в сторону увеличения за счет развития опиоидной толерантности и на фоне прогрессирования основного заболевания РПЖ в рамках оказания, как правило, паллиативной медицинской помощи. Применение сильных опиоидных анальгетиков сопряжено с развитием опиоид-ассоциированных нежелательных реакций (НР), которые значимо нарушают качество жизни и требуют дополнительных финансовых затрат на их купирование у пациентов с тяжелым

РПЖ. Реализация опиоид-ассоциированных НР у 60–90% больных со злокачественными новообразованиями [4, 5], а также индивидуальная вариабельность эффективности опиоидной терапии предопределили проведение сравнительного фармакоэкономического анализа опиоидной терапии ХБС у пациентов с РПЖ.

Цель – оценить клинико-экономическую целесообразность опиоидной терапии на основе анализа ее стоимости и эффективности у больных с ХБС на фоне РПЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Для достижения поставленной цели в рамках исследования решались следующие задачи: 1) оценить эффективность и безопасность морфина сульфата и фентанила ТТС по результатам собственного исследования у пациентов с ХБС на фоне РПЖ; 2) оценить прямые медицинские затраты на проведение комбинированной анальгетической терапии, включая затраты, обуслов-

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Сильные опиоидные анальгетики (морфина сульфат, фентанил ТТС) входят в программу терапии хронического болевого синдрома онкологического генеза согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ 2018 г. и рекомендациям ВОЗ (1986, 2018 гг.)
- ▶ Частота реализации опиоид-ассоциированных нежелательных реакций по данным разных авторов составляет 49–95% и тем самым предопределяет стоимость лечения онкологического пациента
- ▶ Отсутствуют подобного рода исследования у пациентов с хронической болью как проявлением рака поджелудочной железы (РПЖ)

Что нового дает статья?

- ▶ Показана наименьшая фармакозатратность анальгетической терапии с применением морфина сульфата в сравнении с фентанилом ТТС у пациентов с РПЖ
- ▶ Сопоставлены стоимостные показатели эффективности затрат в группах приема сильных опиоидных анальгетиков у пациентов с РПЖ, а также показатели качества жизни

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные данные способствуют совершенствованию стратегии анальгетической терапии в онкологии
- ▶ Результаты исследования позволяют разрабатывать персонализированный подход к обезболиванию
- ▶ Показана возможность реализовать в клинической практике риск-ориентированный подход при лечении пациентов с болевой формой РПЖ

Highlights**What is already known about the subject?**

- ▶ Strong opioid analgesics (morphine sulfate, fentanyl TTS) are included in the treatment program for chronic pain syndrome of oncological genesis according to the guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (2018) and WHO recommendations (1986, 2018)
- ▶ The frequency of opioid-associated adverse reactions according to different authors is 49–95% and, thereby, determines the cost of treatment of an oncological patient
- ▶ There is a lack of such studies in patients with chronic pain as a manifestation of pancreatic cancer

What are the new findings?

- ▶ The lowest pharmacological cost of analgesic therapy with morphine sulfate compared with fentanyl TTS in patients with pancreatic cancer was shown
- ▶ The cost-effectiveness indicators were compared in groups of strong opioid analgesics in patients with pancreatic cancer, as well as indicators of the quality of life

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The obtained data contribute to the improvement of the strategy of analgesic therapy in oncological patients
- ▶ The results of the study will allow to develop a personalized approach to pain relief
- ▶ The possibility of implementing a risk-oriented approach in the treatment of patients with painful form of pancreatic cancer in clinical practice is shown

ленные возникновением НР в группе приема морфина сульфата и фентанила ТТС; 3) построить дерево решений, прогнозирующее ожидаемую ценность двух альтернативных лекарственных технологий для принятия оптимального решения поставленной задачи; 4) рассчитать эффективность затрат применяемых сильных опиоидных анальгетиков у пациентов с РПЖ; 5) оценить влияние полученных результатов на фармакоэкономическую эффективность с применением анализа чувствительности.

В открытое рандомизированное исследование включены 90 больных РПЖ с фенотипически реализованным ХБС, получающих морфина сульфат (1-я группа, n=45) и фентанил ТТС (2-я группа, n=45). Больные были рандомизированы методом блочной рандомизации на основе таблицы случайных чисел с применением метода конвертов.

Критерии включения / Inclusion criteria

Использовались следующие критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины от 18 до 74 лет;
- верифицированный РПЖ;
- показатель по шкале оценки физического статуса Восточной кооперативной онкологической группы (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) менее 3 баллов;
- наличие подписанного информированного согласия;
- проживание в Красноярском крае;
- наличие сильного ХБС;
- проведенное оперативное лечение по поводу РПЖ.

Критерии не включения / Non-inclusion criteria

- Критериями не включения являлись:
- скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин;
 - трехкратное превышение нормального уровня аминотрансфераз;

- тяжелые бронхообструктивные заболевания легких;
- гиперчувствительность или НР на опиоиды в анамнезе;
- индекс массы тела менее 16 кг/м²;
- дыхательная недостаточность более 3 ст.;
- эпилепсия;
- острые инфекционные заболевания;
- период грудного вскармливания и беременность;
- одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы.

Этические аспекты / Ethical aspects

Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие. Этическая экспертиза, выполненная на базе КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 75/2016 от 16 марта 2017 г.), одобрила проведение клинико-экономического исследования сильных опиоидных анальгетиков у пациентов с РПЖ.

Дизайн исследования / Study design

Пациенты с болевой формой РПЖ согласно протоколу исследования получали сильные опиоиды и были стандартизованы по коанальгетической терапии. Объем коанальгетической терапии (кетопрофен 300 мг/сут, amitриптилин 25 мг/сут и диазепам 10 мг/сут) соответствовал интенсивности и механизм-обусловленному характеру формирования ХБС. Согласно клиническим рекомендациям больные РПЖ получали оперативное лечение первым этапом оказания медицинской помощи. Применение химиотерапии гемцитабином на втором этапе лечения также носило стандартизованный характер. Все пациенты после проведенного оперативного лечения получали стандартизованную химиотерапию гемцитабином 1000 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла, опосредованно уменьшающую болевой синдром. Больных, достигавших статуса ECOG 4 на фоне исследования переводили на терапию капецитабином в дозе 2000–2500 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни 21-дневного цикла.

Нарастание интенсивности болевого синдрома в рамках проспективного наблюдательного исследования предопределяло титрование доз сильных опиоидных анальгетиков согласно клинической эффективности и профилю безопасности последних. Купирование прорывной боли осуществляли в зависимости от уровня ее интенсивности с использованием, как правило, инъекционных форм сильных опиоидов [6]. Коморбидность пациентов с РПЖ обеспечивала облигатное проведение фармакотерапии конкурирующей и сопутствующей патологии лекарственными средствами, лишёнными фармакологического антагонизма с опиоидами. Исключались сильные индюсеры и сильные ингибиторы всех трех фаз биотрансформации опиоидных анальгетиков [7].

Оценку эффективности и безопасности опиоидной терапии в исследуемых группах проводили на протяжении 6 мес. Определение интенсивности болевого синдрома осуществляли по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале [8]. Оценку степени достоверности взаимосвязи «лекарство – НР» выполняли с помощью шкалы Наранжо [9].

Все пациенты подвергались клинико-лабораторному обследованию, подтверждающему распространённость основной патологии (РПЖ) и функционально характеризующему органы элиминации лекарственных средств. Клиническая характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis

Оценивали фармакоэкономическую разницу стоимостных показателей затрат сильных опиоидов, учитывая практически одинаковый процент достижения целевых цифр интенсивности ХБС по анальгетической шкале в исследуемых группах. Так, в группе приема морфина сульфата целевых показателей интенсивности ХБС достигли 35 (78%) пациентов, в группе фентанила ТТС – 38 (84%). Одинаковая способность опиоидных анальгетиков снижать интенсивность ХБС в составе комбинированной терапии была принята как основной критерий прямой клинической эффективности (суррогатная точка).

При проведении фармакоэкономического анализа применяли prevalence-подход, обеспечивающий учет затрат независимо от стадии заболевания [10]. Определённая средняя эффективная доза МС и фТТС (Московский эндокринный завод, Россия) составила 204,05±64,28 мг и 101,63±41,97 мкг/ч соответственно. Пациенты исследуемых групп не различались по проводимой коанальгетической терапии. Расчет стоимости суточной дозы МС и фТТС проводили с учетом стоимости упаковки ($Z_{уп}$), количества таблеток в упаковке ($N_{табл}$), содержания действующего вещества в форме выпуска ($N_{мг}$ для МС или $N_{мкг/ч}$ для фТТС) и применяемой дозы опиоидного анальгетика ($D_{сут}$, $D_{мг/сут(мкг/ч)}$) по формуле:

$$Z_{сут} = (Z_{уп} \times D_{сут}) / (N_{табл} \times N_{мг(мкг/ч)}).$$

При проведении расчета показателя разницы затрат учитывали разницу стоимостных показателей прямых затрат (англ. direct costs, DC) медицинской технологии с применением различных опиоидных анальгетиков: $DC_{МС} - DC_{фТТС}$. Отсутствие различий исследуемых групп по косвенным затратам нивелировало их значимость для проведения расчетов.

В структуру прямых затрат также включены: стоимость консультации врача-специалиста, стоимость опиоидных препаратов (МС и фТТС), стоимость стандартизированной коанальгетической терапии (кетопрофен 300 мг, диазепам 10 мг, amitriptilin 25 мг), стоимость терапии прорывной боли (морфина гидрохлорид раствор, просидол таблетки, тримеперидин раствор), стоимость химиотерапии (гемцитабин, капецитабин).

Расходы на проведение химиотерапии рассчитывали в зависимости от применяемой практически курсовой кратности. Для определения затрат на проведение анальгетической терапии ХБС на фоне РПЖ использовали предельные отпускные цены государственного реестра для лекарственных средств, являющихся жизненно необходимыми и важнейшими [11]. Расчет цены на применяемые опиоидные анальгетики проводили с учетом 10% налога на добавленную стоимость.

Анализ «затраты-эффективность» / Cost-effectiveness analysis

Для расчета соотношения «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER) учитывали стоимость прямых затрат (DC) и эффективность лечения (англ. effectiveness, Ef):

$$CER = DC / Ef.$$

Инкрементальный коэффициент ($CER_{инкр}$) рассчитывали как соотношение разницы прямых затрат к разнице эффективности опиоидной терапии:

$$CER_{инкр} = (DC_{МС} - DC_{фТТС}) / (Ef_{МС} - Ef_{фТТС}).$$

Фармакоэкономическое моделирование / Pharmacoeconomical modeling

С учетом равной эффективности и безопасности, но различной структуры НР (процент развития морфин-ассоциированных гастроинтестинальных НР составил 42,22%, фентанил-ассоциированных нейротоксических реакций – 22,22%) применяли метод моделирования.

Для моделирования общих затрат на опиоидную терапию ХБС у пациентов на фоне РПЖ была построена модель дерева решений [12].

Оценка чувствительности / Sensitivity analysis

Оценку чувствительности проводили с использованием однофакторного анализа для следующих критериев: стоимость комбинированной анальгетической терапии в сутки (руб.), суточная стоимость терапии НР (руб.), CER (ед. в сутки) в исследуемых группах.

Методы статистического анализа / Methods of statistical analysis

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Для описательной статистики использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение при нормальном распределении, медиану, 25-й и 75-й процентиля – при распределении, отличающемся от нормального. Значимость несвязанных данных определяли с применением коэффициентов Стьюдента или Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения данных. С целью проверки значимости связанных данных применяли коэффициент Стьюдента для признаков с нормальным распределением, коэффициент Вилкоксона – для признаков, не подчиняющихся нормальному распределению. Сравнение двух выборок по категориальным признакам проводили с помощью критерия χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализирована медицинская документация 90 пациентов, имеющих ХБС на фоне РПЖ. По клинико-демографическим показателям больные не имели статистически значимых различий

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с раком поджелудочной железы (n=90)

Table 1. A comparative characteristic of patients with pancreatic cancer (n=90)

Параметр / Parameter	1-я группа (n=45), морфина сульфат / Group 1 (n=45), morphine sulfate	2-я группа (n=45), фентанил ТТС / Group 2 (n=45), fentanyl TTS	p
<i>Клинико-демографические показатели / Clinicodemographic parameters</i>			
Возраст, лет / Age, years	61,56±9,4 (37–78) Me 63 [56; 69]	62,04±9,15 (34–75) Me 64,5 [57; 68]	p ¹ =0,727 p ² =0,803
Пол мужской/женский, n (%) // Sex male/female, n (%)	21 (43,75) / 24 (56,25)	24 (56,25) / 21 (43,75)	p ³ =0,337 p ² =0,337
Индекс массы тела, кг/м ² // Body mass index, kg/m ²	23,53 ±5,88 (17,57–49) Me 21,67 [19,84; 24,38]	24,48±4,11 (18–35,51) Me 21,9 [21; 22,7]	p ¹ =0,327 p ² =1,000
ECOG, баллы / ECOG, score	1,67±0,48 (1–2) Me 2 [1; 2]	1,64±0,48 (1–2) Me 2 [1; 2]	p ¹ =0,827 p ² =0,825
Интенсивность ХБС по ЦРШ, баллы / Intensity of CPS by NRS, score	8,08±1,34 (7–9) Me 8 [7; 8]	8,34±1,16 (8–9) Me 8 [8; 9]	p ¹ =0,235 p ² =0,167
Синдром рак-обусловленной слабости, n (%) / Cancer-associated fatigue, n (%)	9 (4,05)	13 (5,85%)	p ³ =0,231
Нутритивная недостаточность, n (%) / Nutritional deficiency, n (%)	17 (37)	12 (26,67)	p ³ =0,260
Желтуха, n (%) / Jaundice, n (%)	14 (6,3)	16 (7,2)	p ³ =0,412
Асцит, n % / Ascite, n %	5 (2,25)	7 (3,15)	p ³ =0,379
MMSE, баллы / MMSE, score	26,76±1,13 (24–29) Me 27 [24; 29]	26,04±2,15 (22–30) Me 26 [22; 30]	p ¹ =0,071 p ² =0,098
Диспепсические проявления, n (%) / Dyspeptic manifestations, n (%)	25 (11,25)	29 (13,05)	p ³ =0,259
ESAS, баллы / ESAS, score	77,96±6,63 (52–93) Me 81 [72; 82]	76,13±6,44 (2–100) Me 80 [72; 81]	p ¹ =0,897 p ² =0,197
Индекс коморбидности Charlson, баллы / Charlson comorbidity index, score	4,8±1,71 (0–8) Me 5 [0; 8]	4,57±1,39 (2–8) Me 5 [2; 8]	p ¹ =0,455 p ² =0,492
T2, n (%)	3 (6,7)	4 (8,89)	p ³ =0,694
T3, n (%)	27 (60)	25 (55,56)	p ³ =0,469
T4, n (%)	15 (33,33)	16 (35,55)	p ³ =0,825
<i>Лабораторные показатели / Laboratory parameters</i>			
СКФ СКД-EPI, мл/мин // GFR CKD-EPI, ml/min	82,48±18,99 (26–120) Me 84 [75; 98]	83,53±16,40 (55–112) Me 83 [69; 97]	p ¹ =0,870 p ² =0,849
АСТ, ед. / AST, U	29,69±14,69 (11–94) Me 25 [18; 34]	32,76± 18,93 (9–87) Me 33 [17,5; 40]	p ¹ =0,315 p ² =0,825
АЛТ, ед. / ALT, U	29,82±14,84 (10–90) Me 32 [18; 36]	36,16±20,59 (9–95) Me 33 [19,5; 47,25]	p ¹ =0,079 p ² =0,153
Билирубин, ммоль/л // Bilirubin, μmol/L	24,37±14,69 (2–66) Me 19,1 [10,7; 58,7]	23±18,31 (3–84) Me 23 [13; 34]	p ¹ =0,188 p ² =0,067
Общий белок, г/л // Total protein, g/L	61,47±9,10 Me 64 [56; 72]	61,53±9,04 Me 63,93 [49; 74]	p ¹ = 0,951 p ² =0,492
Амилаза крови, ед/л // Blood amylase, U/L	43,76±16,8 (16–108) Me 42 [34; 54]	47,27±31,6 (4–187) Me 40 [32; 52]	p ¹ =0,077 p ² =0,372
Гемоглобин, г/л // Hemoglobin, g/L	117,73±16,53 (81–151) Me 121 [107; 127]	120,16±21,01 (63–159) Me 123 [110; 132]	p ¹ =0,273 p ² =0,547
Глюкоза, ммоль/л // Glucose, mmol/L	5,33±1,37 (3–10) Me 5 [4; 6]	5,36±1,18 (3,2–9) Me 5,35 [4,49; 5,96]	p ¹ =0,408 p ² =0,767
<i>Морфологические показатели / Morphological parameters</i>			
Протоковая аденокарцинома, n (%) / Ductal adenocarcinoma, n (%)	45 (100)	45 (100)	p ³ =1,000

Примечание. ТТС – трансдермальная терапевтическая система; ECOG – оценка физического статуса Восточной кооперативной онкологической группы (англ. Eastern Cooperative Oncology Group); ХБС – хронический болевой синдром; ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination); ESAS – Эдмонтонская шкала оценки симптомов (англ. Edmonton Symptom Assessment System); T2–T4 – стадии злокачественных новообразований согласно международной классификации опухолей 7-го пересмотра; СКФ СКД-EPI – скорость клубочковой фильтрации по шкале СКД-EPI (англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; p¹ – критерий Стьюдента для независимых выборок, p² – критерий сравнения средних Манна–Уитни, p³ – уровень значимости относительных показателей (χ²).

Note. TTS – transdermal therapeutic system; ECOG – evaluation of the physical status according to the Eastern Cooperative Oncology Group; CPS – chronic pain syndrome; NRS – Numerical Rating Scale; MMSE – Mini-Mental State Examination; ESAS – Edmonton Symptom Assessment System; T2–T4 – cancer stages according to TNM staging system, 7th revision; GFR CKD-EPI – glomerular filtration rate by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; p¹ – Student's t-test for independent samplings; p² – Mann–Whitney's test; p³ – level of significance of relative parameters (χ²).

в группах применения сильных опиоидных анальгетиков. Пациенты исследуемых групп статистически достоверно не различались по интенсивности болевого синдрома на момент их включения в исследование (см. табл. 1).

Исследование закончили 42 пациента в группе приема МС и 40 человек в группе приема фТТС.

Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis

Использование метода минимизации затрат обусловлено практически одинаковой способностью опиоидных анальгетиков снижать интенсивность ХБС до целевых значений в исследуемых группах. Результаты расчета стоимости затрат на опиоидные анальгетики, коанальгетики и препараты для купирования прорывной боли продемонстрировали наименьшие показатели при использовании морфина сульфата (табл. 2).

Проведенный анализ продемонстрировал, что применение энтерального морфина сульфата в эквивалентных дозах в сравнении с трансдермальной формой фентанила оказалось менее затратным в 1,4 раза. Анализ структуры прямых медицинских затрат опиоидной терапии выявил основную составляющую, изменяющую стоимость, – затраты на суточную дозу сравниваемых опиоидных анальгетиков. Затраты на купирование прорывов боли, терапию габапентиноидами, а также курсовая стоимость коанальгетической терапии в группе приема МС превышали таковые в группе фТТС за счет различного числа пациентов, доживших до завершения исследования (42 в группе МС и 40 в группе фТТС).

Анализ «затраты–эффективность» / Cost-effectiveness analysis

Различия экономического вклада опиоид-ассоциированных НР в стоимостные показатели применяемых сильных опиоидов, а также эффективности опиоидной терапии потребовали проведения фармакоэкономического анализа методом «затраты–эф-

фективность». В качестве прямых затрат учитывали стоимость комбинированной анальгетической терапии за 6 мес терапии при условии отсутствия различий доз коанальгетиков (амитриптилин, диазепам, кетопрофен), а также затраты на коррекцию нежелательных реакций (табл. 3).

Расчет коэффициента «затраты–эффективность» продемонстрировал наименьшую затратность при уровне эффективности 78% в группе приема морфина сульфата (CER 3017,96) в сравнении с фентанилом ТТС (CER 3887,51) при уровне эффективности 84%. Из проведенного анализа видно, что стоимостные затраты лидировали в группе МС на купирование гастроинтестинальных и уротелиальных НР, в группе фТТС – на нейротоксические, дерматологические НР. Уровень приращения эффективности затрат составил 144,93 у морфина сульфата в сравнении с фентанилом ТТС с учетом частоты развития НР 98% и 96% соответственно.

Фармакоэкономическое моделирование / Pharmacoeconomical modeling

Период моделирования – 6 мес. Две анальгетические стратегии фармакотерапии изучали на примере 90 пациентов, имеющих сильный ХБС как одно из проявлений РПЖ. Учитывая, как правило, паллиативный характер таких больных на фоне прогрессирования РПЖ, несмотря на проводимое комбинированное лечение, сохранение качества жизни, определенного по шкале Эдмонта (англ. Edmonton Symptom Assessment System, ESAS), является критерием эффективности в построенной модели. Данная модель указывает на отсутствие статистически значимой разницы в качестве жизни, определенном по шкале ESAS, в исследуемых группах ($p=0,454$) (рис. 1).

Построенное дерево решений демонстрирует соответствие более высоких суточных затрат более высокой суточной стоимости фентанила ТТС в сравнении с морфина сульфатом при отсут-

Таблица 2. Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа комбинированной анальгетической терапии хронического болевого синдрома в течение 6 мес в группе приема морфина сульфата и фентанила ТТС у пациентов с раком поджелудочной железы

Table 2. Results of a comparative pharmacoeconomic analysis of a combined analgesic therapy for chronic pain syndrome for 6 months in the group of patients with pancreatic cancer that received morphine sulfate and fentanyl TTC

Вид затрат / Type of costs	1-я группа (n=45), морфина сульфат / Group 1 (n=45), morphine sulfate	2-я группа (n=45), фентанил ТТС / Group 2 (n=45), fentanyl TTC
Стоимость упаковки, руб. / Cost of a package, rub.	3243,80*	3926**
Среднесуточная доза / Average daily dose	204,05±64,28	101,63±41,97
Стоимость суточной дозы опиоидов, руб. / Cost of a daily dose of opioids, rub.	330,92	797,99
Стоимость курсовой дозы опиоидов за 6 мес лечения, руб. / Cost of a course dose of opioids for 6 months of therapy, rub.	59 565,6	143 638,2
Курсовая стоимость коанальгетиков (диазепам таблетки 10 мг + кетопрофен ампулы 300 мг + амитриптилин таблетки 25 мг), руб. / Cost of a course of co-analgesics (diazepam tab. 10 mg + ketoprofen amp. 300 mg + amitriptyline tab. 25 mg), rub.	7768,88 (n=42)	7434,73 (n=40)
Курсовая стоимость терапии габапентином, руб. / Cost of a course of therapy with gabapentin, rub.	10 307 (n=14)	10 292 (n=16)
Среднесуточные затраты на терапию прорывной боли, руб. / Average daily cost of therapy for breakthrough pain, rub.	508,12 (n=9)	541,99 (n=6)
Курсовая стоимость химиотерапии, руб. / Cost of a course of chemotherapy, rub.	113 272,02 (n=9)	88 018,20 (n=6)
Затраты на осмотр врача, руб. / Cost of a doctor's examination, rub.	1742 (n=9)	1742 (n=6)
Итоговые затраты, руб. / Total, rub.	193 163,62	251 667,12

Примечание. * 100 мг № 20. ** 100 мкг/ч № 5. ТТС – трансдермальная терапевтическая система.

Note. * 100 mg No. 20. ** 100 µg/h No. 5. TTC – transdermal therapeutic system.

Таблица 3. Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа прямых затрат в исследуемых группах пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы (n=90), руб.

Table 3. Results of a comparative pharmacoeconomic analysis of direct costs in the studied groups of patients with chronic pain syndrome associated with pancreatic cancer (n=90), rub.

Вид затрат / Type of costs	1-я группа (n=45), морфина сульфат / Group 1 (n=45), morphine sulfate	2-я группа (n=45), фентанил ТТС / Group 2 (n=45), fentanyl TTS
Общие затраты на курсовое лечение комбинированной анальгетической терапии / Total cost of a course of combined analgesic therapy	193 163,62	251 667,12
Затраты на терапию гастроинтестинальных НР / Cost of therapy for gastrointestinal AR	15 727,86	11 233,395
Затраты на терапию нейротоксических НР / Cost of therapy for neurotoxic AR	22 402,846	54 999,472
Затраты на терапию дерматологических НР / Cost of therapy for dermatologic AR	3819,032	8458,76
Затраты на терапию уротелиальных НР / Cost of therapy for urothelial AR	287,85	191,9
Затраты итоговые на НР / Total cost of AR therapy	42 237,588	74 883,527
Итоговые затраты / Total costs	235 401,208	251 667,12

Примечание. ТТС — трансдермальная терапевтическая система; НР — нежелательные реакции.

Note. TTS – transdermal therapeutic system; AE – adverse reactions.

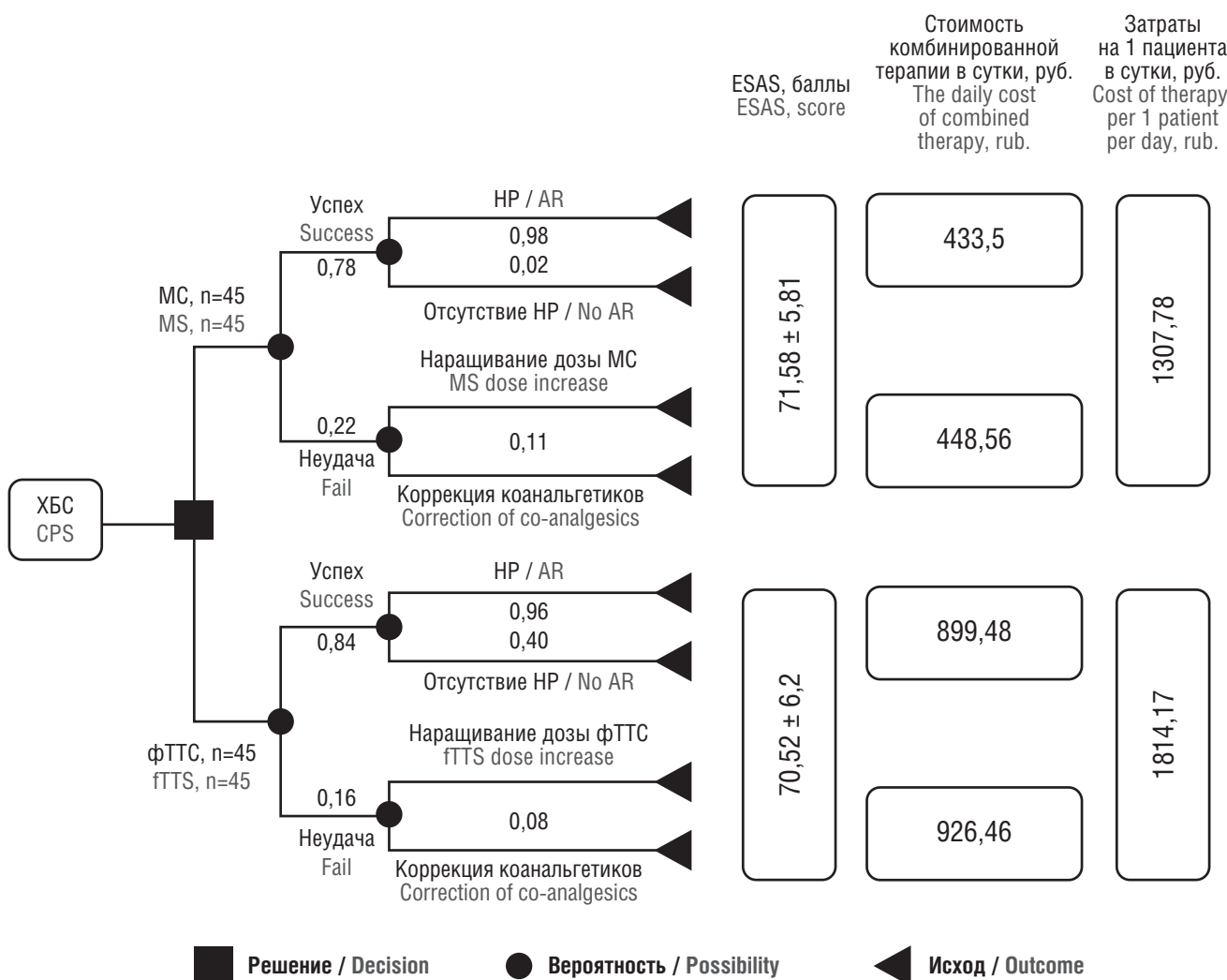


Рисунок 1. Дерево решений для выбора опиоидной терапии хронического болевого синдрома на фоне рака поджелудочной железы. ХБС – хронический болевой синдром; МС – морфина сульфат; фТТС – фентанил, трансдермальная терапевтическая система; НР – нежелательные реакции; ESAS – шкала Эдмонта (англ. Edmonton Symptom Assessment System)

Figure 1. Decision tree for the choice of an opioid therapy for chronic pain syndrome associated with pancreatic cancer. CPS – chronic pain syndrome; MS – morphine sulfate; fTTS – fentanyl, transdermal therapeutic system, AR – adverse reactions, ESAS – Edmonton Symptom Assessment System

ствии статистически значимых различий ($p=0,315$). Несмотря на существующий коэффициент конверсии анальгетической активности МС в сравнении с ФТТС (1:100), морфина сульфат является наименее затратным у пациентов с болевой формой РПЖ. Общая сумма затрат на проведение анальгетической терапии у 1 пациента в сутки в группе приема морфина сульфата составляет 1307,78 руб., в группе приема фентанила ТТС – 1814,17 руб. (разница 506,39 руб. в сутки). Основная сумма затрат в группе приема ФТТС сформирована за счет стоимости курсовой дозы препарата и стоимости лекарственной терапии для коррекции НР в сравнении с МС. В группе морфина сульфата преобладали затраты на проведение химиотерапии за счет большей частоты использования более фармакозатратного гемцитабина в сравнении с капецитабином (0,8/0,7).

Оценка чувствительности / Sensitivity analysis

С помощью анализа чувствительности определены факторы с наиболее вероятным влиянием на результаты исследования [13]: затраты на проведение комбинированной анальгетической терапии, затраты на коррекцию НР. В качестве результатов исследования был также выбран коэффициент «затраты–эффективность». В ходе анализа затратные факторы изменялись в диапазоне от –50% до +50% (табл. 4). Факторами, влияющими в наибольшей степени на результаты исследования, стали суточная стоимость комбинированной анальгетической терапии, суточная стоимость терапии НР и СЕР в исследуемых группах. Односторонний анализ чувствительности продемонстрировал прямое влияние вышеуказанных факторов на результаты исследования.

Ограничения исследования / Study limitations

Объем выборки пациентов с фенотипически реализованным ХБС, имеющих РПЖ, был ограничен с учетом ограничений параллельного включения в исследование из-за относительно небольших частотных показателей распространенности РПЖ в сравнении с другими нозологиями и соответствия критериям включения.

Показатель продолжительности жизни пациентов с РПЖ обусловил нецелесообразность проведения дисконтирования.

В рамках данного исследования не применялось марковское моделирование из-за отсутствия достоверных данных о влиянии ХБС на смертность пациентов с РПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведенный фармакоэкономический анализ с применением метода минимизации затрат, метода «затраты–эффективность» и моделирования позволил сделать следующие выводы:

- анальгетическая терапия ХБС с применением морфина сульфата (энтеральная форма) снижает затраты на 1 пациента в 1,4 раза;
- структурные различия опиоид-ассоциированных НР при сходной частоте реализации предопределили наибольшую фармакозатратность на купирование НР в группе приема фентанила ТТС в 1,8 раза у пациентов, имеющих болевой синдром как проявление РПЖ;
- показатель приращения эффективности затрат составил 144,93 руб. для морфина сульфата в сравнении с фентанилом ТТС на фоне отсутствия частотных различий опиоид-ассоциированных НР;
- итоговые значения среднесуточных затрат на 1 пациента с болевой формой РПЖ составили 1307,78 руб. в группе приема морфина сульфата и 1814,17 руб. в группе приема фентанила ТТС;
- превышение затрат на проведение химиотерапии в группе морфина сульфата (113 272,02 руб.) в сравнении с фентанилом ТТС (88 018,20 руб.) объясняются различной частотой применения гемцитабина и капецитабина, обусловленной изменением статуса ECOG в зависимости от влияния факторов основного заболевания и проводимой терапии.

Таким образом, облигатное применение сильных опиоидных анальгетиков у пациентов, имеющих болевой синдром как одно из проявлений РПЖ, является наименее фармакозатратным при использовании энтеральной формы морфина сульфата в сравнении с трансдермальной формой фентанила. Клинико-экономические предпосылки целесообразности применения морфина сульфата согласуются с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и позволяют считать его «золотым стандартом» опиоидной терапии, в том числе и при РПЖ.

Таблица 4. Результаты анализа чувствительности определения затрат анальгетической терапии хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы ($n=90$)

Table 4. Results of the sensitivity analysis of the cost of analgesic therapy for chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer

Фактор / Factor	-20%	+20%	-30%	+30%	-40%	+40%	-50%	+50%
Суточная стоимость комбинированной анальгетической терапии, руб. / Daily cost of combined analgesic therapy, rub.	<i>Морфина сульфат / Morphine sulfate</i>							
	1513,5	1575,3	1498,04	1590,7	1482,6	1606,1	1467,15	1621,6
	<i>Фентанил ТТС / Fentanyl TTC</i>							
	1778,6	1851,2	1760,4	1869,3	1742,3	1887,5	1724,1	1905,6
Суточная стоимость терапии нежелательных реакций, руб. / Daily cost of therapy for adverse reactions, rub.	<i>Морфина сульфат / Morphine sulfate</i>							
	229,96	239,34	227,61	241,7	225,3	244,03	222,92	246,38
	<i>Фентанил ТТС / Fentanyl TTC</i>							
	407,7	424,3	403,5	428,5	399,4	432,7	395,21	436,8
Коэффициент «затраты–эффективность» / Cost-effectiveness ratio	<i>Морфина сульфат / Morphine sulfate</i>							
	22,36	23,27	22,13	23,5	21,9	23,7	21,7	23,95
	<i>Фентанил ТТС / Fentanyl TTC</i>							
	26,03	27,09	25,8	27,4	25,5	27,6	25,2	27,9

Примечание. ТТС – трансдермальная терапевтическая система.

Note. TTC – transdermal therapeutic system.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. URL: <https://gco.iarc.fr/today/home> (дата обращения 23.06.2021).
2. Kimura K., Amano R., Nakata B., Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 360. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-360>.
3. Kneuert P.J., Cunningham S.C., Cameron J.L., et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2011; 15 (11): 1917–27. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1665-9>.
4. Palliative care for adults: strong opioids for pain relief. Clinical guideline. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG140> (дата обращения 23.06.2021).
5. Dale O., Moksnes K., Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med*. 2011; 25 (5): 494–503. <https://doi.org/10.1177/0269216310384902>.
6. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs*; 2012; 72 (2): 181–90. <https://doi.org/10.2165/11597260-000000000-00000>.
7. Muralidharan A., Smith M.T. Pain, analgesia and genetics. *J Pharm Pharmacol*. 2011; 63 (11): 1387–400. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01340.x>.
8. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Пронина Е.А., Боброва О.П. Диагностика нейропатической боли: шкалы и вопросники. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020; 3: 61–9. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-61-69>.
9. Методические рекомендации. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы). URL: <https://docs.cntd.ru/document/499043554> (дата обращения 23.06.2021).
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011 № 163 «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». URL: <https://docs.cntd.ru/document/901823470> (дата обращения 23.06.2021).
11. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. URL: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcnen/visual>. (дата обращения 23.06.2021).
12. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011; 4 (4): 8–17.
13. Глаголев М.В. Анализ чувствительности модели. *Динамика окружающей среды и глобальные изменения климата*. 2012; 3 (3): 31–53.

REFERENCES:

1. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home> (accessed 23.06.2021).
2. Kimura K., Amano R., Nakata B., Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 360. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-360>.
3. Kneuert P.J., Cunningham S.C., Cameron J.L., et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2011; 15 (11): 1917–27. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1665-9>.
4. Palliative care for adults: strong opioids for pain relief. Clinical guideline. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG140> (accessed 23.06.2021).
5. Dale O., Moksnes K., Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med*. 2011; 25 (5): 494–503. <https://doi.org/10.1177/0269216310384902>.
6. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs*; 2012; 72 (2): 181–90. <https://doi.org/10.2165/11597260-000000000-00000>.
7. Muralidharan A., Smith M.T. Pain, analgesia and genetics. *J Pharm Pharmacol*. 2011; 63 (11): 1387–400. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01340.x>.
8. Petrova M.M., Shnayder N.A., Pronina E.A., Bobrova O.P. Diagnosis of neuropathic pain: scales and questionnaires. *Siberian Medical Review*. 2020; 3: 61–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-61-69>.
9. Methodological guidelines. Determination of the degree of reliability of the causal relationship “Adverse side reaction – a drug” (classification and methods). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/499043554> (in Russ.) (accessed 23.06.2021).
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 163 dated 27.05.2011 “On approval of the industry standard” Clinical and Economic Research. General provisions”. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/901823470> (in Russ.) (accessed 23.06.2021).
11. The State Register of maximum manufacturers’ selling prices for drugs included in the list of vital and essential. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcnen/visual> (in Russ.) (accessed 23.06.2021).
12. Kulikov A.Yu., Nguyen T.T., Tikhomirova A.V. Modeling methodology in pharmacoeconomics. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2011; 4 (4): 8–17 (in Russ.).
13. Glagolev M.V. Sensitivity analysis of the model. *Environmental Dynamics and Global Climate Change*. 2012; 3 (3): 31–53 (in Russ.).

Сведения об авторах

Боброва Ольга Петровна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, врач – клинический фармаколог КГБУ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1779-9125>; Scopus Author ID: 57200543078; РИНЦ SPIN-код: 3525-8218. E-mail: bop_351971@mail.ru.

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; Scopus Author ID: 35796816700; РИНЦ SPIN-код: 2725-9981.

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия), ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; РИНЦ SPIN-код: 1952-3043.

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; WoS ResearcherID: L-5623-2014; Scopus Author ID: 23987271200; РИНЦ SPIN-код: 3531-2179.

About the authors

Olga P. Bobrova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting with Postgraduate Education Course, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Clinical Pharmacologist, Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1779-9125>; Scopus Author ID: 57200543078; RSCI SPIN-code: 3525-8218. E-mail: bop_351971@mail.ru.

Sergey K. Zyryanov – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Physician for Therapy, City Clinical Hospital No. 24 (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; Scopus Author ID: 35796816700; RSCI SPIN-code: 2725-9981.

Natalia A. Shnayder – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Center of Collective Usage "Molecular and Cellular Technologies", Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia); Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; RSCI SPIN-code: 1952-3043.

Marina M. Petrova – Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of Polyclinic Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with Postgraduate Education Course, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; WoS ResearcherID: L-5623-2014; Scopus Author ID: 23987271200; RSCI SPIN-code: 3531-2179.