

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

На правах рукописи

Самарина Елена Игоревна

**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ
БЛЯШЕЧНОГО ПСОРИАЗА СИСТЕМНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских
наук, профессор

Хохлов Александр Леонидович

Ярославль, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиологическая картина псориаза обыкновенного в России	14
1.2 Факторы, определяющие эффективность фармакотерапии псориаза обыкновенного	19
1.3 Эффективность достижения очищения кожи у больных псориазом обыкновенным в РФ	20
1.3. Факторы, влияющие на качество жизни больных псориазом обыкновенным	22
1.3. Существующие тактики ведения пациентов с псориазом обыкновенным	24
1.3. Влияние междисциплинарного подхода к ведению пациентов с псориазом обыкновенным на эффективность и безопасность лечения	29
1.4 Фармакоэкономические аспекты псориаза обыкновенного	34
1.5 Перечень категорий граждан для льготного лекарственного обеспечения в рамках ОНЛС и РЛО	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41
2.1 Дизайн исследования	41
2.2 Методика проведения ретроспективного описательного фармакоэпидемиологического исследования	41
2.3 Методика проведения одномоментного описательного фармакоэпидемиологического исследования	44
2.4 Методика проведения анализа лекарственного обеспечения пациентов с псориазом обыкновенным (бляшечным) в рамках территориальных программ и различных источников финансирования	46
2.5 Методика проведения клинико-экономического исследования	47
2.6 Методы статистического анализа	50
ГЛАВА 3. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО	51
3.1 Клиническая характеристика больных псориазом обыкновенным	51
3.2 Анализ факторов, влияющих на выбор врачами-дерматовенерологами терапии для пациентов с псориазом обыкновенным	58
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ	63
4.1 Оценка уровня тревоги и депрессии у пациентов с псориазом обыкновенным	63
4.2 Оценка качества жизни больных псориазом обыкновенным	68

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ ОБЫКНОВЕННЫМ В РАМКАХ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ПРОГРАММ И СУЩЕСТВУЮЩИХ ИСТОЧНИКОВ ФИНАНСИРОВАНИЯ	72
5.1 Динамика распределения препаратов по источникам финансирования в анализируемых регионах ЦФО	72
5.2 Анализ источников финансирования для лечения пациентов с псориазом обыкновенным в Ярославской области	75
5.3 Влияние изменений федеральной территориальной программы государственных гарантий на лекарственное обеспечение пациентов с псориазом обыкновенным в Ярославской области (на основании анализа изменений 2022/2023/2024/2025 гг.)	76
ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ДВУХ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО	87
6.1 Анализ «затраты-эффективность»	87
6.2 Анализ «затраты-эффективность» годовой поддерживающей терапии одного пациента по динамике показателя PASI при различных вариантах терапии в ГБУЗ ЯО КВД за 2023 год	106
6.3 ABC /VEN - анализ	115
6.4 Анализ влияния на бюджет при моделировании лекарственного обеспечения пациентов из Ярославской области в рамках одного календарного года	117
6.5 Анализ упущенных возможностей при моделировании лекарственного обеспечения пациентов из Ярославской области в рамках одного календарного года	122
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	133
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144
ПРИЛОЖЕНИЕ	167

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориаз является хроническим рецидивирующим дерматозом. По разным оценкам, распространенность заболевания в мировой популяции составляет до 11,43 % [1, 2]. Псориаз – одно из наиболее часто встречающихся кожных заболеваний, которое поражает не только кожу, подкожную клетчатку, но и другие органы. В структуре заболеваний псориаз составляет 15%. По данным Всемирной организации здравоохранения, псориазом страдает около 125 миллионов человек во всем мире, т.е. каждый 25-й человек на Земле. По данным статистики развитых государств, распространенность псориаза составляет 2-3% [3, 4]. В последних клинических рекомендациях по псориазу от 2023 года приведены данные, что в России псориазом страдает 0,24% населения, или 351 171 человек. Показатель заболеваемости составил 59,3 случая на 100 тысяч человек. [5]. В большинстве случаев, примерно в 80–90% ситуаций, специалисты диагностируют «вульгарный псориаз», также известный как «бляшечный» [6]. Важность этой проблемы становится всё более очевидной, поскольку количество людей, страдающих псориазом, растёт во всём мире. Однако сведения о природе этого заболевания, которые можно найти в литературе, противоречивы и вызывают споры среди экспертов. В 2021 году заболевания кожи и подкожной клетчатки стали четвёртыми по распространённости среди населения Российской Федерации [2, 7].

В основе псориаза лежит дисбаланс в работе иммунной системы и кожи, который может быть вызван различными внешними и внутренними факторами. Однако до сих пор неясно, где именно происходит сбой, который приводит к развитию этого заболевания. Существует несколько теорий, объясняющих его возникновение: генетическая, инфекционно-иммунологическая, нейроэндокринная и теория, связанная с обменными процессами [8]. Исследования показали, что генетические факторы определяют от 60 до 70%

вероятности развития заболевания, а внешние условия - от 30 до 40%. При этом врождённый иммунный ответ, связанный с выработкой цитокинов, играет ключевую роль [9].

В современной медицине псориаз рассматривается как заболевание, которое может поражать различные системы и органы организма. У людей, страдающих от псориаза, значительно чаще встречается сердечно-сосудистая патология [9]. Нередко при псориазе наблюдаются нарушения в структуре и форме ногтевых пластин, которые называются ониходистрофиями. Также возможно развитие псориатического артрита [10–12]. Проблемы в общении с окружающими возникают уже на ранних этапах проявления болезни. По мере её развития эти трудности усугубляются, что приводит к серьёзному снижению трудоспособности и ранней утрате возможности полноценно работать [6, 13].

Псориаз не только способствует возникновению осложнений, манифестации и прогрессированию других хронических заболеваний, но и создаёт серьёзное социально-экономическое бремя для пациентов, для системы здравоохранения и общества в целом. Поэтому современная диагностика и лечение псориаза, а также повышение их эффективности и улучшение качества жизни пациентов с этим заболеванием являются важными направлениями развития [14]. В современной медицине для терапии псориаза применяются передовые технологии, включающие применение лекарственных средств с целенаправленным (таргетным) действием. Среди них - биологические препараты, разработанные с применением методов генной инженерии, а также синтетические препараты, которые воздействуют на конкретные участки организма (малые молекулы).

Благодаря стремительному развитию биотехнологий, в настоящее время существует множество биологических препаратов для лечения псориаза. В связи с этим проблема выбора наиболее эффективного метода лечения становится все более актуальной [15]. Хотя в этой сфере есть множество рандомизированных клинических исследований, большинство из них проводятся с использованием плацебо. Однако сравнительных исследований, которые позволили бы оценить эффективность и безопасность разных целевых препаратов, крайне мало.

В ходе нашего исследования было рассмотрено применение системных лекарственных средств в лечении пациентов, страдающих от тяжёлой и средней степени тяжести псориаза обыкновенного (бляшечного, вульгарного). Затем был проведен анализ потенциала различных препаратов и их комбинаций, а также сравнение их эффективности.

В связи с этим, важность данной работы определяется потребностью в постоянном улучшении методов эффективного применения лекарственных средств в соответствии с клиническими руководствами и рекомендациями ВОЗ. Это один из ключевых аспектов национальной стратегии в области лекарственного обеспечения.

Степень разработанности

Правильный и рациональный выбор лекарственных препаратов не только улучшает самочувствие пациента, но и снижает расходы на лечение, как для самого больного, так и для государства. Тем не менее, при сравнении в клинических исследованиях эффективности различных групп селективных иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов не получено убедительных доказательств о преимуществе какой-либо из них. Сведения об эмоциональных и психологических трудностях, с которыми сталкиваются такие пациенты, зачастую остаются недоступными для врачей [16]. Как правило, врачи не всегда уделяют внимание тому, насколько пациенты довольны результатами лечения и насколько они удовлетворены качеством жизни, связанным со здоровьем.

В сложившейся ситуации особое значение приобретают экономические аспекты, связанные с рациональным использованием ресурсов здравоохранения. Поэтому при выборе стратегии лечения пациентов с псориазом особое место занимают фармакоэкономические показатели. Они позволяют определить уровень затрат, необходимый для обеспечения соответствующей эффективности терапии и, тем самым, способствовать предоставлению доступа больным псориазом к современной высококачественной медицинской помощи.

Цель исследования

На основании комплексного фармакоэкономического, фармакоэпидемиологического исследования определить пути оптимизации фармакотерапии псориаза обыкновенного и клинико-экономическую целесообразность применения терапии современными генно-инженерными препаратами, действующими на интерлейкины (ИЛ) ИЛ-17 и ИЛ-23.

Задачи исследования

1. Проанализировать эффективность компенсации псориатических проявлений в реальной клинической практике при назначении иммунодепрессанта метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов, применяемых для лечения псориаза средней и тяжелой степени, с помощью ретроспективного анализа медицинской документации, используя определение частоты и степени достижения целевых клинических параметров очищения кожи пациентов в выбранных для исследования кожно-венерологических учреждениях Московской области (МО) и Центрального Федерального округа (ЦФО).

2. Установить влияние терапии препаратами с различным механизмом действия при псориазе обыкновенном на качество жизни пациентов путем анализа результатов опроса пациентов, получающих системную терапию в кожно-венерологических учреждениях Московской области и Центрального Федерального округа, с помощью одномоментного фармакоэпидемиологического исследования.

3. Проанализировать изменения территориальных программ Ярославской области за 2022-2025 гг. и определить приоритетные источники финансирования для обеспечения лекарственной терапией пациентов с псориазом обыкновенным средней и тяжелой степени.

4. Проанализировать клинико-экономические аспекты фармакотерапии псориаза обыкновенного с применением ABC/VEN-анализа, метода фармакоэкономического анализа «затраты - эффективность», с помощью метода

фармакоэкономического анализа «влияние на бюджет» и метода анализа «упущенные возможности» на примере кожно-венерологического диспансера (КВД) Ярославской области.

5. На основании анализа потребления системных препаратов для лечения псориаза разработать алгоритмы и рекомендации для кожно-венерологических учреждений Ярославской области по выбору оптимальных схем лечения.

Научная новизна

Впервые с помощью методов комплексного клинико-экономического анализа дана оценка терапии пациентов с псориазом обыкновенным при анализе реальной клинической практики назначений инновационной системной терапии в нескольких субъектах ЦФО и МО РФ. Определено значение индекса качества жизни и уровня комплаенса пациентов с псориазом обыкновенным. В динамике отслежено применение инновационных генно-инженерных лекарственных препаратов (ГИБП) с различными точками приложения. Продемонстрирована целесообразность назначения ГИБП при псориазе обыкновенном, как с клинической, так и с экономической позиций с учетом всех возможных источников обеспечения.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты работы выявили наиболее серьёзные недочёты в лечении пациентов с псориазом обыкновенным средней и тяжелой степени тяжести заболевания. В ходе работы установлены особенности обеспечения пациентов с различной степенью тяжести псориаза обыкновенного в рамках Программы государственных гарантий в сравнении с обеспечением по региональной и федеральной льготам.

Результаты клинико-экономического анализа лечения псориаза бляшечного типа позволили разработать экономически обоснованные стратегии выбора селективных иммунодепрессантов и ГИБП, применяемых для пациентов в амбулаторных и стационарных условиях. Также на основании

фармакоэкономического исследования была установлена экономическая целесообразность применения инновационных ГИБП, действующих на ИЛ-17 и ИЛ-23 в качестве первой линии среди селективных иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов, применяемых для лечения псориаза средней и тяжелой степени.

В процессе исследования были выявлены контролируемые и неконтролируемые факторы, которые оказывают воздействие на готовность пациентов следовать рекомендациям врача. Также было определено влияние современных системных препаратов из группы ИЛ-17 и ИЛ-23 на качество жизни пациентов.

По результатам работы главным внештатным специалистам дерматовенерологам регионов ЦФО, в которых проводилось исследование, отправлены письма для министерств здравоохранения/департаментов здравоохранения.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов.

На первом этапе с целью оценки эффективности терапии в реальной клинической практике проводился фармакоэпидемиологический анализ лечения псориаза обыкновенного. Данный этап проводился в восьми клинических учреждениях здравоохранения, как регионального, так и федерального уровня. Были определены те из них, в которых наблюдалось наибольшее количество пациентов с указанным заболеванием. Это было необходимо для формирования выборки пациентов для проведения второго этапа исследования.

Второй этап выполнялся в учреждениях здравоохранения, выбранных на основании результатов первого этапа. Проведено одномоментное сравнительное фармакоэпидемиологическое исследование. Выполнено анкетирование 171 пациента с псориазом обыкновенным средней и тяжёлой степени тяжести. Оно проводилось с использованием специализированных опросников, которые заполнялись врачами на приеме указанных пациентов (респондентов).

Оценивались общие сведения, уровень самочувствия, готовность к сотрудничеству с врачом в титрации доз и смене тактики лечения, определялся уровень тревоги и депрессии, оценивалось связанное со здоровьем качество жизни пациентов. Также учитывались осложнения артропатического характера.

На третьем этапе проводился анализ лекарственного обеспечения пациентов с псориазом обыкновенным в рамках территориальных программ и различных источников финансирования. Учитывалась принадлежность указанных пациентов к категориям граждан, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение. Также изучалось влияние изменений в федеральной территориальной программе государственных гарантий на лекарственное обеспечение пациентов с псориазом обыкновенным на их лекарственное обеспечение.

Четвертый этап выполнялся в формате клинико-экономического исследования. Использовались такие методы фармакоэкономического анализа, как «затраты-эффективность», позволившего сравнить результаты и затраты при различных вмешательствах, а также «влияние на бюджет» и «упущенные возможности», позволивших оценить экономическую эффективность использования лекарственных средств у пациентов с псориазом обыкновенным.

Положения, выносимые на защиту

1. Анализ эффективности терапии псориаза обыкновенного в реальной клинической практике показал достижение значительного снижения индекса очищения кожи при использовании различных препаратов: метотрексат обеспечивает снижение на 52,18% при тяжелом и 58,28% при средней степени тяжести заболевания; ингибиторы ИЛ-17 (89,51%), и ИЛ-23 (84,39%), а также адалимумаб (70,70%) показывают максимальную эффективность при тяжелой степени тяжести псориаза обыкновенного, при средней степени тяжести заболевания - лучшие результаты у адалимумаба (93,94%) и ингибиторов ИЛ-17 (77,47%).

2. На фоне терапии метотрексатом у пациентов чаще регистрируются тревожные расстройства и депрессия по сравнению с ГИБП, что отражается на качестве жизни (DLQI 12 против 3 баллов; $p < 0,001$).

3. За 2023 год тарифы на лечение достигли максимума, затем в дневном стационаре снизились к 2024 году с небольшим ростом в 2025, а в круглосуточном стационаре тарифы, кроме устекинумаба и рисанкизумаба, росли с 2022 по 2025 гг. Приоритет финансирования распределяется следующим образом: ОНЛС, РЛО, ОМС, средства пациентов.

4. Фармакоэпидемиологический анализ подтвердил рациональность назначения лекарственных средств для терапии псориаза обыкновенного, преимущественно метотрексата и биопрепаратов (адалимумаб, этанерцепт, наталиумаб, гуселькумаб). При лечении пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного в круглосуточном стационаре использование селективных иммунодепрессантов, ингибиторов ИЛ-17, ФНО-а и ИЛ-23 является более предпочтительным с экономической точки зрения, тогда как в дневном стационаре применение метотрексата более предпочтительно по сравнению с терапией ингибиторами ИЛ-23 и ФНО-а.

5. В условиях льготного финансирования использование метотрексата у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного является менее затратным (в 18-28 раз) по сравнению с использованием ингибиторов ИЛ.

6. В соответствии с результатами анализа «упущенных возможностей» на модели из 100 пациентов, показано, что в круглосуточном стационаре использование наталиумаба (+17 пациентов), этанерцепта (+69 пациентов), рисанкизумаба и устекинумаба (+16 пациентов), секукинумаба (+61 пациент) обеспечивает возможность пролечить дополнительно значительное число пациентов по сравнению с другими препаратами. В дневном стационаре этанерцепт (+7 пациентов), наталиумаб (+29 пациента), тофацитиниб (+24 пациента) представляют различные преимущества по дополнительному обеспечению пациентов, при этом гуселькумаб и секукинумаб обеспечивают схожие показатели с возможностью дополнительного обеспечения 14 пациентов.

7. По результатам анализа территориальных программ Ярославской области по годам, которые изучались в работе, были определены приоритетные источники финансирования для обеспечения лекарственной терапии пациентов с псориазом обыкновенным: приоритетными источниками финансирования терапии оказались средства РЛО и ОНЛС. Эти выводы обосновывали выбор терапии с максимальной эффективностью, оптимизацией расходов и улучшением качества жизни пациентов с псориазом обыкновенным в Ярославской области.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов работы базируется на данных анализа медицинской документации 336 пациентов с псориазом обыкновенным средней и тяжелой степени тяжести, наблюдаемых в КВД Центрального Федерального Округа, путем ретроспективного анализа данной документации. Кроме того, у 171 пациента из 336 было проведено одномоментное исследование по оценке качества жизни, связанного со здоровьем.

При проведении статистической обработки осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков.

Материалы и положения диссертации представлены и доложены на межкафедральной апробации диссертации в ЯГМУ, на II Международной научно-практической конференции аспирантов 6 апреля в городе Ярославле, на XIX Национальном конгрессе терапевтов 22 ноября 2024 года в городе Москве и на XX Национальном конгрессе терапевтов 19 ноября 2025 года в городе Москве. Основные положения работы представлены на врачебных конференциях ГБУЗ МО «Наро-Фоминской районной больницы», ГБУЗ МО «Видновской районной клинической больницы», ГБУЗ Ярославской области «Областного кожно-венерологического диспансера», также используются при проведении занятий со студентами на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ЯГМУ. Внедрены методические рекомендации и алгоритмы для практикующего звена, шаблоны писем для бюджетодержателей на включение ЛП в региональные формуляры с целью оптимизации работы системы здравоохранения по выбору

оптимальных схем лечения в реальной клинической практике.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем работы

Работа состоит из 174 страниц и включает в себя введение, обзор литературы, описание методологии исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 178 источников, из них 55 - на русском, 123 – на иностранном языке. Диссертация содержит 43 таблицы, 33 рисунка и приложение.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологическая картина псориаза обыкновенного в России

Псориаз - это хроническое заболевание с преимущественным поражением кожи, которое имеет системный характер и зависит от состояния иммунной системы. Оно занимает особое место среди кожных болезней. В развитии псориаза важную роль играют генетические факторы. При этом заболевании наблюдается ускоренное деление клеток кожи (кератиноцитов) и нарушение их созревания. Также происходит дисбаланс между веществами, которые вызывают воспаление (цитокинами), и веществами, которые его подавляют. Иногда при псориазе возникают проблемы с опорно-двигательным аппаратом [7, 17, 18].

Высокая социально-экономическая значимость псориаза обыкновенного и часто сопровождающих его системных проявлений связана с тем, что на лечение больных расходуются огромные средства. Значительные финансовые затраты и неудовлетворенность состоянием современного здравоохранения вызывают беспокойство и являются серьезной проблемой во всем мире [19, 20]. Поражения кожи, псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника, психические расстройства оказывают выраженное влияние на состояние здоровья, на продолжительность и качество жизни и могут привести к преждевременной потере трудоспособности и инвалидизации больных. Поэтому огромное значение приобретают клинико-экономические аспекты лечения псориаза обыкновенного и его сопутствующих проявлений: изучение расходов пациентов и их родственников, инвалидизация пациентов и затраты на амбулаторное и стационарное лечение.

Частота псориатических осложнений при псориазе от 6% до 42% [21]. При увеличении продолжительности заболевания, тяжелой степени тяжести псориаза обыкновенного распространенность псориатического артрита увеличивается [21]. Псориатический артрит чаще встречается при определенных формах псориаза, таких как псориаз кожи волосистой части головы, псориатической

ониходистрофии, межъягодичных и перианальных областей.

Среди класса болезней кожи и подкожной клетчатки псориаз является самым распространенным заболеванием, доля пациентов с псориазом в нем достигает 15% [4]. По данным ВОЗ 125 миллионов людей в мире страдают данным заболеванием [22], т.е. каждый 25-й человек на Земле. Распространенность псориаза в России составляла 2,02% в 2004 году (2,8 млн. человек) [7]. По общемировой статистике и данным развитых государств, распространенность псориаза составляет до 7 %. Псориаз – распространенное аутоиммунное заболевание [23], поражающее по разным источникам от 1–4% [24] населения мира до 11,43%. В клинических рекомендациях по псориазу 2023 года приводятся данные, что распространенность псориаза в России в 2021 году составляла 0,24% (351171 человек) [7]. За 2021 год заболевания кожи и подкожной клетчатки заняли 4-е место в структуре заболеваемости населения РФ [25].

По тяжести заболевания, в 20% случаев определена тяжелая степень тяжести заболевания, средняя степень тяжести заболевания- в 30% [26, 27]. Псориаз может возникнуть в любом возрасте, но чаще в период молодости и активной жизни, во 2-й и 3-й декадах жизни, поэтому это заболевание имеет важный социально-экономический характер. Наиболее распространенным среди всех форм псориаза считается именно псориаз обыкновенный (бляшечный, вульгарный) [28]. Заболевание может чередоваться периодами обострения [29] и ремиссии, в целом длится пожизненно [17]. Для принятия решения о присутствии критериев для госпитализации пациента рекомендуется воспользоваться индексом площади поражения кожи (PASI). Если значение индекса находится в диапазоне от 10 до 19, то пациент может быть направлен в дневной стационар. В случае, если значение индекса превышает 20, требуется госпитализация в круглосуточный стационар.

В государствах с развитой экономикой затраты на медицинские услуги увеличиваются быстрее, чем уровень инфляции. Один из ключевых аспектов расходов в сфере здравоохранения – это обеспечение пациентов необходимыми

медикаментами. Затраты на лечение определяется, главным образом, количеством назначенных лекарств и их закупочной ценой. Более значимая цель – выбрать препараты, которые принесут учреждению максимальную профицитность в денежном эквиваленте [19].

Учреждения здравоохранения, которые занимаются лечением сложных и умеренно тяжёлых форм псориаза, на практике становятся менее доступными для пациентов из-за значительного сокращения в последние годы их количества и высокой стоимости услуг. Дерматологическая служба чаще всего сосредоточена в кожно-венерологических диспансерах, являющимися автономными учреждениями или входящими в структуру областных, районных больниц. В дополнение к амбулаторному и стационарному лечению всё чаще применяется формат лечения в дневных стационарах, где лечение проходит в промежуточном формате между амбулаторным и стационарным. Дневной стационар предназначен для проведения лечебных и диагностических процедур при заболеваниях и состояниях, которые не требуют постоянного медицинского наблюдения [30–32].

В ситуациях, когда требуемая помощь не может быть оказана в рамках возможностей текущего медицинского учреждения, пациента стараются перевести в другое медицинское учреждение, которое способно предоставить необходимую помощь. Но на практике это требует получения направления от врачей первичного звена в учреждение третьего уровня или в федеральный центр, в этом случае затраты на лечение по системе ОМС должны приходиться на бюджет региона, в котором было выдано направление. Однако, далеко не все направления на лечение реализуются своевременно, что часто обусловлено дефицитом региональных бюджетов. Ожидание выделения финансирования может длиться до нескольких месяцев, что может привести к отсроченному началу лечения, а, следовательно, значительно снизить его эффективность. Чтобы не допустить этого, нередко пациенты вынуждены самостоятельно нести бремя затрат на свое лечение и последующую реабилитацию.

В соответствии со статьей 82 ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» выделяется 4 основных

источника финансирования лекарственного обеспечения: средства организаций и граждан, федеральная льгота (ОНЛС), региональная льгота (РЛО), средства обязательного медицинского страхования (ОМС). В базовую программу ОМС с 2014 года включена высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП).

В зависимости от территориальной принадлежности субъекта РФ определяются различия в финансировании регионов.

Федеральная программа государственных гарантий является основой для региональных тарифных соглашений. Модель использования клинико-статистических групп (КСГ) для Федеральных медицинских центров принимается согласно федеральным клиническим рекомендациям «Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС». В нем указаны коэффициенты затратоемкости, уровни, доля заработной платы, коды услуг для закрытия каждого конкретного КСГ [31].

Необходимо отметить, что в территориальных программах государственных гарантий (ТПГГ) по г. Москве указаны нормативы за единицу объема медицинской помощи, которые подставляется в формулу для расчёта стоимости единицы объема медицинской помощи, т.е. законченного случая. При этом в ТПГГ указано наличие уровней стационаров, которые отражены в тарифном соглашении и в приложениях к тарифному соглашению. Таким образом, отличительной особенностью является то, что Москва не работает по КСГ, как все остальные регионы РФ [30, 31].

Тарифные соглашения по реализации программы ОМС, четко прописывает базовую ставку на круглосуточный и дневной стационары. Согласно тарифному соглашению, медицинские организации, имеющие уровень оказания медицинской помощи «3», могут оказывать медицинскую помощь по ВМП. К третьему уровню оказания медицинской помощи относятся медицинские организации или структурные подразделения, оказывающие населению высокотехнологичную медицинскую помощь. Второй уровень организации, оказывающие первичную медико-санитарную, скорую медицинскую помощь и пр., ключевым является то, что организации второго уровня имеют возможность работать по клинико-

статистическим группам, тарифы которых можно увидеть в приложениях №9 к тарифным соглашениям субъектов РФ [31, 32].

Размер тарифов зависит от коэффициентов специфики, указанных также в приложениях. Все уровни КСГ разрешены к использованию вне зависимости от длительности лечения в стационаре, но при условии соблюдения инструкции по применению лекарственного препарата. В некоторых КСГ могут быть указаны количества дней лечения по одному законченному дню. Если в КСГ нет указаний по количеству дней введения, а препарат вводится инъекционно, т.е. нет необходимости вводить дозу несколько дней подряд согласно инструкции, законченный случай будет составлять 1 день согласно приложению к ТПГГ. При выписке препарат может выдаваться с собой на срок до 5 календарных дней. Тариф на законченный случай зависит от коэффициента затратоемкости, умноженного на базовую ставку и все поправочные коэффициенты [31, 32].

Постановление Правительства №890 регулирует региональную льготу любого региона. Регион может незначительно вносить корректировки на своем уровне приказом Министерства Здравоохранения или Департаментом Здравоохранения региона. ПП №890 определяет группы населения и категории заболевания при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются бесплатно вне зависимости от группы инвалидности и того, какая это группа, и по какому заболеванию (основному или сопутствующему). Выделяют следующие группы населения: участники войны, военнослужащие, инвалиды Великой Отечественной Войны, блокадники, Чернобыльцы, инвалиды 1 группы, неработающие инвалиды, дети инвалидов до 18 лет. На региональном уровне нет ни одного нормативно-правового акта, который бы говорил о том, что относится к системным и хроническим заболеваниям кожи, разъяснения отсутствуют. Есть регионы, которые принимают на своем уровне такие поправки в федеральные законы или приказы. Согласно таким внутренним приказам некоторые области могут закупать ЛП для лечения псориаза пациентам без инвалидности за бюджет Региональной льготы по группе заболеваний. Такого рода документы могут регламентировать, что относится к системным

хроническим заболеваниям кожи [33].

1.2. Факторы, определяющие эффективность фармакотерапии псориаза обыкновенного

Проблемы терапии пациентов с псориазом обыкновенным связаны с несвоевременностью комплексного подхода в назначении лекарственных препаратов, коррекции многих сопутствующих заболеваний, а также с низкой приверженностью больных к лечению [34–37]. В оценке состояния здоровья, эффективности и безопасности лекарственной терапии при длительном течении хронических заболеваний, в частности псориаза обыкновенного, совмещенного с псориатическим артритом, огромное значение принадлежит качеству жизни пациентов, неврологическим тревожным, депрессивным расстройствам [38]. Последним отводится роль факторов, не только сопутствующих соматическому благополучию, но и ухудшающих течение болезней и качество жизни пациентов [39]. В связи с этим комплексный анализ лекарственной терапии, получаемой пациентами с псориазом обыкновенным и сопутствующим псориатическим артритом с учетом клинико-экономической составляющей, представляется актуальной проблемой, решение которой способствует улучшению течения заболевания. Необходимо выбирать, какие именно услуги или лекарственные средства из имеющихся альтернатив необходимы пациенту [40, 41]. Только клинические исследования без обобщения их результатов не смогут внести реальный вклад в повышение эффективности использования ресурсов здравоохранения. В различных работах, посвященных одной и той же проблеме лечения псориаза обыкновенного, нередко наблюдаются существенные различия в методике, что затрудняет обобщение результатов, так как лекарственные препараты используются в различных дозах и длительность наблюдения больных различаются [42–44]. Как итог, результаты различных работ становятся несопоставимыми, а объемы информации возрастают настолько сильно, что ни практикующему врачу, ни администратору не хватит времени на отслеживание и оценивание степени доказательности информации о методах лечения, даже уже

отфильтрованной с помощью мета-анализов, т.к. данные прямых сравнительных исследований ограничены [37, 43, 45, 46].

Поэтому необходимы специальные инструменты, которые позволили бы обеспечить врачей надежной информацией о методах с доказанной эффективностью и безопасностью [47].

Прежде всего – это клинические рекомендации, разработанные на основании обобщения имеющихся доказательств. Они являются средством поддержки принятия клинических решений в области терапии псориаза [7].

1.3. Эффективность достижения очищения кожи у больных псориазом обыкновенным в РФ

Псориаз – заболевание многофакторное. Поэтому подробный сбор анамнестических данных является необходимым для правильной постановки диагноза и планирования терапевтических стратегий. Перенесенные инфекции, возможное влияние различных лекарственных средств и перенесенные стрессовые ситуации могут послужить значимыми триггерами манифестации и прогрессирования заболевания [48, 49].

По данным Рамик Л., около 70–80% пациентов с псориазом страдают легкой формой заболевания [39], при которой площадь пораженной поверхности кожных покровов (BSA-Body Surface Area) составляет до 10%, индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI-Psoriasis Area and Severity Index) до 10 баллов и показатель дерматологического индекса качества жизни (DLQI – Dermatology Life Quality Index) до 10 баллов.

Степень тяжести псориаза классифицируется как средняя или тяжелая, если BSA >10% или PASI >10 и DLQI >10 баллов и соответствует одному или нескольким из следующих критериев повышения: отчетливое поражение видимых областей, кожи головы, области гениталий, ладоней и подошв, а также псориаз ногтей, зуд и устойчивые бляшки. Эксперты в области псориаза подтверждают, что большинство (75%-82%) пациентов испытывают зуд на постоянной основе [49]. Местная монотерапия оказывает только

симптоматический эффект, но она имеет большое значение и составляет одну из основ терапии псориаза. В основном, симптоматическая терапия используется при легком псориазе, а также для поддержки системной терапии в более тяжелых случаях. Выбор терапии должен соответствовать степени тяжести заболевания. Причем легкую форму псориаза (BSA 10%) следует лечить с использованием местной терапией, которая может быть дополнена ультрафиолетовым облучением. Если поражено более 10% площади поверхности тела или соблюдены критерии повышения эффективности, следует рассмотреть возможность системной терапии.

Согласно публикациям главного дерматовенеролога России Потеева Н. Н. и соавторов с течением времени активно менялась патофизиологическая концепция патогенеза псориаза [50]. Активно изучались ключевые звенья патогенеза, в картине псориаза последовательно появлялись ингибиторы интерлейкинов: ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23, активно изучалась роль этих цитокинов и мишени для терапии [51, 52]. По мере выявления ключевых цитокинов, ключевых мишеней, вовлеченных в патогенез, сначала использовались иммуносупрессивные средства, которые сейчас принято называть традиционными, затем анти-ФНО препараты, затем анти- ИЛ-12/23 p40, затем анти-ИЛ-17, анти-ИЛ-23 p19 [53]. Само понимание патогенеза псориаза заметно продвинулось за последние годы: от заболевания, природа которого гиперпролиферация кератиноцитов, до текущего понимания, что псориаз-это Т-клеточно-опосредованное заболевание с преимущественной активацией ИЛ-23/Th17 клеточной оси [54–56]. С появлением новых опций терапии постепенно изменялась эффективность терапии. И с учетом последних терапевтических опций имеется возможность достичь чистой или почти чистой кожи[57]. Важным аспектом является своевременность начала лечения, поскольку раннее назначение эффективной терапии может привести к лучшим отдаленным результатам для пациента [58–60]. У пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного важно достичь раннего контроля над заболеванием для предотвращения утяжеления психологического, соматического и социального бремени псориаза [61, 62]. Всемирная организация

здравоохранения (ВОЗ) призывает рано назначать эффективную терапию псориаза для предотвращения долгосрочных неблагоприятных последствий, прогрессирования заболевания и усиления кумулятивного отрицательного воздействия на жизненный потенциал человека [63]. Ранний контроль псориатического воспалительного каскада может уменьшить риск развития коморбидных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, ожирение, метаболический и суставной синдром [64, 65], а также улучшить отдаленные результаты [63, 66].

Согласно обновленным клиническим рекомендациям от 10 февраля 2023, критерии успешности терапии включают в себя частичное или полное исчезновение высыпаний, а также снижение интенсивности субъективных симптомов, таких как зуд и ощущение стянутости кожи. В случае отсутствия эффекта от лечения рекомендуется применять другие методы местной терапии, фототерапии или системного лечения, а также их комбинации [7].

1.3.1. Факторы, влияющие на качество жизни больных псориазом обыкновенным

Отдельно в клинических рекомендациях прописаны факторы, которые могут вызвать негативные последствия, к которым отнесены: ухудшение течения болезни – увеличение тяжести и площади поражения псориазом; развитие эритродермии или генерализованного пустулёзного псориаза (тяжёлых форм с обширным поражением); невосприимчивость к лечению препаратами и/или методам, которые доказали свою эффективность в клинических условиях [7]. Целями терапии в последних версиях передовых руководств за последние десять лет стали:

- Очищение кожи на 90-100% по сравнению с исходным (PASI 90, PASI 100) (National Psoriasis Foundation) [54],
- Глобальная оценка исследователем на уровне 0-1 баллов (PGA-) (Physician`s Global Assesment) [67].

В рекомендациях Японской Ассоциации Дерматологов от 2020 года уже

добавлен и индекс качества жизни (DLQI) на уровне 0/1 баллов [68]. В ряде других стран, например, в Германии, медицинское сообщество призывает измерять аффективное субъективное благополучие «изменчивых во времени», таких как боль, усталость или депрессия [69].

Число и периодичность приёма лекарственных средств в течение дня, недели или месяца, а также строгое соблюдение графика их приёма могут снизить приверженность пациента к лечению. Кроме того, на мотивацию пациента могут повлиять затраты на лекарственные средства [70, 71]. Чтобы лечение было более результативным, врачу необходимо следить за тем, насколько пациент соблюдает предписания. Повысить уровень соблюдения предписаний может предоставление пациентам информации о лечении [72, 73]. В связи с этим специалист должен донести до пациента необходимость прохождения курса терапии, соблюдения графика приёма медикаментов и рассказать о возможных последствиях отказа от лечения [74–76]. Низкая приверженность пациентов с псориазом обыкновенным к лечению может существенно ухудшить прогноз заболевания. Именно поэтому врач должен внимательно следить за тем, как пациенты соблюдают режим при каждом посещении. Особенно важно оценивать результаты лечения с точки зрения самих пациентов [77]. Отказ от лечения может быть вызван не только медицинскими причинами, но и другими факторами, такими как дискомфорт, связанный с изменениями в образе жизни. Всем пациентам рекомендуется придерживаться низкокалорийной диеты в сочетании с регулярными физическими упражнениями, увеличить физическую активность и отказаться от курения [78, 79]. Было установлено, что прохождение образовательной программы положительно влияет на уровень знаний пациентов о своём заболевании и их готовность следовать рекомендациям врача [76, 78]. Это основа для самостоятельного контроля и улучшения качества жизни [80]. Для эффективного контроля над болезнью важно, чтобы пациенты активно и осознанно участвовали в процессе лечения. Применение различных методов терапевтического обучения повышает приверженность пациентов к лечению независимо от их возраста [53, 74, 75, 78].

1.3.2. Существующие тактики ведения пациентов с псориазом обыкновенным

В клинических рекомендациях по псориазу есть четкий алгоритм, четкая схема, в которой отражены ситуации, когда необходимо использовать ту или иную терапевтическую опцию. Если высыпания ограничены, используется наружная терапия, если не ограничены, назначаются традиционные системные средства (ацитретин или метотрексат [81], или иммунодепрессант, или фототерапия). Если ответ есть на лечение, то проводится терапия до регресса высыпания, если ответа нет, назначается генно-инженерная биологическая терапия. Терапия псориаза включает в себя местную терапию и системную терапию. К системной терапии относятся: системные иммунодепрессивные средства (в том числе системная фотохимиотерапия [82–84] , когда пациент получает препараты, повышающие сенсibilизацию организма к фото воздействию и затем назначается фото воздействие) [85], селективные иммунодепрессанты [86], генно-инженерные биологические препараты [7] (рисунок 1.1). При ряде состояний (генерализованном пустулезном псориазе, псориатической эритродермии) назначаются системные глюкокортикостероиды [87].

Алгоритм ведения пациентов (Клинические рекомендации «Псориаз», 2023 г.)

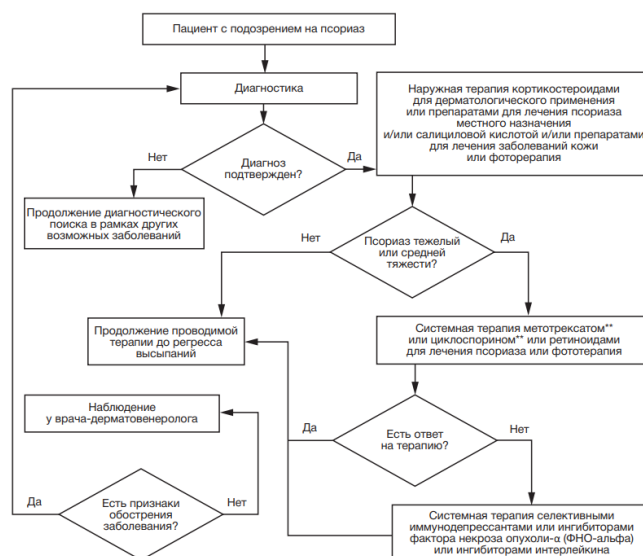


Рисунок 1.1. Алгоритм ведения пациентов с псориазом (Клинические рекомендации «Псориаз», 2023 г.)

Согласно клиническим рекомендациям для лечения средней и тяжелой степени тяжести псориаза рекомендованы:

1. системные иммунодепрессивные средства (циклоsporин, метотрексат, ацитретин, апремиласт, системная фотохимиотерапия),
2. ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб),
3. генно - инженерные биологические препараты ингибиторы: иФНО-а (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цетролизумаб пэгол), ИЛ-12/23 устекинумаб, ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, натакимаб), ИЛ-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб) [89, 90, 91].

Высокоэффективным препаратом для терапии обыкновенного псориаза, псориатической эритродермии, пустулезного и артропатического псориаза считается метотрексат.

В работе Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан анализируется опыт терапии больных псориазом, золотым стандартом системной терапии, препаратом метотрексат в форме подкожных и внутримышечных инъекций [90]. И представлены результаты применения терапии больных средней и тяжелой степени тяжести псориаза обыкновенного препаратами метотрексат в виде подкожных инъекций в сравнении с аналогичной схемой использования его внутримышечных инъекций, что показало высокую эффективность курса терапии метотрексатом в лечении псориаза и псориатического артрита. Приведённые авторами данные о более высокой безопасности и значимом позитивном влиянии на качество жизни, о лучшей переносимости и более длительной ремиссии, были достигнуты в группе пациентов, получавших подкожные инъекции метотрексата.

Метотрексат (4-амино-10-метил-фолиевая кислота, МТХ) относится к цитостатическим препаратам и является антагонистом фолиевой кислоты. Именно поэтому в клинической практике данные препараты назначают совместно. Метотрексат конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу и некоторые фолатзависимые ферменты, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и, в конечном итоге, подавлению синтеза ДНК и РНК. При

этом подавление синтеза нуклеиновых кислот осуществляется во всех делящихся клетках, к которым в организме относятся костный мозг, клетки желудочно-кишечного тракта, в клетках печени, иммунной системы, кожи [7, 88, 91]. Метотрексат угнетает продукцию медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, ФНО- α , ИЛ-1 β и молекулы адгезии, препятствует адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию [92, 93].

Согласно последним клиническим рекомендациям больным псориазом обычным метотрексатом рекомендуется назначать при наличии показаний к системной терапии: при резистентности к проводимой наружной терапии, при распространенных высыпаниях средней или тяжелой степени тяжести [7].

Согласно работам Галлямовой Ю. А., Асосковой А. В. и других авторов, длительное применение метотрексата у больных псориазом и псориатическим артритом в клинической практике позволяет констатировать его эффективность, однако не исключает возможность формирования нежелательных побочных явлений [94, 95], к которым относят гепатотоксичность [96–99], анемию [100] и нейтропению [101], желудочно-кишечные проявления (тошноту, рвоту, стоматит, потерю аппетита) [102–105], что снижает комплаентность пациентов к терапии и ограничивает применение препарата [106, 107].

В работе Матушевской Е.В. также описана возможность возникновения серьезных побочных эффектов на фоне применения метотрексата, а также необходимость проведения их мониторинга [108]. Так, контроль общего анализа крови (лейкоциты, тромбоциты) у пациентов, получающих терапию метотрексатом, должен осуществляться 1 раз в месяц первые 3 месяца лечения, затем раз в 3 месяца, при достижении ремиссии – раз в 6 месяцев. Биохимический анализ крови, куда входит контроль уровня трансаминаз, функции почек, рекомендован 1 раз в неделю. Также необходимо проводить прицельную рентгенографию органов грудной клетки [109, 110]. Для снижения вероятности развития нежелательных явлений лечение метотрексатом должно сопровождаться терапией препаратами фолиевой кислоты перорально 5 мг 1 раз в неделю через 24 часа после приема метотрексата [111, 112].

Циклоспорин является одним из широко используемых препаратов для лечения псориаза [57]. Кроме цитостатического он обладает иммунодепрессивным и противовоспалительным действием. В этой связи необходим регулярный контроль таких показателей, как уровень креатинина, мочевой кислоты, скорости клубочковой фильтрации, (из-за возможности нефротоксического действия), уровня билирубина и трансаминаз (из-за возможности гепатотоксического действия), липидного профиля, уровня электролитов (особенно калия), а также артериального давления [113–115]. Важно, что при необходимости отмены препарата, она должна быть постепенной. В виду цитостатического эффекта, иммуносупрессивного эффекта, при лечении циклоспорином повышается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований, особенно кожи [106].

Как было указано выше, при лечении псориаза применяется фототерапия. Чаще всего используется узкополосная средневолновая терапия с длиной волны 311 нм [116, 117]. Фототерапия имеет риски в отношении сопутствующих заболеваний [118]. В этой связи идут дискуссии о влиянии фототерапии на возникновение меланомы кожи [119], поэтому пациентам с псориазом, получающим многокурсовую фототерапию (УФБ, УФБ-311, ПУВА- терапию, ПУВА- ванны, ультрафиолетовое облучение кожи 308 нм (эксимерное УФ-облучение)), обязательно проведение учета общего количества процедур и кумулятивной дозы облучения, полученных в течении жизни с указанием даты проведения курса лечения, метода фототерапии, количества процедур и суммарной дозы облучения [7, 86].

При отсутствии должного эффекта от монотерапии, при неэффективности фототерапии или системной терапии метотрексатом или ацитретином, или иммунодепрессантами циклоспорином, апремиластом, тофацитинибом у пациентов с распространенными высыпаниями (псориазом средней и тяжелой степени тяжести) клиническими рекомендациями рекомендована комбинированная терапия [7]:

1. фототерапия + ацитретин (при тяжелых и резистентных формах псориаза, в

- том числе эритродермической, пустулезной и ладонно- подошвенной) или
2. фототерапия + метотрексат или
 3. узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия+ апремиласт.

Все перечисленные препараты относятся к средствам, подавляющим воспалительную и иммунную реакцию при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, различаясь по механизму действия и области применения. Ацитретин – это производное витамина А, применяемое для лечения тяжёлых форм псориаза и других кератинизирующих заболеваний кожи, действует через нормализацию процессов кератинизации и иммуномодуляцию.

Циклоспорин – иммунодепрессант, пептид грибкового происхождения, подавляет иммунный ответ за счёт ингибирования кальциневрина, широко применяется для предотвращения отторжения трансплантатов и в терапии аутоиммунных заболеваний, в том числе псориаза и псориатического артрита.

Апремиласт – избирательный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), который снижает воспаление, модулируя экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-23, IL-17), назначается при псориатическом артрите и псориазе.

Тофацитиниб – ингибитор янус-киназ (JAK) 1 и 3, блокирует провоспалительные сигнальные пути, используется при лечении псориатического артрита, ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний.

В случае отсутствия клинического эффекта от применения комбинированных методов или в случае непереносимости ранее описанных комбинаций методов, назначаются селективные иммунодепрессанты (иФДЭ-4 апремиласт, блокатор янус-киназ тофацитиниб) или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (иФНО- α -ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, ингибиторы интерлейкинов). К ингибиторам фактора некроза опухоли альфа относятся: адалимумаб, инфликсимаб, цетролизумаба пэгол, этанерцепт. Ингибиторы интерлейкина 23, 17, 12/23 являются моноклональными антителами, также представляющими генно-инженерные лекарственные препараты, как и иФНО- α . ГИБП являются препаратами третьей линии. Генно-

инженерная биологическая терапия показана пациентам с псориазом и псориатическим артритом в следующих случаях:

- 1) При наличии коморбидных, сопутствующих заболеваний, исключающих возможность применения стандартной системной иммуносупрессивной терапии;
- 2) При активном прогрессирующем псориатическом артрите с факторами неблагоприятного прогноза; спондилите высокой активности в сочетании с функциональными нарушениями и неэффективностью стандартной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами в терапевтических дозах; полиартрите с наличием эрозий суставов, функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии; рефрактерным к стандартной терапии множественными энтезитами или дактилитами с функциональными нарушениями;
- 3) При определенных («проблемных») локализациях псориатических элементов (открытые участки кожи, гениталии, ладони и подошвы; выраженная псориатическая ониходистрофия) и значительном снижении качества жизни (индекс DLQI > 15) [120].

1.3.3. Влияние междисциплинарного подхода к ведению пациентов с псориазом обыкновенным на эффективность и безопасность лечения

Достаточно значимую роль в назначении генно-инженерной биологической терапии играет ранняя диагностика поражений суставов. При наличии и выявлении суставных поражений есть все основания назначать инновационную системную биологическую терапию. Также важными являются локализация процесса и клинические варианты, сложно поддающиеся терапии, т.к. существенно снижается качество жизни пациентов.

С появлением биологических агентов эффективность и безопасность лечения псориаза значительно улучшились. В настоящее время ингибиторы фактора некроза опухоли- α , ингибиторы интерлейкина-17, ингибиторы интерлейкина-12/23 и ингибиторы интерлейкина-23 одобрены для лечения

псориаза от умеренной до тяжелой степени [121].

Данные клинических испытаний, исследований безопасности и эффективности биологических препаратов и низкомолекулярных ингибиторов медиаторов воспаления предоставляют важную информацию для персонализированного лечения пациентов с псориазом. По мнению некоторых экспертов лечение ингибиторами интерлейкина-17 может быть связано с новым возникновением или обострением воспалительного заболевания кишечника [122]. Кроме того, необходимо соблюдать большую осторожность при использовании иФНО-а у пациентов с псориазом с сопутствующей застойной сердечной недостаточностью, рассеянным склерозом и злокачественными новообразованиями [122–124].

Перед назначением ГИБП и в процессе терапии ГИБП обязательна консультация фтизиатра, поскольку на фоне их применения возможна реактивация микобактериальной инфекции с развитием туберкулеза легких и других органов [20, 125–129].

В случае эффективного лечения и хорошей переносимости применение селективных иммунодепрессантов (иФДЭ-4, ингибиторов янус-киназ), иФНО-а, ингибиторов интерлейкина не стоит прерывать лечение, поскольку у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени существует высокая вероятность повторного обострения заболевания при прекращении терапии. При возобновлении лечения ГИБП прежняя эффективность может достигаться с трудом, так как при прерывистом лечении возрастает риск образования нейтрализующих антител. Для предотвращения их образования назначаются комбинации иФНО-а с метотрексатом для снижения иммуногенности этих лекарственных препаратов и предотвращения снижения эффективности [130]. Применение различных лекарственных средств из групп иФНО-а и ингибиторов интерлейкина может привести к снижению эффективности терапии и невозможности достижения полной или почти полной ремиссии у пациента. При переводе пациентов с традиционной терапии (с метотрексата, с циклоспорина или ацеттрицина) необходимо помнить, что на фоне старта терапии и инициации

селективных иммунодепрессантов и ингибиторов интерлейкинов требуется время для того, чтобы наступил эффект [17, 131, 132].

В текущих клинических рекомендациях отсутствует градация препаратов по линиям терапии: 1-я, 2-я, 3-я. При выборе препарата необходимо отдавать предпочтение наиболее эффективному, безопасному, доступному и с длительной выживаемостью терапии [7, 133, 134].

Самыми назначаемыми являются препараты, ингибирующие эффекторные 17 интерлейкины, такие как наталиумаб, секукинумаб, иксекизумаб, имеющие сходный механизм действия, и препараты, ингибирующие регуляторные 23 интерлейкины, к ним относятся гуселькумаб и рисанкизумаб [20, 125–128, 135].

Секукинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антителом, которое специфически связывается с ИЛ-17А и нейтрализует его, предотвращая его связывание с рецепторами и стимуляцию экспрессии провоспалительных генов [127]. Рекомендуемая дозировка у взрослых составляет 300 мг, подкожно на 0,1,2,3 и 4-й неделях, а затем каждые 4 недели. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении секукинумаба были: инфекции верхних дыхательных путей, герпес ротовой полости, трихофития стоп, насморк и диарея [122, 136]. По данным многоцентрового рандомизированного клинического исследования секукинумаба на 327 пациентах – 90% очищения кожи на 52 неделе терапии удалось достичь у 57% пациентов, а 100% очищения кожи – у 40% пациентов, что на 30% и 26% уступает результатам, полученным в исследовании на рисанкизумабе, соответственно [137–139].

Препарат гуселькумаб предназначен для лечения псориаза обыкновенного средней и тяжелой степени тяжести у взрослых, которым показана системная терапия и в монотерапии или в комбинации с метотрексатом ЛП показан для лечения активного псориатического артрита у взрослых пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. Лекарственный препарат гуселькумаб вводится при псориазе по 100 мг подкожно на 4-й неделях и каждые 8 недель в последующем. При псориатическом артрите есть возможность

интенсифицировать терапию: у пациентов с высоким риском поражения суставов можно рассмотреть применение 100 мг каждые 4 недели [140]. Гуселькумаб предлагает к использованию на выбор две формы выпуска: раствор 100 мг для инъекций в однодозовой шприц-ручке или раствор 100 мг для инъекций в однодозовом шприце [126].

Рисанкизумаб является гуманизированным моноклональным антителом, которое направлено на субъединицу p19 ИЛ-23. Исходное моноклональное тело было получено путем иммунизации мышей гетеродимерным цитокином ИЛ-23, чтобы стимулировать выработку человеческих антител, специфичных к ИЛ-23 p19. Рисанкизумаб экспрессируется в клетках яичника китайского хомячка. Данный ЛП имеет 96% и 86% идентичность с каркасной областью и переменными фрагментами человека (соответственно) [125, 141]. Молекулярная масса в 148 кДа [142]. Как и в любом антителе, в нем выделяют фрагменты легких и тяжелых цепей, выделяют константный участок и переменный участки. Константный участок содержит две каркасные мутации для снижения связывания с рецептором и комплементом [143].

Рисанкизумаб с высокой афинностью связывается с субъединицей p19 цитокина ИЛ-23 человека и ингибирует его взаимодействие с рецептором. Соответственно общая для ИЛ-23 и ИЛ-12 субъединица p40 не задействована, таким образом, рисанкизумаб специфично блокирует ИЛ-23, никаким образом не влияя на ИЛ-12. ИЛ-23 – ключевой регуляторный цитокин [144, 145], который вовлечен в патогенез псориаза, участвует в воспалительных и иммунных реакциях и обеспечивает развитие, сохранение и активацию патогенных Т-хелперов 17-го типа (Th17) клеток, которые вырабатывают ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22, а также другие провоспалительные цитокины, и играет ключевую роль [146] в патогенезе воспалительных аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз. У пациентов с псориазом обычным в пораженной коже наблюдается высокий уровень ИЛ-23, по сравнению с непораженной кожей. Блокирование связывания ИЛ-23 с его рецептором, рисанкизумаб ингибирует ИЛ-23 зависимые клеточные сигналы и высвобождение провоспалительных цитокинов [147].

У обоих представителей ИЛ-23, и гуселькумаба, и рисанкизумаба, в противопоказаниях отмечены противопоказания для пациентов с выраженной гиперчувствительностью к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, а также с клинически важными активными инфекциями, например, активной формой туберкулеза, а также детский возраст до 18 лет. Рисанкизумаб может повышать риск инфекции. У пациентов с наличием хронических инфекций или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции перед назначением рисанкизумаба следует сопоставить риски и положительные эффекты его применения. Необходимо проинформировать пациентов о том, что при появлении признаков или симптомов клинически значимой инфекции им следует обратиться за медицинской помощью. Если у пациента развилась такая инфекция или отсутствует ответ на стандартную терапию этой инфекции, необходим тщательный мониторинг его состояния с отменой рисанкизумаба до разрешения инфекции [148]. В клинических исследованиях фазы 3 применения при псориазе из 72 участников с латентным туберкулезом, одновременно получавших рисанкизумаб и надлежащую профилактическую терапию туберкулеза, в ходе исследований, ни у одного не развивалась активная форма туберкулеза за время 61 недели последующего наблюдения на фоне лечения рисанкизумабом [148]. В клиническом исследовании на 31 пациенте с латентным туберкулезом не получавших профилактическое противотуберкулезное лечение во время исследования ни у одного пациента не развился активный туберкулез в течении 55 недель лечения рисанкизумабом [147]. Наиболее часто отмечавшимися нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей (13%). Большинство явлений были легкой или средней степени тяжести. Для оценки безопасности применения рисанкизумаба на протяжении 16 недель были объединены данные исследований с контролем плацебо и с контролем активным препаратом сравнения. Серьезные нежелательные явления возникли у 2,4% пациентов в группе рисанкизумаба, по сравнению с 4,0% в группе плацебо, 5,0% в группе устекинумаба [125].

Гуселькумаб тоже имеет похожие предупреждения и меры

предосторожности, т.к. может повышать риск развития инфекций [126]. В клинических исследованиях у 105 субъектов с латентным туберкулезом, которые одновременно получали гуселькумаб и соответствующую профилактическую терапию, не развилась активная форма туберкулеза в течение среднего периода наблюдения 43 недели. И перед терапией гуселькумабом следует рассмотреть возможность проведения вакцинации в полном объеме согласно действующим рекомендациям. Живые вакцины не следует вводить пациентам, принимающим гуселькумаб.

1.4. Фармакоэкономические аспекты псориаза обыкновенного

В работах различных авторов посвященных анализу затрат на лечение пациентов с псориазом обыкновенным и псориатическим артритом для достижения ожидаемого ответа на терапию, нередко наблюдаются существенные различия в выборе методики, что затрудняет обобщение результатов. Данные факты подтверждены в работах Ковтунова В.А. и Мишиной О.С., анализирующих опыт длительного применения антицитокиновой терапии при псориазе [149].

Профессор Бакулев А.Л., Младов В.В. для помощи своим врачам-коллегам в выборе оптимальной опции терапии для взрослых пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного провели сравнение таргетных лекарственных препаратов [14, 150, 151]. Их сетевой мета-анализ позволил провести попарную оценку сравнительной клинической эффективности и безопасности биологических и синтетических лекарственных препаратов. Но авторы подчеркивали, что не менее важной при выборе терапии должна являться экономическая составляющая. И целью их исследования было – на основе проведенных систематического поиска и сетевого мета-анализа определить значение NNT (number needed to treat- число больных, которых необходимо лечить) и соответствующее ему значение CpR (cost per responder- стоимость на одного пациента, давшего положительный ответ на лечение) по критериям PASI 75/90 после 12 недель и одного года терапии для каждого таргетного препарата:

адалимумаба, ампремиласта, иксекизумаба, гуселькумаба, инфликсимаба, нетакимаба, секукинумаба, тофацитиниба, устекинумаба, цетролизумаба пэгол, тофацитиниба и этанерцепта. Стоит отметить, что показатель NNT является показателем эффекта, который отражает число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одного дополнительного ожидаемого исхода, положительного или отрицательного, по сравнению с другим препаратом в рассматриваемый промежуток времени. А CrR характеризует затраты на достижение одного ответа на терапию в течение рассматриваемого периода времени и представляет собой результат умножения показателя эффекта на стоимость терапии анализируемым лекарственным препаратом у одного пациента. И проведенный авторами анализ значений NNT и CrR показал, что самой экономически эффективной опцией терапии пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного по критериям PASI 75/90 являлся нетакимаб, как в краткосрочном периоде-12 недель, так и в долгосрочном периоде- 52 недели [150].

В работе Рудаковой А.В. и Толкачевой Д.Г. нетакимаб характеризовался также более высокой клинико-экономической эффективностью по сравнению с адалимумабом, голимумабом, гуселькумабом, иксекизумабом, инфликсимабом, секукинумабом, устекинумабом, цетролизумабом пэголом, этанерцептом и таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, такими как ампремиласт и тофацитиниб, назначаемыми в РФ при псориатическом артрите. Включение нетакимаба в практику терапии псориатического артрита возможно будет способствовать снижению нагрузки на бюджет системы здравоохранения на 21,1% за 3 года. И даже при сохранении уровня бюджета системы здравоохранения на терапию, число пациентов, которых можно будет пролечить в течении 3 лет, увеличится на 26,7% [152].

Исследователи «ФГБНУ Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой», также изучали вопросы эффективности, безопасности и экономической целесообразности использования разных ГИБП у пациентов с диагнозом псориатический артрит. В частности, были представлены

данные об эффективности и безопасности, экономических преимуществах ингибитора интерлейкина 17А – секукинумаба, а также проанализировали затраты на одного пациента в первый год лечения ГИБП. Полученные ими результаты свидетельствовали о наименьших затратах на терапию секукинумабом в сравнение с ингибиторами фактора некроза опухоли и устекинумабом. Оценка затрат на три года лечения также подтвердила преимущества применения секукинумаба, а у преобладающего числа пациентов – 58% наблюдалось достижение ремиссии на фоне терапии генно-инженерными лекарственными препаратами [153].

В работе российских исследователей «Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации» Юрченко А.В., Таубэ А.А., Шубникова Е.В., Смирнов В.В., Раменская Г.В. изучался потенциал российского рынка лекарственных препаратов на основе моноклональных антител. Было показано, что эти препараты являются одними из наиболее дорогостоящих, высокотехнологичных, продаваемых. Также был рассмотрен потенциал и возможности на рынке новых биоаналогичных лекарственных препаратов [154].

В работе Соколова В.Д., Саблева Н.А., Младов В.В. и Толкачева Д. Г. был выполнен метаанализ, в котором применяемые при псориазе ГИБП, были ранжированы на основе значений площади поверхности под кумулятивной кривой распределения. Дополнительно был проведен анализ по классам ЛП. Было показано, что ингибитор ИЛ-23 рисанкизумаб, оказался одним из эффективных препаратов, таких как ингибиторы ИЛ-17 нетакимаб и иксекизумаб, а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб. По показателю PASI 75, т.е. очищению кожи на 75% по сравнению с первоначальным результатом, рисанкизумаб и иксекизумаб продемонстрировали статистически значимое превосходство по сравнению со всеми и-ФНОα (инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом), малыми молекулами (тофацитинибом, апремиластом) и ингибитором ИЛ-12/23 устекинумабом, в то время как нетакимаб и гуселькумаб обладали сопоставимой эффективностью с инфликсимабом и превосходили оставшиеся препараты [111,

131]. Все и-ФНО α имели сопоставимую эффективность. Было получено, что в случаях гуселькумаба, иксекизумаба, инфликсимаба, нетакимаба, рисанкизумаба и секукинумаба для достижения одного ответа по критерию PASI 75 необходимо пролечить не более 2 пациентов, по критерию PASI 90 – не более 3 (по верхней границе 95% доверительного интервала). Как и в большинстве опубликованных ранее исследований, нетакимаб характеризовался наименьшими затратами на достижение одного ответа на терапию как за период 12 недель, так и за 1 год терапии. По результатам обновленного сетевого метаанализа иИЛ-17 нетакимаб и иксекизумаб, а также иИЛ-23 гуселькумаб и рисанкизумаб продемонстрировали высокую эффективность по сравнению с другими таргетными препаратами для лечения вульгарного псориаза как по доле пациентов, достигших PASI 75, так и по другим исходам (PASI 90/100, PGA/IGA 0/1, DLQI) после 12 недель терапии [111]. При этом нетакимаб характеризовался наименьшей величиной CrP по критериям PASI 75/90 после 12 недель и 52 недель терапии [111]. При анализе лекарственных препаратов по классам, иИЛ-23 и иИЛ-17 продемонстрировали превосходство по эффективности над иИЛ-12/23, иФНО α и таргетными молекулами. При этом иИЛ-12/23 и иФНО α характеризовались сопоставимой эффективностью между собой. Полученные исследователями результаты согласуются с результатами существующих сетевых метаанализов сравнительной эффективности таргетных ЛП в терапии средней и тяжелой степени тяжести псориаза обыкновенного [57, 131, 132, 155]. Например, авторы кокрейновского обзора [57] показали, что иИЛ-17 иксекизумаб и секукинумаб, иИЛ-23 рисанкизумаб и гуселькумаб и и-ФНО α инфликсимаб значительно эффективнее по показателю PASI 90, чем устекинумаб и другие и-ФНО α адалимумаб, этанерцепт и цертолизумаб пэгол. По результатам исследования достижение чистой или почти чистой кожи (PASI 100) на фоне применения иксекизумаба было связано с самым высоким значением SUCRA, а иИЛ-23 рисанкизумаб немного уступал ему по этому показателю. Данный факт был подтвержден авторами сетевого метаанализа, проведенного Британской ассоциацией дерматологов [131]. Исследователи из Японии [132] продемонстрировали, что

иксекизумаб и рисанкизумаб давали самые высокие показатели ответа PASI 90 и PASI 100.

1.5. Перечень категорий граждан для льготного лекарственного обеспечения в рамках ОНЛС и РЛО

Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями) регулируют региональную льготу любого региона. Регион может вносить незначительные корректировки на своем уровне приказом Министерства Здравоохранения или Департаментом Здравоохранения региона. ПП №890 определяет группы населения и категории заболеваний при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются бесплатно вне зависимости от группы инвалидности и того, какая это группа, и по какому заболеванию (основному или сопутствующему) [156].

Таким образом, наличие у пациента региональной льготы по любому из перечисленных в ПП №890 заболеваний позволяет получать терапию бесплатно. Псориаз обыкновенный относится к системным хроническим тяжелым заболеваниям кожи, но получить инвалидность по данному заболеванию крайне сложно, так как ее необходимо подтверждать каждый календарный год на медико-социальной экспертизе (МСЭ), а псориатические высыпания чаще всего имеют сезонный характер обострений и купируются в какой-либо степени на системной терапии.

На региональном уровне нет ни одного нормативно-правового акта, который бы говорил о том, какие коды заболеваний по МКБ-10 относятся к системным и хроническим заболеваниям кожи, разъяснения отсутствуют. Субъекты Российской Федерации могут принять на своем уровне такие поправки в федеральные законы или приказы. Согласно таким внутренним приказам области могут закупать ЛП для лечения псориаза пациентам без инвалидности за

бюджет Региональной льготы по группе заболеваний, и подобными документами регионы могут регламентировать, что они относят к системным хроническим заболеваниям кожи (формулярные списки регионов, разъяснительные письма) [156, 157].

В 2023 году вступили в силу изменения в отдельные клинико-статистические группы, в том числе и в группу «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов», модели КСГ были размещены на сайте ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. Вместо существовавших трех уровней в 2022 году, модель КСГ 2023 года предложила разгруппировать все МНН по 20 уровням.

Также важно отметить, что для некоторых учреждений сохранилась возможность использования источника высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) в рамках инициации терапии. Приложение № 10 ТПГГ (территориальной программы государственных гарантий) дает информацию по наличию источников финансирования. ВМП 1 и ВМП 2 в каждом конкретном учреждении региона и указывает долю заработной платы в процентах. Согласно тарифному соглашению, медицинские организации, имеющие уровень оказания медицинской помощи «3», могут оказывать медицинскую помощь по ВМП (приложение 1-4 Тарифного соглашения любого субъекта РФ). К третьему уровню оказания медицинской помощи относятся медицинские организации или структурные подразделения, оказывающие населению высокотехнологичную медицинскую помощь. Ко второму уровню отнесены организации, оказывающие первичную медико-санитарную, скорую медицинскую помощь и другие. Организации второго уровня имеют возможность работать по клинико-статистическим группам (КСГ), тарифы которых можно увидеть в приложении №9 к ТПГГ [158]. В связи с этими изменениями в 2023 году выросла доля межрегиональных расчетов между субъектами, так как основное бремя инициации и затрат, связанных с ней, стала покрываться в федеральных центрах, которые в большинстве своем имеют лицензию на работу по ВМП.

Таким образом, актуальность проблемы фармакотерапии псориаза

обыкновенного обусловлена необходимостью постоянного совершенствования подходов к рациональному применению лекарственных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями, рекомендациями ВОЗ. Рациональная фармакотерапия оказывает существенное влияние не только на качество жизни пациента, но и на стоимость лечения, включая затраты со стороны как пациента, так и государства [37]. Среди современных генно-инженерных лекарственных препаратов, действующих на различные мишени псориаза, продолжается поиск убедительных данных, подтверждающих эффективность применения различных классов системных препаратов у больных псориазом обыкновенным. В таких условиях все большее значение приобретают экономические аспекты рационального использования ресурсов здравоохранения, а фармакоэкономические параметры являются определяющими при выборе тактики лечения больных [159, 160]. Зачастую использование самых доступных, но малоэффективных лекарственных средств вызывает реальный рост дальнейших затрат на лечение больных [161, 162], а также отодвигает назначение более эффективных, пусть и более затратных препаратов.

В связи с этим, изучение клинико-экономических аспектов терапии псориаза является важнейшим составляющим звеном при оказании качественной медицинской помощи пациентам с таким заболеванием, и приобретает все больший интерес в современном медицинском сообществе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена в четыре этапа:

На первом этапе работы для оценки общей клинической характеристики больных псориазом обыкновенным (бляшечным, вульгарным) средней и тяжелой степени тяжести, выявления возможных факторов, приводящих к обострению заболевания, оценки характера и эффективности терапии этих пациентов, а также, для формирования выборки пациентов, для проведения следующего этапа исследования было выполнено *ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование*.

На втором этапе работы было выполнено *одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование*. Оно проводилось в сформированной по результатам первого этапа исследования выборки пациентов. Изучалась их субъективная оценка относительно особенностей терапии псориаза и связанного со здоровьем качества жизни с последующим определением влияния характера терапии на эти показатели.

На третьем этапе проводился *анализ лекарственного обеспечения* пациентов с обычным (бляшечным) псориазом в рамках территориальных программ и различных источников финансирования.

На четвертом этапе работы выполнялось *клинико-экономическое исследование*. Для его реализации применялись несколько видов анализа: анализ «затраты – эффективность»; *ABC/VEN- анализ*; *анализ влияния на бюджет* и *анализ упущенных возможностей*

2.2. Методика проведения ретроспективного описательного фармакоэпидемиологического исследования.

Для его реализации проводился анализ первичной медицинской документации (историй болезни и амбулаторных карт) пациентов. Для упрощения систематизации данных была разработана специальная форма, в которую вносились обезличенные сведения пациентов, такие, как пол, возраст, степень

тяжести псориаза, его осложнения, их возможные причины, а также проводимая терапия. Фиксировались все этапы лечения. Кроме того, вносились данные о сопутствующих заболеваниях и их терапии. В работе изучалась документация пациентов, проходивших лечение в 2022-2023 году, таким образом, период наблюдения составил 24 месяца.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 75 лет;
- наличие установленного (документированного) диагноза по МКБ-10 L40.0 – псориаз обыкновенный (вульгарный, бляшечный);
- установленная (документированная) средняя (10-19) и тяжелая (>20) по индексу распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) (приложение А);
- наличие данных о характере и эффективности применяемой системной терапии псориаза в зависимости от степени тяжести.

Критерии невключения:

- возраст пациентов <18 лет и >75 лет;
- беременность;
- больные с легкой степенью тяжести псориаза по индексу PASI (<10);
- пациенты, получающие для терапии псориаза только местные препараты;
- наличие у пациентов тяжелых сопутствующих заболеваний и состояний (хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса, стенокардии III-IV функционального класса, хронической болезни почек 4-5 стадии);
- отсутствие у врачей-дерматологов документированной информации о посещениях и состоянии пациента в течение последних двух лет.

Анализ данных медицинской документации проводился в изучаемой популяции *в целом*. Кроме того, для последующей ретроспективной оценки возможных факторов, влияющих на характер назначаемой терапии, на основе полученных результатов были сформированы *две группы* данных пациентов. В

первой группе анализировались данные пациентов, получавших лечение препаратом из группы цитостатических антиметаболитов – метотрексатом, *во второй* – генно-инженерными биологическими препаратами и селективными иммунодепрессантами.

Исследование проводилось на базах лечебных учреждений как федерального, так и регионального уровня:

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий - центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны РФ;
- ГБУЗ МО «Можайская центральная районная больница»;
- ГАУЗ МО «Подольский кожно-венерологический диспансер»;
- ГАУЗ МО «Одинцовский кожно-венерологический диспансер»;
- ГБУЗ МО «Наро-Фоминская районная больница»;
- ГБУЗ МО «Видновская районная клиническая больница»;
- ГБУЗ Ярославской области «Областной кожно-венерологический диспансер»;
- ГБУЗ «Костромской центр специализированных видов медицинской помощи».

Данные лечебные учреждения были выбраны в соответствии с возможностью оказания профильной медицинской помощи больным псориазом обыкновенным (вульгарным, бляшечным).

Для второго этапа работы была сформирована выборка пациентов с целью последующего изучения клинических особенностей псориаза, его фармакотерапии, психоэмоциональных характеристик и качества жизни пациентов. Формирование этой выборки осуществлялось в тех лечебных учреждениях, в которых на момент исследования проходили лечение наибольшее количество пациентов с диагнозом псориаз обыкновенный (вульгарный, бляшечный):

- ГБУЗ МО «Наро-Фоминская районная больница»;
- ГБУЗ МО «Видновская районная клиническая больница»;

- ГБУЗ «Костромской центр специализированных видов медицинской помощи»;
- ГБУЗ Ярославской области «Областной кожно-венерологический диспансер».

На этом и последующем этапах работы степени тяжести оценивали по индексу PASI.

Индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI). Расчет индекса PASI представляет собой композитную оценку таких клинических признаков, как эритема, инфильтрация, шелушение и площадь псориатических бляшек. Индекс PASI представлен целым числом от 0 (отсутствие болезни) до 72 (самое тяжелое течение) и отражает площадь поражения с учетом интенсивности. Методика расчета подробно представлена в приложении А.

2.3. Методика проведения одномоментного описательного фармакоэпидемиологического исследования.

Данное исследование заключалось в сборе общеклинических данных о пациентах (пол, возраст, длительность болезни и степень тяжести псориаза, его осложнениях, их возможных причинах, а также назначенной терапии), проведении оценки течения заболевания по шкале PASI (приложение А), в определении уровня тревоги и депрессии, а также в определении дерматологического индекса качества жизни посредством анкетирования с помощью валидированных опросников, описание которых представлено ниже.

Осмотр пациентов, оценка текущей степени тяжести заболевания, заполнение опросников осуществлялась врачами соответствующих ЛПУ при личной беседе с пациентами (респондентами) во время плановых амбулаторных визитов по поводу коррекции терапии. Отмечались общие сведения (возраст, пол, рост, вес), получаемая терапия, уровень самочувствия, готовность к сотрудничеству с врачом в титрации доз и смене тактики лечения, определялся уровень тревоги и депрессии, оценивалось связанное со здоровьем качество жизни пациентов. Также учитывались осложнения артропатического характера.

Для оценки возможных факторов, влияющих на характер назначаемой терапии, на основе полученных результатов были сформированы две группы пациентов. В *первой группе* анализировались данные пациентов, получавших лечение препаратом из группы цитостатических антиметаболитов – метотрексатом, *во второй* – генно-инженерными препаратами и селективными иммунодепрессантами, т.е. логика разделения на эти группы соответствовала таковой, что и на первом этапе работы.

Наблюдение осуществлялось в течение августа-ноября 2023 года.

При анкетировании использовались опросники:

1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) (приложение Б).

В соответствии с результатами тестирования по опроснику HADS, участники были разделены на четыре категории в зависимости от количества полученных баллов:

- 0-7 – диагностически незначимая тревога, отсутствие депрессии;
- 8-11 – пограничные расстройства;
- 11-16 – клинически значимая тревога/депрессия;
- более 16 – тревожные/депрессивные расстройства

2. Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index – DLQI) (приложение В).

Данный опросник использовался для оценки степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни пациента. Пациенту предлагалось ответить на ряд вопросов, касающихся его самочувствия и различных сфер жизни:

- симптомы и субъективные ощущения (зуд, болезненность, жжение);
- повседневная деятельность (работа, учёба, домашние дела, хобби);
- отдых (занятия спортом, развлечения);
- одежда (выбор одежды, необходимость маскировать поражения);
- социальные контакты (взаимодействие с другими людьми, стеснение, избегание);

- личные отношения (интимная жизнь, отношения с близкими);
- лечение (эффективность лечения, побочные эффекты).

На каждый вопрос пациент должен был дать один из предложенных ответов. Индекс рассчитывался путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат варьировался от 0 до 30 баллов. Чем ближе был показатель к максимальной отметке, тем более негативно заболевание сказывалось на качестве жизни пациента.

На третьем этапе проводился анализ лекарственного обеспечения пациентов с обычным (бляшечным) псориазом в рамках территориальных программ и различных источников финансирования.

В соответствии со статьей 82 ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» выделяется 4 основных источника финансирования лекарственного обеспечения: средства организаций и граждан, федеральная льгота (ОНЛС), региональная льгота (РЛО), средства обязательного медицинского страхования (ОМС). В базовую программу ОМС с 2014 года также включена высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП).

Так как Федеральная программа государственных гарантий является основой для региональных тарифных соглашений, клинико-статистические группы для Федеральных медицинских центров принимается согласно федеральным клиническим рекомендациям «Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС», из нее были заимствованы коэффициенты затратоемкости, уровни, доля заработной платы, коды услуг для каждого конкретного законченного случая.

Из территориальных программ государственных гарантий (ТПГГ) были взяты данные для расчёта стоимости единицы объема медицинской помощи, т.е. законченного случая. Уровни стационаров определялись с помощью приложений к территориальной программе государственных гарантий.

2.4. Методика проведения анализа лекарственного обеспечения пациентов с псориазом обыкновенным (бляшечным) в рамках

территориальных программ и различных источников финансирования.

Изучались экономические интересы различных уровней и организационных структур в сфере здравоохранения, а также отдельного человека. В расчеты были включены прямые медицинские затраты, включая расходы на лекарственные средства, а также определялись затраты на каждый законченный случай лечения заболевания. Сведения о стоимости лекарственных препаратов были получены по данным государственного реестра предельных отпускных цен на лекарства из перечня ЖНВЛП за 2023-2025 года. Данные о величине тарифов на законченные случаи лечения заболеваний для медицинских были рассчитаны, исходя из действующих в регионах тарифных соглашений на 2023-2025 года.

Отдельно изучалось обеспечение пациентов, относящиеся к категориям граждан, имеющих право на льготное получение лекарственных препаратов. Также оценивалось влияние изменений в федеральной территориальной программе государственных гарантий на доступность и качество лекарственного обеспечения данной группы пациентов.

2.5. Методика проведения клинико-экономического исследования.

Для его реализации применялись несколько видов анализа:

Анализ «затраты – эффективность» (cost effectiveness analysis – CEA).

Данный анализ выполнялся для сравнительной оценки результатов и затрат при различных медицинских вмешательствах, эффективность которых может отличаться, а результаты измеряются в одних и тех же единицах. Расчет выполнялся по формуле (1).

$$CEA = C / Ef, (1a),$$

где CEA – затраты на медицинское вмешательства на единицу эффективности;

C – затраты;

Ef – эффективность лечения.

Когда речь шла конкретно о числовом соотношении затрат и эффекта, затраты, приходящиеся на единицу эффективности производились по формуле (cost effectiveness ratio – CER):

$CER = C/Ef$, (1b),

где CER – соотношение «затраты(стоимость)/эффективность»

В качестве затрат использовались данные, полученные по результатам предыдущих этапов работы, а именно:

- прямые медицинские и немедицинские затраты, включая расходы на лекарственные средства, руб.;
- затраты на 1 законченный случай в круглосуточном стационаре, руб./случай;
- затраты на поддерживающую терапию 1 пациента в круглосуточном стационаре, руб./год;
- затраты на 1 законченный случай, в дневном стационаре руб./случай;
- затраты на поддерживающую терапию 1 пациента в дневном стационаре, руб./год;

При расчете затрат, учитывались различные источники финансирования, отмеченные при описании предыдущего этапа работы.

В качестве эффективности терапии использовались:

- показатель PASI и его динамика, рассчитанная с учетом продолжительности курсов терапии в круглосуточном стационаре в первый и во второй год лечения соответственно, поскольку курсы терапии имеют отличия из-за нагрузочной дозы. Показатели рассчитывались отдельно среди пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести псориаза обыкновенного (бляшечного, вульгарного).
- показатель PASI и его динамика у пациентов, проходивших лечение в дневном стационаре. Показатели рассчитывались отдельно среди пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести псориаза обыкновенного (бляшечного, вульгарного).

При проведении анализа «затраты–эффективность» использовались показатели эффективности различных терапевтических вмешательств. Данные о препаратах и схемах их назначения будут представлены ниже.

ABC/VEN- анализ выполнялся для оценки качества фармакотерапии и лекарственного обеспечения лечебных учреждений, выявления приоритетных групп лекарственных препаратов, использование которых может обеспечить

наибольший клинико-экономический эффект.

Деление на группы (ABC):

А – 10-20% наименований препаратов, на которые расходуется 70-80% бюджета на лекарственные средства.

В – 10-20% наименований препаратов, на которые расходуется 15-20% бюджета на лекарственные средства.

С – 60 -80% наименований препаратов, на которые расходуется не более 5-10% бюджета на лекарственные средства.

Учитывались:

- Международные непатентованные и торговые наименования препаратов по каждой из позиций.
- Количество израсходованных препаратов (в упаковках).
- Общая стоимость препаратов, руб.

Деление на категории препаратов (VEN):

VEN- анализ позволяет определить приоритетные лекарственные препараты в соответствие с международной практикой их деления на жизненно важные (Vital или V), необходимые (Essential или E) и второстепенные (Non-essential или N).

Существуют два подхода к проведению VEN-анализа – экспертный (на основании принципов доказательной медицины) и формализованный (на основании соответствия нормативным документам – утвержденным перечням и клиническим рекомендациям). VEN-классификация (шифр) не является статичной и подлежит периодическому пересмотру в соответствии с экспертным мнением или перечнем лекарственных средств (формуляром). В работе использовался формализованный подход.

Анализ влияния на бюджет и анализ упущенных возможностей

Для расчета экономической составляющей применения лекарственных препаратов был проведен анализ влияния на бюджет, рассчитываемый по формуле (2):

$$S = \sum \text{Cost} + \sum \text{Econ}, \quad (2)$$

где:

S – суммарный экономический эффект используемой терапии;

$Cost$ – суммарные затраты на терапию,

E_{con} – суммарная экономия на технологии здравоохранения.

Для расчета упущенных возможностей было принято решение использовать модель на 100 пациентов. Формула, по которой производился последующий расчет (3):

$MA = \Delta S / Cost_{min}$, (3) где:

MA – упущенная возможность;

ΔS – разница стоимости лечения;

$Cost_{min}$ – стоимость терапии на ЛП с наименьшими затратами.

2.6. Методы статистического анализа

Все вычисления производились на персональном компьютере с помощью программы SPSS. В таблицах данные представлены в формате $M \pm m$. Однородность совокупности (распределение признака в группе) проводилось посредством сравнения моды, медианы и среднего арифметического и доказывалась через коэффициент асимметрии. Асимметрия считалась незначительной, если коэффициент асимметрии был менее 0,25; если коэффициент асимметрии был выше 0,5, то асимметрия считалась значительной. При незначительной асимметрии и распределении близком к нормальному, использовался t-тест Стьюдента. Для сравнения двух независимых групп при распределении, отличном от нормального, применялся непараметрический тест Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки случайности расхождений между частотами, для анализа взаимосвязи между качественными признаками применялся критерий хи-квадрат. При множественных статистических проверках вводилась коррекция по методу Бонферрони.

ГЛАВА 3. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО

3.1. Клиническая характеристика больных псориазом обыкновенным

Для оценки общей клинической характеристики больных обыкновенным (бляшечным) псориазом средней и тяжелой степенью тяжести, выявления возможных факторов, приводящих к обострению болезни, оценки характера и эффективности терапии этих пациентов было выполнено ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование.

Проанализировано 336 источников первичной медицинской документации (историй болезни и амбулаторных карт) пациентов, которые соответствовали критериям включения в исследование. В изученной выборке были описаны данные 190 мужчин (средний возраст $49,49 \pm 12,85$) и 146 женщин (средний возраст $46,02 \pm 10,16$).

В соответствии с дизайном исследования, эти данные были разделены на две группы, отражающие характер назначенной терапии. В первой группе анализировались данные пациентов, получавших лечение препаратом из группы цитостатических антиметаболитов – метотрексатом, во второй – генно-инженерными биологическими препаратами и селективными иммунодепрессантами. Сравнительная популяционная характеристика групп пациентов представлена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1. Сравнительная популяционная характеристика групп пациентов

Группа	Степень тяжести заболевания	Пол	Кол-во наблюдений, n (%)	Средний возраст, лет, $M \pm m$
группа I, n=170	Средняя, n=12	м	1(0,6%) **	$67,00 \pm 0,00^*$
		ж	11(6,5%) **	$45,70 \pm 17,65$
	Тяжелая, n=158	м	100 (58,8%) *	$55,71 \pm 12,46^{**}$
		ж	58 (34,1%) *	$49,10 \pm 10,80^*$
группа II, n=166	Средняя, n=15	м	11(6,6%) **	$44,36 \pm 9,25^*$
		ж	4(2,4%) **	$43,50 \pm 6,14$
	Тяжелая, n=151	м	78 (47,0%) *	$41,87 \pm 8,73^{**}$
		ж	73 (44,0%) *	$43,70 \pm 7,73^*$

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ при сравнении соответствующих показателей между группами I и II.

Разница среднего возраста всех пациентов в группе I ($52,99 \pm 12,73$ лет) и в группе II ($42,90 \pm 8,27$ лет) была статистически значимой ($p < 0,001$). Средний возраст мужчин и женщин со средней степенью тяжести псориаза в группе I составил $49,25 \pm 17,99$ лет, в группе II - $44,13 \pm 8,33$. Статистически значимых различий этого показателя между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Средний возраст мужчин и женщин с тяжелой степенью тяжести псориаза в группе I составил $53,27 \pm 10,80$ лет, в группе II - $42,78 \pm 7,73$. Сравнение выявило статистически значимые различия ($p < 0,001$). При межгрупповом сравнении среднего возраста мужчин в группе I ($55,93 \pm 12,44$ лет) и группе II ($42,18 \pm 8,78$ лет) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Показатели среднего возраста женщин в группе I ($48,57 \pm 11,94$ лет) и в группе II ($43,73 \pm 7,62$ лет) также были статистически значимым ($p < 0,05$). Сравнительный межгрупповой анализ распределения возрастных характеристик представлен на рисунке 3.1.1.

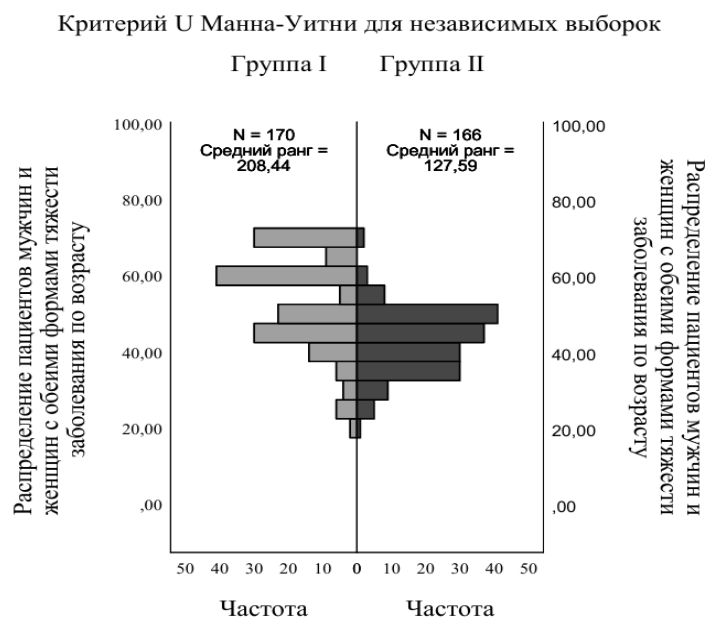


Рисунок 3.1.1. Возрастная характеристика пациентов из I и II групп.

Наличие инвалидности и отягощенного семейного анамнеза представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2. Наличие инвалидности и отягощенного семейного анамнеза.

Характеристики	I группа		II группа	
Степень тяжести псориаза	Средняя	Тяжелая	Средняя	Тяжелая

Наличие инвалидности, n (%)	n=4 (2,4%)	n=18 (10,6%)	n=1 (0,6%)	n=23 (13,9%)
	n=22 (13%)		n=24 (14,5%)	
Отягощенный семейный анамнез, n (%):	n=3 (1,8%)	n=22 (12,9%)	n=2 (1,2%)	n=24 (14,5%)
	n=25 (14,7%)		n=26 (15,7%)	

Межгрупповое сравнение продолжительности заболевания у больных со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза выявило статистически значимые различия ($p<0,001$). Сравнение общего показателя длительности заболевания у пациентов в I и II группах также выявило статистически значимые различия ($p<0,001$), что отражено в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3. Данные о длительности заболевания в сравниваемых группах.

Характеристика	I группа		II группа	
Степень тяжести псориаза	Средняя	Тяжелая	Средняя	Тяжелая
Длительность заболевания, лет M±m	23,00±10,66*	24,02±12,18**	14,20±9,23*	13,15±7,54**
	23,95±12,06**		13,25±7,68**	

Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,001$ при сравнении показателей групп I и II.

Частотный характер распределения пациентов с различной степенью тяжести по продолжительности заболевания в I и II группах представлен на рисунках 3.1.2 и 3.1.3.

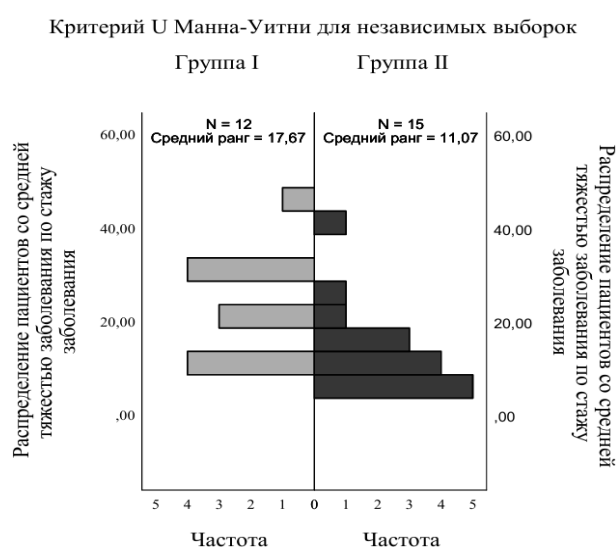


Рисунок 3.1.2. Распределение пациентов со средней степенью тяжести псориаза из I и II групп по продолжительности заболевания.

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок

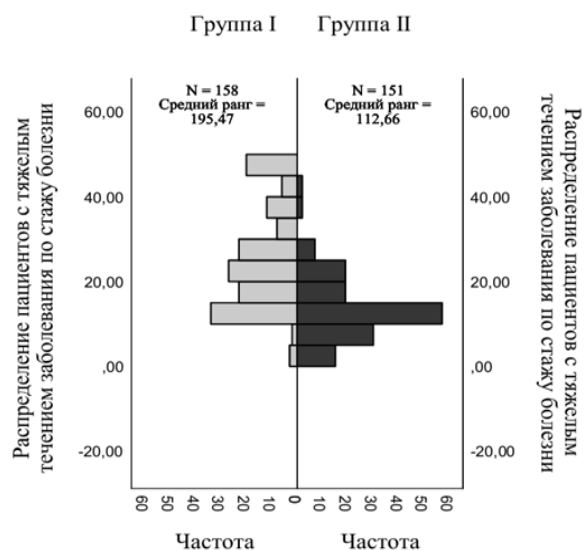


Рисунок 3.1.3. Распределение пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза из I и II групп по продолжительности заболевания.

В изучаемых группах преобладали пациенты с тяжелой степенью тяжести псориаза. Степень тяжести по PASI представлена в таблице 3.1.4. Показано, что межгрупповое сравнение среднего значения этого показателя, а также его межгрупповое сравнение у пациентов с тяжелой степенью псориаза выявило статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 3.1.4. Показатель индекса распространенности и тяжести псориаза у пациентов в сравниваемых группах.

Характеристика	I группа		II группа	
Степень тяжести псориаза	Средняя PASI=10-19	Тяжелая PASI =20-72	Средняя PASI=10-19	Тяжелая PASI =20-72
Кол-во наблюдений, n	12	158	15	151
Исходное значение PASI, M±m	15,58±3,26	41,31±14,41**	16,47±1,77	31,76±8,99**
	39,49±15,41**		30,38±9,65**	

Примечание: ** - $p < 0,001$ при сравнении показателей групп I и II.

Осложнения псориаза, которые были отмечены в изучаемой документации, представлены в таблице 3.1.5.

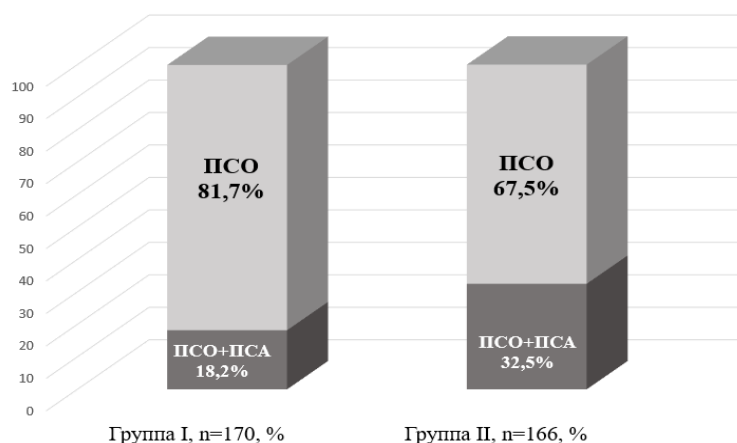
Таблица 3.1.5. Нозологическая характеристика обследованных больных.

Осложнения по основному диагнозу	I группа, n (%)	II группа, n (%)	Хи-квадрат Пирсона	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)

Псориаз не осложненный	139(81,7%) *	112(67,5%) *	9,082	0,003
Осложнения основного диагноза:				
псориатический артрит	31 (18,2%)*	54 (32,5%)*	9,082	0,003
полиартрит	27 (15,8%)*	50 (30,1%)*	8,922	0,003
спондилоартрит	0 (0%)**	22 (13,2%)**	24,109	<0,001
дактилит	2 (1,1%)	7 (4,2%)	2,978	0,084
энтезиты	7 (4,1%)*	20 (12,0%)*	7,148	0,008
псориатическая ониходистрофия	4 (2,3%)**	23 (13,9%)**	15,037	<0,001
остеохондроз пояснично-крестцового отдела	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0,000	0,987
коксит	1 (0,6%)	6 (3,6%)	3,771	0,052
двусторонний сакроилеит	1 (0,6%)	5 (3%)	2,813	0,093

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ при сравнении показателей групп I и II.

Частота всех осложнений псориаза была статистически значимо выше ($p < 0,05$) во второй группе. Кроме того, во второй группе доля осложнений артропатического характера также была больше: 32,5% случаев против 18,2% в первой группе ($p < 0,05$) (рисунок 3.1.4)



ПСО – псориаз; ПСА – псориатический артрит

Рисунок 3.1.4. Соотношение пациентов с псориатическим артритом и без него в группах I и II.

В качестве сопутствующих диагнозов у пациентов I группы по сравнению со II группой встречались чаще: артериальная гипертензия (в 2,5 раза), гиперхолестеринемия (в 2,5 раза), сахарный диабет 2 типа (в 4 раза), неалкогольная жировая болезнь печени (в 3,5 раза), хронический гастродуоденит

(в 4 раза) и дисфункция сфинктера Одди (в 3,5 раза). Эти различия носили статистически значимый характер ($p < 0,05$).

В изучаемой выборке (т.е. в группах I и II в совокупности) анализировались факторы, способствующие развитию псориаза, которые фиксировались в медицинской документации со слов пациентов в соответствии с их субъективным мнением. Они представлены на рисунке 3.1.5.



Рисунок 3.1.5. Факторы, способствующие обострению псориаза.

В работе было проведено изучение фармакотерапии больных псориазом обыкновенным. Для этого фиксировались врачебные назначения из медицинской документации. Их частотный анализ показал, что чаще всего (в 85% случаев) назначалась дезинтоксикационная терапия, в 56% случаев использовались витаминные комплексы, в 54,5% случаев были использованы системные кортикостероиды, в 38,7% случаев использовались антигистаминные препараты для уменьшения зуда и воспаления. Реже – в 11,9% случаев назначались гепатопротекторы и препараты для поддержания баланса внутренних систем. Такие препараты помогают снизить воспаление, нормализовать иммунный ответ и восстановить функции кожи.

Дополнительно частотный анализ показал, что 27-30 % пациентов принимали омепразол для нивелирования гастропатий, вызванных системными стероидными (для лечения псориаза) и нестероидными противовоспалительными препаратами, применяемыми для купирования болевых симптомов при артропатиях (рисунок 3.1.6). Все 100% пациентов получали комбинированную терапию.

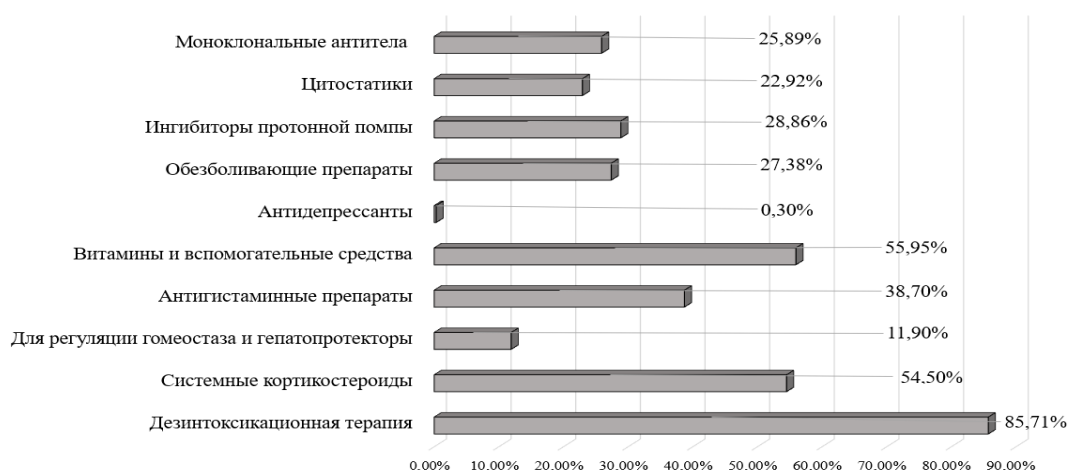
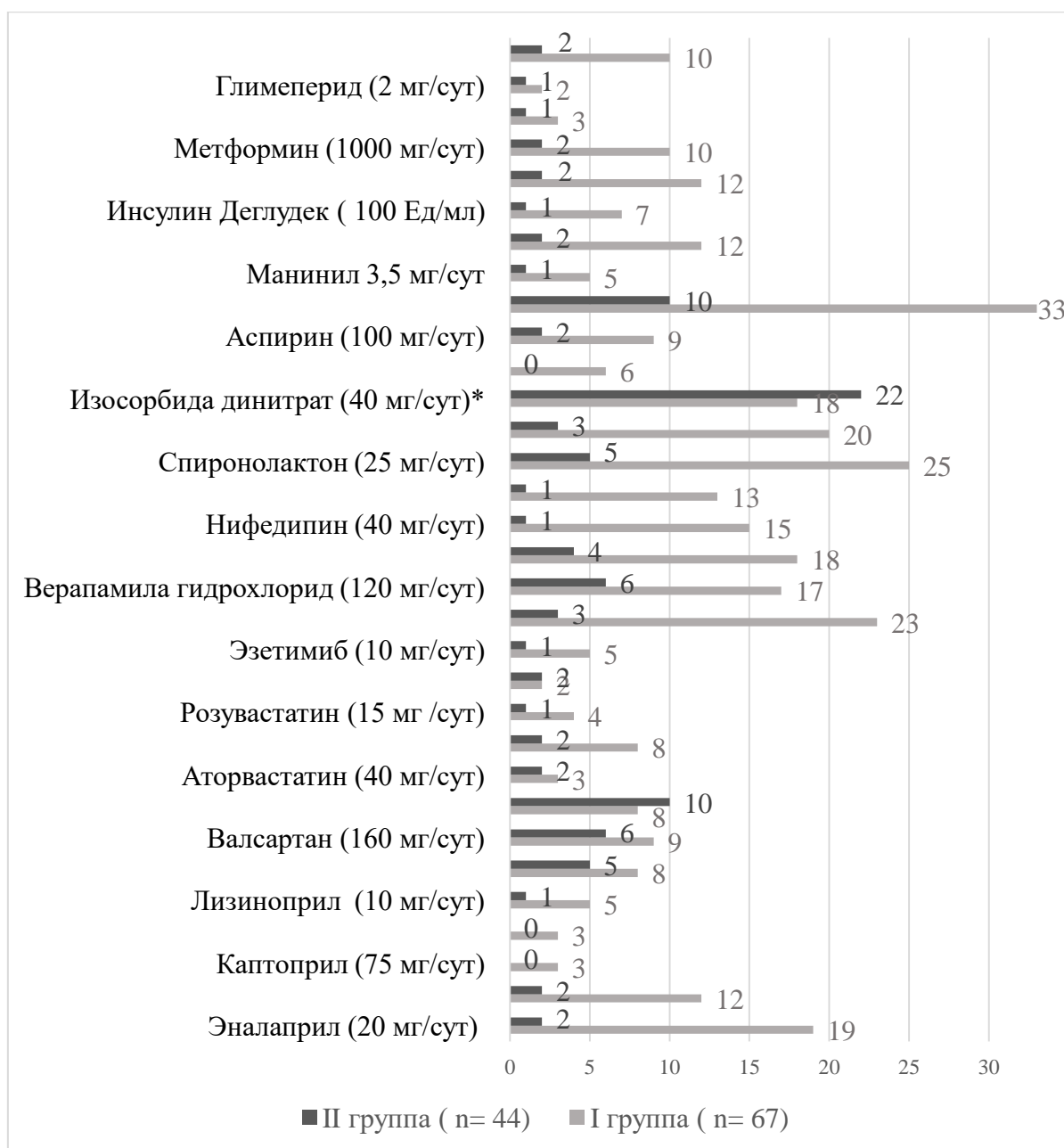


Рисунок 3.1.6. Частотный анализ применения лекарственных препаратов.

Пациенты I группы получали метотрексат в таблетированной форме или в виде инъекций, с последующей титрацией дозы и постепенным ее увеличением, в случае недостижения эффекта очищения кожи и сохранении зуда. Некоторых пациентов переводили на терапию генно-инженерными лекарственными препаратами или селективными иммунодепрессантами. Перевод в ряде случаев был обусловлен наличием артропатических псориатических осложнений у части пациентов.

Все пациенты получали дополнительное лечение, связанное с сопутствующими заболеваниями: повышенным артериальным давлением, атеросклерозом коронарных артерий, сахарным диабетом и другими. Не было выявлено значимых различий в назначении дополнительной терапии, за исключением применения телмисартана, бисопролола и изосорбида динитрата ($p < 0,05$) (рисунок 3.1.7).



Примечание: * $p < 0,05$ при сравнение группы I и II.

Рисунок 3.1.7. Фармакотерапия сопутствующих заболеваний у пациентов с псориазом.

3.2. Анализ факторов, влияющих на выбор врачами-

дерматовенерологами терапии для пациентов с псориазом обыкновенным

Для определения факторов, которые оказывают влияние на выбор специалистами между препаратами метотрексата и генно-инженерными лекарственными препаратами, мы провели многофакторный анализ. Выбор между терапией препаратами метотрексата или генно-инженерными лекарственными препаратами при назначении инъекционной терапии зависел от частоты осложнений основного диагноза псориаза обыкновенного псориазическими

заболеваниями, так как мы получили статистически значимые различия между частотами встречаемости признака ($p < 0,001$). Для определения связи характеристик рассчитан коэффициент сопряженности. Получили отрицательную слабую корреляцию ($r = -0,307$, $p < 0,001$), которая свидетельствует о том, что чем чаще встречались осложнения основного диагноза артропатическими изменениями, тем реже назначалась системная терапия препаратами метотрексата (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1. Анализ факторов, влияющих на выбор врачами-дерматовенерологами терапии для пациентов с псориазом обыкновенным.

Влияющий критерий		Группа		Всего	Хи-квадрат Пирсона		Коэффициент корреляции Спирмена
		I	II		Значение	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	
Осложнения артропатического характера	Нет	139	88	336	31,681	< 0,001	$r = -0,307^{**}$ ($p < 0,001$)
	Есть	31	78				
Артериальная гипертензия	Нет	105	140	336	21,670	< 0,001	$r = -0,254^{**}$ ($p < 0,001$)
	Есть	65	26				
Гиперхолестеринемия	Нет	153	159	336	4,235	0,040	$r = -0,112^*$ ($p < 0,05$)
	Есть	17	7				
СД 2 типа	Нет	138	158	336	15,706	< 0,001	$r = -0,216^{**}$ ($p < 0,001$)
	Есть	32	8				
Степень поражения кожи	Средняя	12	15	336	166,620	< 0,001	$r = -0,332^{**}$ ($p < 0,001$)
	Тяжелая	158	151				

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, r – коэффициент корреляции

Наличие сопутствующего диагноза – артериальной гипертензии статистически различалось и влияло на выбор системной терапии. Достоверно чаще у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией были назначены препараты метотрексата ($p < 0,001$). При поиске связи между выбранной терапией и наличием артериальной гипертензии, выявлена отрицательная связь очень слабой силы ($r = -0,254$, $p < 0,001$). Пациентам с сопутствующим диагнозом-артериальная гипертензия, достоверно чаще назначались препараты метотрексата, что мы так же связываем с возрастными особенностями подгрупп.

Наличие сопутствующего диагноза – гиперхолестеринемии также влияло на выбор терапии, таким пациентам достоверно чаще назначались препараты метотрексата, между частотами встречаемости признака были найдены статистически значимые различия ($p < 0,05$) и отрицательная корреляционная связь очень слабой силы ($r = -0,112$, $p < 0,05$).

Наличие сопутствующего диагноза- сахарного диабета 2 типа статистически различалось и влияло на выбор системной терапии. Достоверно чаще у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа были назначены препараты метотрексата ($p < 0,001$). При поиске связи между выбранной терапией и сахарным диабетом, выявлена отрицательная связь очень слабой силы ($r = -0,216$, $p < 0,001$). Пациентам с сопутствующим СД 2 типа, достоверно чаще назначались препараты метотрексата, что мы так же связываем с возрастными особенностями подгрупп.

При анализе в подгруппах инвалидизации пациентов, взаимосвязи с выбором системной терапии врачами не были выявлены ($p > 0,05$).

Выбор между метотрексатом или генно-инженерными лекарственными препаратами при назначении системной терапии зависел от степени поражения кожи, так как мы получили статистически значимые различия между частотами встречаемости индекса поражения кожи и назначенной системной терапией ($p < 0,001$). Для определения связи характеристик мы высчитали коэффициент сопряженности. И получили отрицательную слабую корреляцию ($r = -0,332$, $p < 0,001$), которая говорит нам о том, что чем большее поражение кожи имели пациенты по дерматологическому индексу PASI, тем реже назначалась системная терапия препаратами метотрексата. Среднее значение индекса PASI в группе пациентов II, которым были назначены генно-инженерные лекарственные препараты, составило $30,38 \pm 9,65$, в то время как в группе I, которым была назначена системная терапия препаратами метотрексата, среднее значение изначального индекса поражения кожи составило $39,49 \pm 15,41$. Данный факт подтверждает соблюдение врачами дерматовенерологами клинических рекомендаций по ведению больных с псориазом обыкновенным, когда старт системной терапии происходит с метотрексата, как препарата первой линии, но

также это свидетельствует о том, что генно-инженерная терапия назначалась пациентам с тяжелой формой псориаза при не эффективности предыдущей терапии, в том числе и препаратами метотрексата.

Таким образом, сравнительный анализ пациентов с псориазом выявил сходство по среднему возрасту у пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного у мужчин и женщин с псориазом обыкновенным, по отягощенности семейного анамнеза, высокому дерматологическому индексу распространенности и тяжести псориаза, а также псориатическим артропатиям: сакроилеиту, кокситу.

Различия между анализируемыми подгруппами были выявлены по полу, возрасту, длительности заболевания, уровню индекса PASI у пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести псориаза обыкновенного, наличию осложнений основного диагноза псориатическим артритом, спондилоартритом, гиперхолестеринемией, гипертонией. В ходе исследования была изучена клиническая характеристика больных псориазом обыкновенным, были проанализированы типичные методы лечения псориаза обыкновенного, выявлены факторы, которые могут спровоцировать обострение заболевания.

Группы пациентов, получающих терапию препаратами метотрексата и генно-инженерными лекарственными препаратами были сопоставимы по: среднему возрасту мужчин и женщин средней степени тяжести псориаза обыкновенного; наличию инвалидности; отягощенному семейному анамнезу; дерматологическому индексу распространенности и тяжести псориаза у анализируемых больных со средней степенью тяжести заболевания; выявленным псориатическим артропатиям, таким как, остеохондроз пояснично-крестцового отдела, двусторонний сакроилеит, коксит. Группы различались по полу, возрасту, продолжительности заболевания, дерматологическому индексу распространенности и тяжести псориаза у анализируемых больных с тяжелой степенью тяжести заболевания, осложнениям основного диагноза артропатическими заболеваниями, такими как псориатический артрит, полиартрит, спондилоартрит, энтезиты, псориатическая ониходистрофия;

сопутствующим заболеваниям, таким как артериальная гипертония, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гастродуоденит, дисфункция сфинктера Одди.

Полученные результаты продемонстрировали, что по мнению пациентов ухудшению их самочувствия способствовали: нерегулярность применения назначенной терапии в 35%. Менее частыми факторами, провоцирующими высыпания, являлись реакции на прием лекарств в 7% и сезонные обострения в 10% случаев ($p < 0,05$).

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ

4.1. Оценка уровня тревоги и депрессии у пациентов с псориазом обыкновенным

В ходе исследования были изучены уровень тревожности и депрессии с помощью опросника HADS. На основании результатов опроса пациенты были разделены на четыре группы в соответствии с количеством набранных баллов (таблица 4.1.1). Первая группа от 0 до 7 баллов – диагностически незначимая тревога, отсутствие депрессии; вторая группа от 8 до 10 баллов – пограничные расстройства или субклинически выраженная тревога/депрессия; третья группа от 11 до 16 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия; четвертая более 16 баллов – тревожные расстройства.

Таблица 4.1.1. Оценка тревоги по шкале HADS.

Количество баллов по шкале HADS	Группа I	Группа II
0-7 баллов	n= 54 (75%)*	n= 91 (92%)*
8-10 баллов	n= 7 (10%)	n= 8(8%)
11-16 баллов	n= 11 (15%)*	n= 0 (0 %)*
более 16 баллов	n= 0 (0%)	n= 0 (0 %)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении групп I и II.

Количество анкетизируемых врачами пациентов в группе I составило 72 пациента, в группе II составило 99 пациентов. Более широкое распространение тревожных расстройств среди больных псориазом наблюдается в группе I ($p < 0,05$). Были получены статистически значимые различия по количеству пациентов с отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги – 92% в группе II против 75% в группе I ($p < 0,05$) (рисунок 4.1.1).

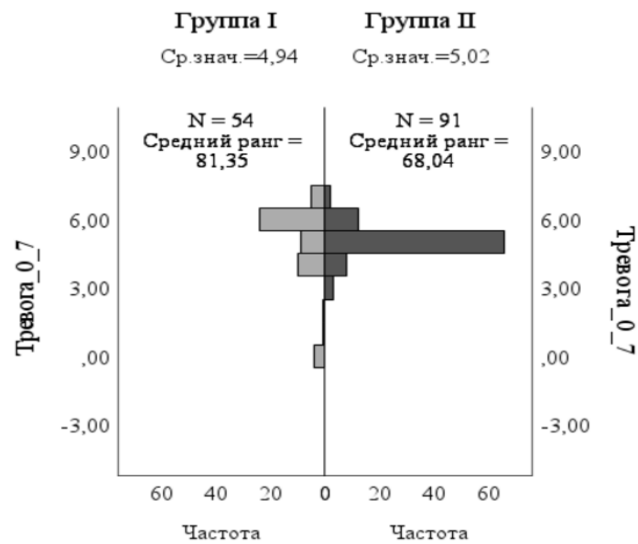


Рисунок 4.1.1. Распределение пациентов I и II группы с 0-7 баллами по шкале тревоги опросника HADS.

В процентном отношении клинически выраженная тревога (11-16 баллов) присутствовала только у 15% пациентов I группы ($p < 0,05$) (рисунок 4.1.2). Количество пациентов (в процентном отношении) с субклинически выраженной тревогой было схоже в группе пациентов I и группе пациентов II и не имело достоверных различий ($p > 0,05$).

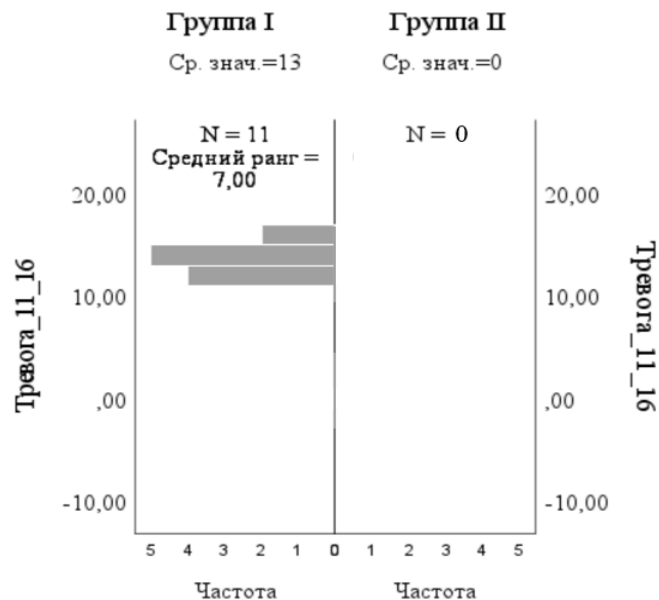


Рисунок 4.1.2. Распределение пациентов I и II группы с клинически выраженной тревогой по опроснику HADS.

Получены достоверные статистически значимые различия по уровню тревоги между пациентами, получающими терапию метотрексатом и генно-инженерными лекарственными препаратами (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2. Оценка тревоги по шкале HADS и источник финансирования терапии.

Источник финансирования терапии	Группа I		Группа II	
Степень тяжести псориаза	Тяжелая, n=37	Средняя, n=35	Тяжелая, n=11	Средняя, n=88
	Количество баллов по шкале HADS, M±m			
Льготное финансирование	9,50±3,21* (n=4) p=0,032	6,60±0,63** (n=15) p<0,001	4,80±2,17* (n=5) p=0,032	4,54±1,79** (n=39) p<0,001
ОМС	8,83±3,28* (n=23) p=0,002	6,93±1,16* (n=15) p=0,001	4,50±1,87* (n=6) p=0,002	5,34±1,98* (n=32) p=0,001
Средства пациента	9,30±3,65** (n=10) p<0,001	7,60±3,13 (n=5) p=0,164	0** (n=0) p<0,001	5,71±1,05 (n=17) p=0,164
Все источники финансирования	7,99±2,77** (n=72) p<0,001		5,01±1,80** (n=99) p<0,001	

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,001 при сравнении групп I и II.

Были получены достоверные различия по числу пациентов, имеющих 0-7 баллов по шкале депрессии опросника HADS: преобладающее большинство пациентов - 94% в группе II, не имели депрессивных расстройств (p <0,05). Для сравнения данный показатель в группе пациентов I составил лишь 18%, остальные пациенты имели депрессивные расстройства (p<0,05) (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3. Оценка депрессии по шкале HADS.

Количество баллов по шкале HADS	Группа I	Группа II
0-7 баллов	n= 13(18%)*	n= 93(94%)*
8-10 баллов	n= 38(53%)*	n= 6(6%)*
11-16 баллов	n= 21(29%)*	n= 0 (0%)*
более 16 баллов	n= 0 (0%)	n= 0 (0%)

Примечание: * - p<0,05 при сравнении групп I и II.

Наблюдается достоверно значимое более широкое распространение субклинически выраженной депрессии среди больных псориазом обычным в группе I - 53% против 6% в группе II, и достоверно более высоком проценте пациентов (94% против 18%) с отсутствием депрессии в группе II (рисунок 4.1.3) (p < 0,05).

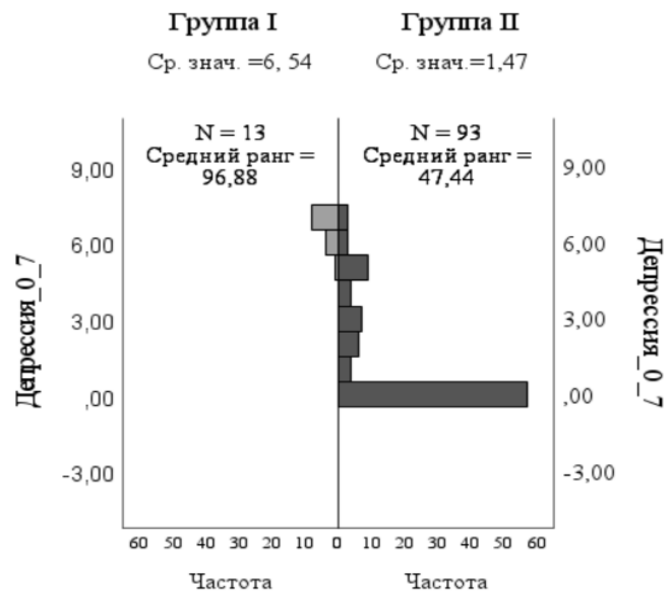


Рисунок 4.1.3. Распределение пациентов I и II группы с отсутствием симптомов депрессии по шкале депрессии опросника HADS.

Количество пациентов (в процентном отношении) с субклинически выраженной депрессией статистически достоверно превалировало в группе пациентов I у 53% по сравнению с 6% в группе пациентов II (рисунок 4.1.4) ($p < 0,05$).

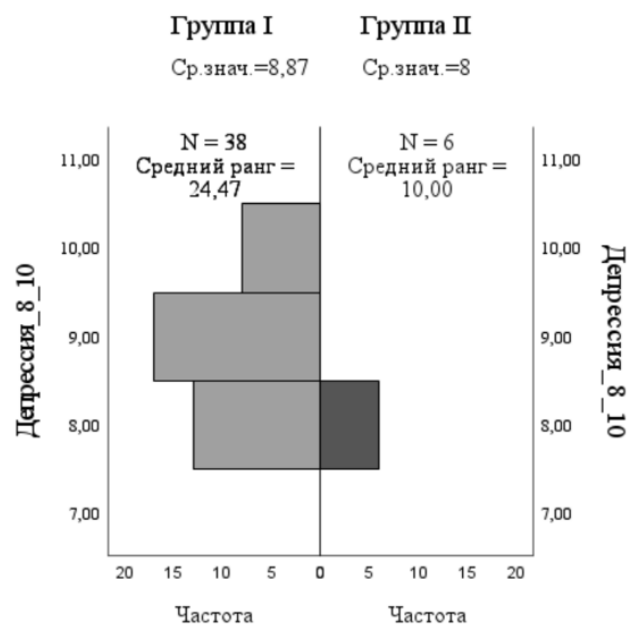


Рисунок 4.1.4. Распределение пациентов I и II группы с субклинически выраженной депрессией по опроснику HADS.

В процентном отношении клинически выраженная депрессия (11-16 баллов) присутствовала только у пациентов I группы - 29% (рисунок 4.1.5) ($p < 0,05$).

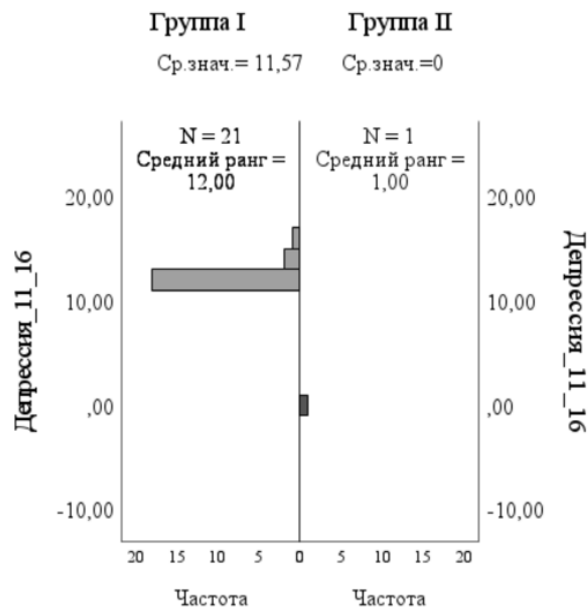


Рисунок 4.1.5. Распределение пациентов I и II группы с клинически выраженной депрессией по опроснику HADS.

Получены достоверные статистически значимые различия по уровню депрессии между пациентами, получающими терапию метотрексатом и генно-инженерными лекарственными препаратами, по всем источникам финансирования (таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4. Оценка депрессии по шкале HADS и источник финансирования терапии.

Источник финансирования терапии	Группа I		Группа II	
Степень тяжести псориаза	Тяжелая, n=37	Средняя, n=35	Тяжелая, n=11	Средняя, n=88
	Количество баллов по шкале HADS, M±m			
Льготное финансирование	10,95 ± 0,50* (n=4) p=0,016	8,07±2,84** (n=15) p<0,001	3,00±2,55* (n=5) p=0,016	3,36±1,63** (n=39) p<0,001
ОМС	10,30±2,72** (n=23) p=0,001	8,27±1,49** (n=15) p<0,001	4,50±2,35** (n=6) p=0,001	4,66±2,07** (n=32) p<0,001
Средства пациента	10,20±2,04** (n=10) p<0,001	9,40±4,04* (n=5) p=0,002	0** (n=0) p<0,001	4,47±0,94* (n=17) p=0,002
Все источники финансирования	9,21±2,80** (n=72) p<0,001		4,02±1,87** (n=99) p<0,001	

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,001 при сравнении групп I и II.

4.2. Оценка качества жизни больных псориазом обыкновенным

В рамках работы было проведено исследование влияния заболевания кожи на качество жизни пациентов в двух группах с использованием индекса DLQI. В исследовании участвовало 72 пациента из группы I, получающих лечение метотрексатом, и 99 пациентов из группы II, получающих лечение генно-инженерными лекарственными препаратами. По данным опросника DLQI пациенты были распределены на 5 групп в зависимости от количества набранных баллов (приложение В):

- 0-1 – не оказывает эффекта на жизнь пациента;
- 2-5 – небольшой эффект на жизнь пациента;
- 6-10 – умеренный эффект на жизнь пациента;
- 11-20 – очень сильный эффект на жизнь пациента;
- 21-30 – чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента.

Во время анализа значений индекса качества жизни у пациентов с псориазом обыкновенным, были получены данные, свидетельствующие о том, что терапия генно-инженерными лекарственными препаратами у 53% пациентов не оказывает отрицательного влияния на качество жизни пациента ($p < 0,001$). Для сравнения в группе I 4,17% пациентов отметили, что заболевание псориазом обыкновенным не оказывает влияния на их жизнь ($p < 0,001$). Были получены достоверно значимые статистические различия по количеству пациентов, ощущающих небольшое влияние лекарственной терапии на свою жизнь - 13,89% пациентов в группе I и 24,24% пациентов из группы II; умеренный эффект ощущали - 12,5 % в группе пациентов I и 20,20% пациентов в группе II ($p < 0,001$). При этом в группе II отсутствовали пациенты, ощущающие чрезвычайно сильное влияние заболевания на качество жизни и было всего лишь 2 пациента с минимальными 11 баллами по шкале DLQI, свидетельствующими об очень сильном влиянии заболевания на качество жизни ($p < 0,001$) (рисунок 4.2.1).

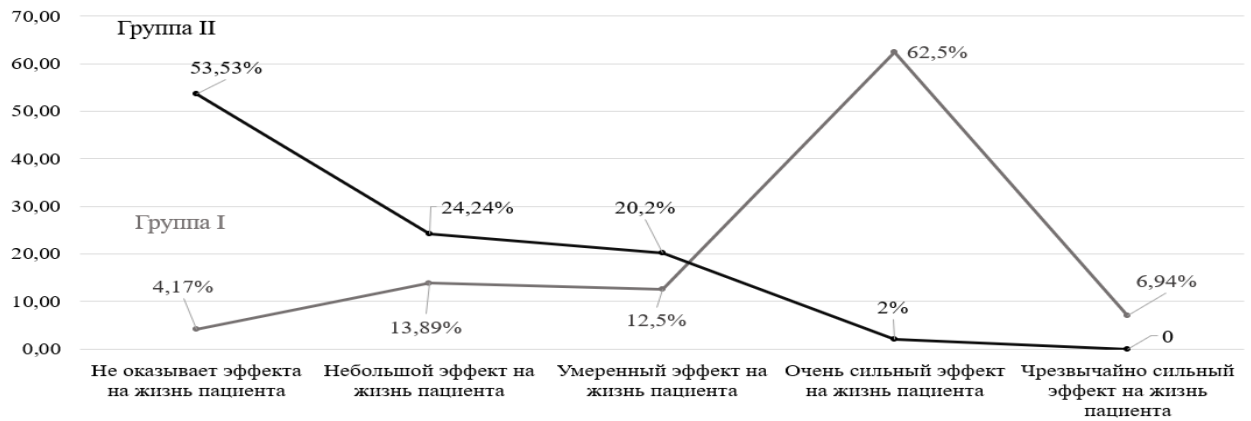


Рисунок 4.2.1. Оценка индекса качества жизни у пациентов по группам, %.

Был проведен подсчет средних значений индекса качества жизни в подгруппах (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1. Определение среднего индекса качества жизни пациентов в группе I, в группе II в зависимости от источника финансирования терапии.

Источник финансирования терапии	Группа I		Группа II	
	Тяжелая, n=37	Средняя, n=35	Тяжелая, n=11	Средняя, n=88
	Количество баллов по шкале DLQI, M±m			
Льготное финансирование	15,50 ± 1,00* (n=4) p=0,016	9,07±3,97** (n=15) p<0,001	2,40 ± 2,07* (n=5) p=0,016	2,03±2,07** (n=39) p<0,001
ОМС	13,22±2,75** (n=23) p<0,001	11,40±2,67** (n=15) p<0,001	4,83±1,94** (n=6) p<0,001	3,53±2,30** (n=32) p<0,001
Средства пациента	13,40±3,13** (n=10) p<0,001	11,80±4,27** (n=5) p<0,001	0** (n=0) p<0,001	2,18±1,29** (n=17) p<0,001
Все источники финансирования	12,03± 3,54** (n=72) p<0,001		2,73± 2,17** (n=99) p<0,001	

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,001 при сравнении групп I и II.

Средний балл индекса качества жизни в группе пациентов I составляет 12 баллов, что свидетельствует о очень сильном влиянии заболевания на жизнь, а в группе пациентов II средний показатель индекса DLQI находился в пределах 3 баллов, т.е. заболевание псориазом обыкновенным не накладывало большого негативного эффекта на жизнь пациентов в группе II, получающих лечение ГИБП

($p < 0,001$) (рисунок 4.2.2).

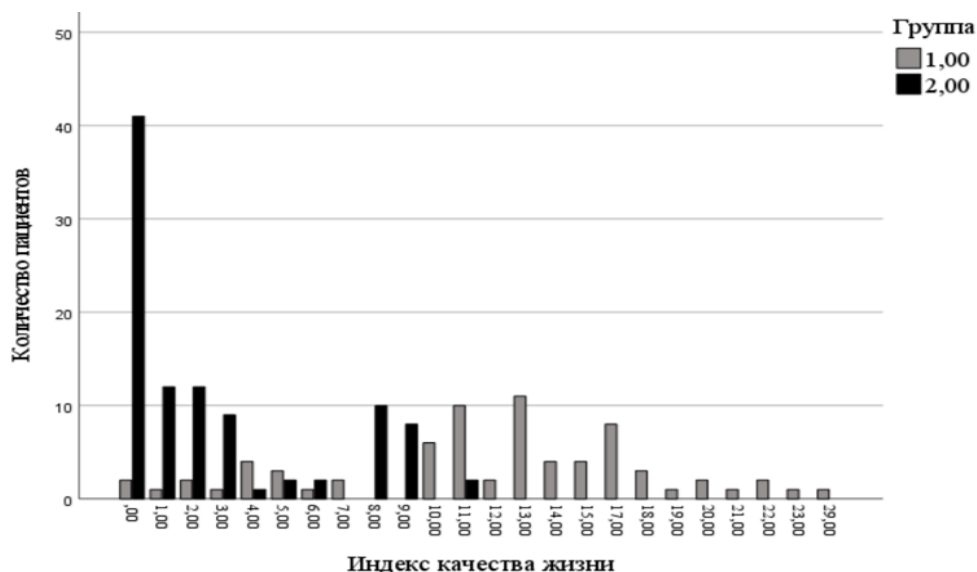


Рисунок 4.2.2. Индекс качества жизни у пациентов с псориазом обыкновенным в группах I и II.

Таким образом, наблюдается более широкое распространение тревожных расстройств среди больных псориазом обыкновенным в группе I пациентов, находящихся на лечении метотрексатом. Были получены статистически значимые различия по количеству пациентов с отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги – 92% в группе II, получающих ГИБП, против 75% в группе I, получающих лечение метотрексатом. В процентном отношении клинически выраженная тревога присутствовала только у пациентов группы I. Количество пациентов (в процентном отношении) с субклинически выраженной тревогой было схоже в обеих группах пациентов.

Достоверно более широкое распространение субклинически выраженной депрессии было выявлено также среди больных псориазом обыкновенных в группе I пациентов, находящихся на лечении метотрексатом. Достоверно более высокий процент пациентов (94% против 18%) с отсутствием депрессии был зафиксирован в группе II пациентов, получавших терапию генно-инженерными лекарственными препаратами. В процентном отношении клинически выраженная депрессия (11-16 баллов) присутствовала только у пациентов I группы - 29%. Количество пациентов (в процентном отношении) с субклинически выраженной

тревожной статистически достоверно превалировало в группе пациентов I у 53% по сравнению с 6% в группе пациентов II.

Средний балл индекса качества жизни в группе пациентов I, получающих терапию метотрексатом, составлял 12 баллов, что свидетельствует об очень сильном влиянии на качество жизни, а в группе пациентов II, получающих терапию ГИБП, средний показатель индекса DLQI находился в пределах до 3 баллов, т.е. пациенты из группы II не ощущали большого негативного эффекта от заболевания на свою жизнь.

При анализе источника финансирования терапии и уровня тревожно-депрессивных расстройств и дерматологического индекса качества жизни пациентов, были получены достоверные статистически значимые различия между пациентами с тяжелой и средней степенью тяжести заболевания, получающими терапию метотрексатом и ГИБП, как по льготному финансированию, так и за счет средств обязательного медицинского страхования. В группе пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания, получающих терапию за счет собственных средств, были получены статистически значимые различия между группами пациентов, по критерию наличия тревожных и депрессивных расстройств и дерматологического индекса качества жизни. В группе пациентов со средней степенью тяжести заболевания, получающих терапию за счет собственных средств, были получены статистически значимые различия между группами пациентов, по критерию наличия депрессивных расстройств и дерматологического индекса качества жизни.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ ОБЫКНОВЕННЫМ В РАМКАХ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ПРОГРАММ И СУЩЕСТВУЮЩИХ ИСТОЧНИКОВ ФИНАНСИРОВАНИЯ

5.1. Динамика распределения препаратов по источникам финансирования в анализируемых регионах ЦФО

Были проанализированы источники финансирования обеспечения пациентов с псориазом обыкновенным в КВД ЦФО (кожно-венерологических диспансеров Центрального федерального округа). За счет льготного источника финансирования осуществлялось обеспечение генно-инженерными биологическими препаратами (представленными моноклональными антителами, иммунодепрессантами с селективным механизмом действия, ингибиторами ФНО- α) и метотрексатом (рисунок 5.1.1).

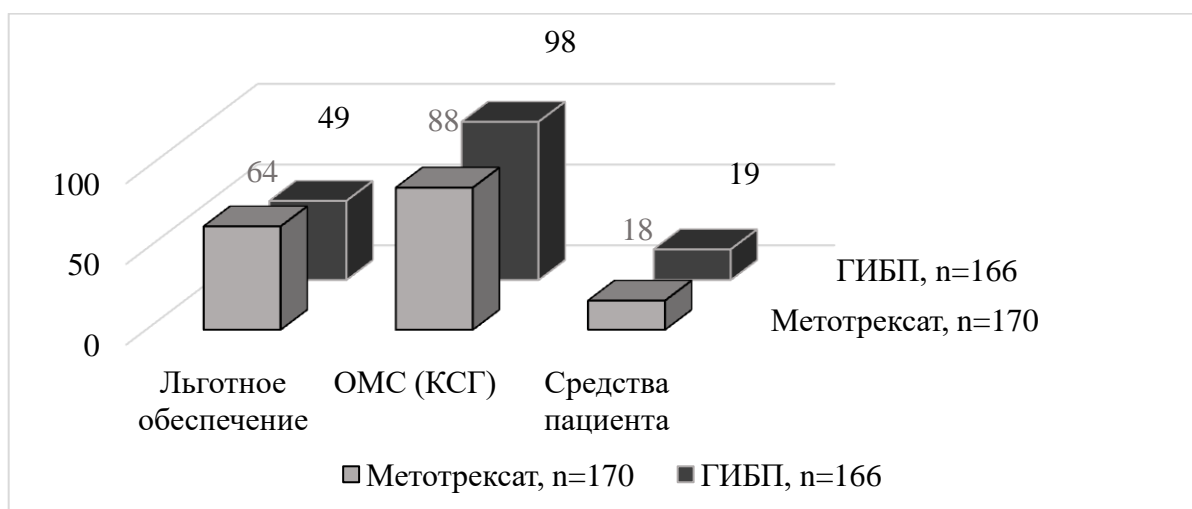


Рисунок 5.1.1. Источники финансирования препаратов в КВД ЦФО.

В 55% случаев учреждения обеспечивали пациентов системными препаратами за счет обязательного медицинского страхования в рамках клинико-статистических групп (КСГ) (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 - Демографическая характеристика пациентов и источников финансирования их лекарственного обеспечения для терапии псориаза обыкновенного.

Лекарственный препарат	Пол, n		Общее кол-во пациентов, n	Средний возраст $M \pm m$	Источник финансирования		
					Льготное обеспечение	ОМС	Средства пациентов
Всего	муж	191	336	49,63 \pm 12,78	52	117	22
	жен	145		46,03 \pm 10,13	61	69	15
Нетакимаб 120 мг	муж	41	72	44,10 \pm 8,88	4	26	11

п/к	жен	31		42,14±8,32	12	14	5
Секуинумаб 300 мг п/к	муж	24	42	39,25±6,69	5	19	0
	жен	18		42,00±7,59	11	7	0
Рисанкизумаб 150 мг п/к	муж	3	9	32,67±3,51	2	1	0
	жен	6		45,00±5,90	6	0	0
Гуселькумаб 100 мг п/к	муж	2	3	52,50±1,00	2	0	0
	жен	1		50,00±0,00	1	0	0
Адалимумаб 40 мг/0,4 мл п/к	муж	0	6	0	0	0	0
	жен	6		43,33±3,30	0	6	0
Адалимумаб 40 мг/0,8 мл п/к	муж	2	8	51,00±0,00	0	2	0
	жен	6		43,33±3,61	0	6	0
Иксекизумаб 160 мг п/к	муж	4	6	33,50±10,58	0	4	0
	жен	2		56,00±18,38	0	2	0
Устекинумаб 45 мг п/к	муж	2	4	50,12±10,68	1	0	1
	жен	2		39,00±0,00	2	0	0
Этанерцепт 50 мг	муж	6	8	41,50±10,23	0	6	0
	жен	2		38,50±0,71	0	1	1
Тофацитиниб 10 мг	муж	5	8	47,20±5,72	1	3	1
	жен	3		41,67±5,51	2	1	0
Метотрексат 5 мг табл.	муж	1	5	58,00±0,00	0	0	1
	жен	4		45,00±0,00	0	3	1
Метотрексат 5 мг в/м	муж	1	5	31,00±0	0	1	0
	жен	4		46,50±2,65	0	4	0
Метотрексат 7,5 мг в/м	муж	1	1	43,00±0	0	1	0
	жен	0		0	0	0	0
Метотрексат 10 мг табл.	муж	3	15	46,33±13,87	1	1	1
	жен	12		44,42±16,87	8	4	0
Метотрексат 10 мг в/м	муж	16	24	48,94±11,76	3	10	3
	жен	8		46,00±12,51	3	3	2
Метотрексат 15 мг табл.	муж	55	77	59,75±11,08	20	35	0
	жен	22		53,23±11,99	9	12	1
Метотрексат 15 мг в/м	муж	18	30	54,56±13,84	9	7	2
	жен	12		45,92±7,18	4	5	3
Метотрексат 20 мг в/м	муж	7	12	54,71±9,88	4	1	2
	жен	5		56,20±10,35	3	1	1

Метотрексат мг в/м	25	муж	0	1	0	0	0	0
		жен	1		39±0	0	0	1
Итого:		муж, жен	336	336	48,08±11,83	113	186	37

На рисунке 5.1.2 представлено распределение обеспечения фармакотерапии метотрексатом по источникам финансирования в анализируемых КВД ЦФО.

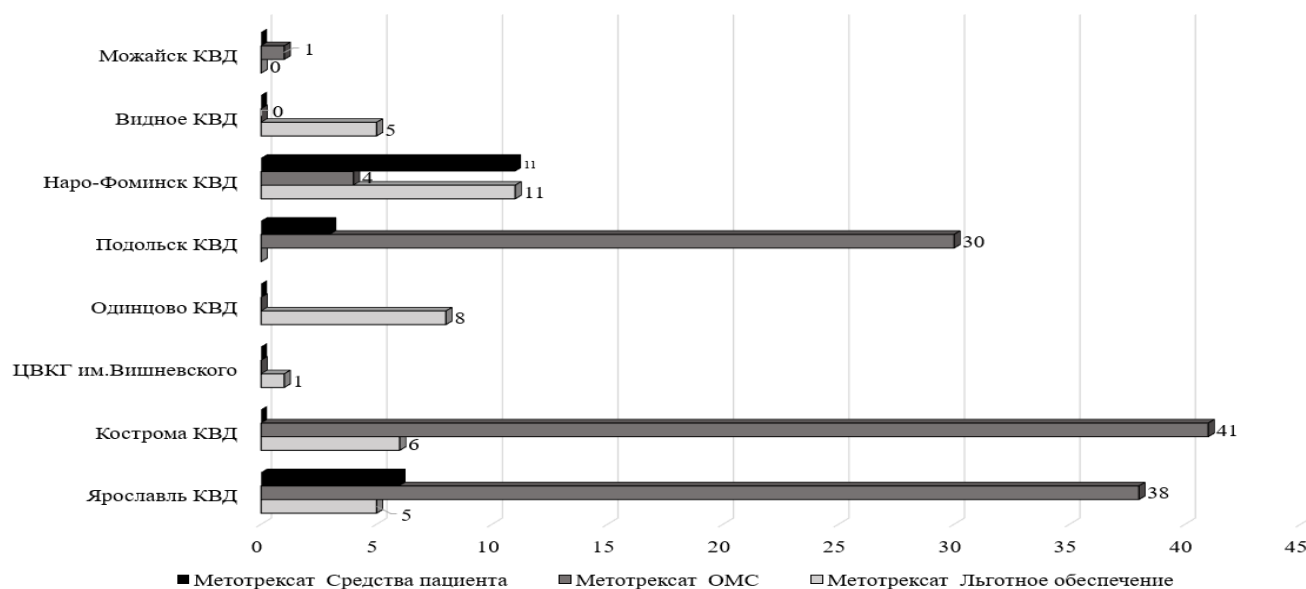


Рисунок 5.1.2. Распределение источников финансирования фармакотерапии метотрексатом в различных КВД.

В кожно-венерологическом диспансере г.Видное терапия генно-инженерными биологическими препаратами и метотрексатом в 100% случаев осуществлялась за счет льготного финансирования. В КВД г.Подольска, г.Одинцово, г.Наро-Фоминска обеспечение пациентов, получавших генно-инженерные лекарственные препараты, осуществлялось за счет средств обязательного медицинского страхования в период госпитализации (рисунок 5.1.3).

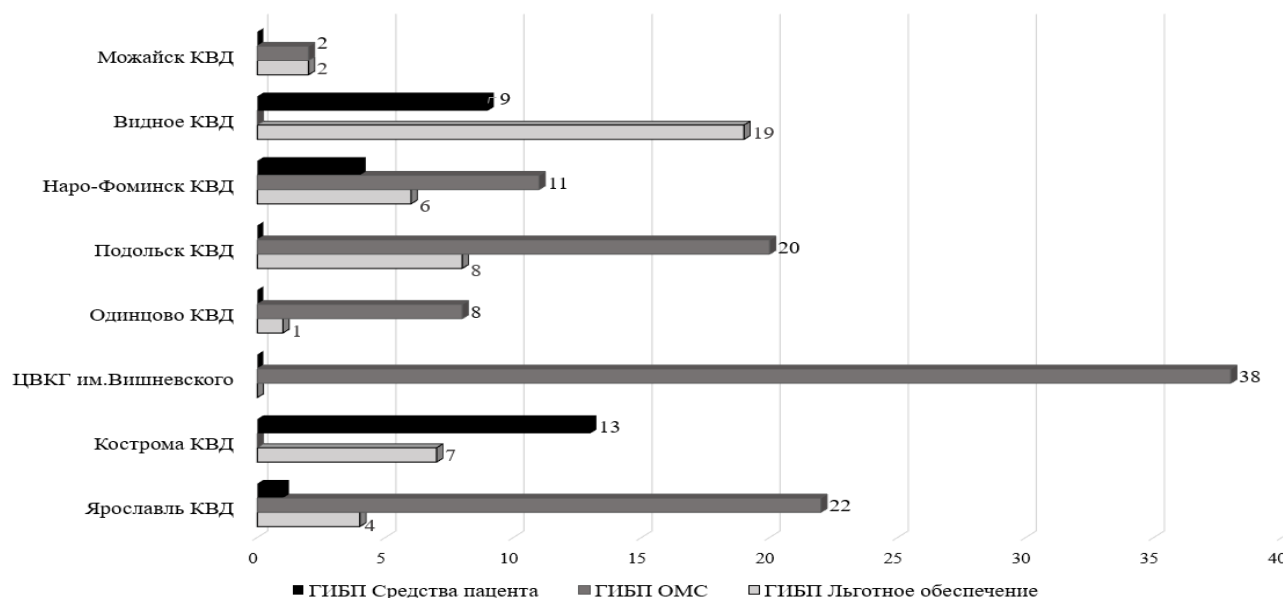


Рисунок 5.1.3. Распределение источников финансирования фармакотерапии генно-инженерными биологическими препаратами в различных КВД.

5.2. Анализ источников финансирования для лечения пациентов с псориазом обыкновенным в Ярославской области

Для более детального анализа была выбрана Ярославская область и были проанализированы все источники финансирования, по которым пациенты с псориазом обыкновенным обеспечивались препаратами в 2023 году. Также проводилась оценка изменений территориальной программы государственных гарантий по Ярославской области за 2022-2025 года. В Ярославской области пациенты с псориазом обыкновенным получали лекарственную терапию по ОНЛС, РЛО, ОМС (КСГ). Возможности оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП) ГБУЗ ЯО Областной кожно-венерологический диспансер не имел в связи с отсутствием лицензии на оказание такого вида медицинской помощи.

Была проанализирована динамика изменения потребления лекарственной терапии за 2022 и 2023 года в ГБУЗ ЯО Областном кожно-венерологическом диспансере, было отмечено следование клиническим рекомендациям, где при средней и тяжелой степени тяжести псориаза обыкновенного (бляшечного, вульгарного) рекомендовано назначение системной иммуносупрессивной терапии, таргетных и моноклональных антител.

5.3. Влияние изменений федеральной территориальной программы государственных гарантий на лекарственное обеспечение пациентов с псориазом обыкновенным в Ярославской области (на основании анализа изменений 2022/2023/2024/2025 гг.)

За основу для территориальной программы государственных гарантий (ТПГГ) субъекты РФ используют федеральную ТПГГ по г. Москве, в которой указаны подушевые нормативы за единицу объема медицинской помощи, использующиеся в формуле для расчёта стоимости единицы объема медицинской помощи, т.е. законченного случая. После публикации федеральной ТПГГ субъекты на ее основе разрабатывают территориальные программы под свой регион и публикуют их на сайтах своих департаментов здравоохранения/министерств здравоохранения. Главное отличие региона Москвы – это то, что Москва не работает по КСГ, как все остальные регионы РФ. Были проанализированы тарифные соглашения по Ярославской области за 2022 - 2025 года.

В таблице 5.3.1 представлены тарифы на один случай госпитализации по КСГ для ГБУЗ Ярославской области Областного кожно-венерологического диспансера на 2022 год в дневном и круглосуточном стационаре [165].

Таблица 5.3.1. Перечень клинико-статистических групп с относительным коэффициентом затратоемкости (КЗксг) и коэффициентом специфики (КСксг) для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного и круглосуточного стационара, с указанием доли заработной платы и прочих затрат в структуре стоимости КСГ на 2022 год для ГБУЗ ЯО Областного кожно-венерологического диспансера.

Наименование КСГ_2022 год	КСГ	КЗ	КС	Доля заработной платы в структуре КСГ *	Тариф медицинских организаций**, руб.
Лечение дерматозов с применением наружной и системной терапии	st06.006	2,10	1,00	0,9904	55981,08
	ds06.004	0,97	0,80	0,9827	10 845,22
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов (уровень 1)	st36.017	1,04	1,00	0,3268	25225,62
	ds36.008	1,29	0,80	0,0585	17 741,12

Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов (уровень 2)	st36.018	2,14	1,00	0,1882	51906,56
	ds36.009	3,23	0,80	0,0543	44 459,32
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов (уровень 3)	st36.019	6,31	1,00	0,06	153051,57
	ds36.010	8,93	0,80	0,0894	122 044,60

*для определения стоимости одного случая госпитализации по КСГ

**без учета коэффициента сложности лечения пациента

Для круглосуточного стационара [166]:

Уровень 1: Адалимумаб (1 введение), Этанерцепт (1 введение), Нетакимаб (1 введение);

Уровень 2: Адалимумаб (1 введение), Секукинумаб (1 введение), Иксекизумаб (1 введение);

Уровень 3: Гуселькумаб (1 введение), Устекинумаб (1 введение).

Для дневного стационара [167]:

Уровень 1: Адалимумаб (1 введение), Этанерцепт (1 введение), Нетакимаб (1 введение);

Уровень 2: Адалимумаб (1 введение), Секукинумаб (1 введение), Иксекизумаб (1 введение);

Уровень 3: Гуселькумаб (1 введение), Устекинумаб (1 введение), Тофацитиниб (30 дней приема).

Значение уровня/подуровня в ГБУЗ ЯО КВД установленное ТППГ на 2022 год составлял 2,2, коэффициент уровня/подуровня КУСмо(ГБУЗ ЯО КВД) составлял 1,1 [168]. Коэффициент дифференциации для всех медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь равнялся 1 и являлся единым на всей территории Ярославской области[169].

Расшифровка клинико-статистических групп заболеваний с учетом особенностей оказания медицинской помощи, определенных приказом Минздрава России от 20 мая 2022 г. №344н «Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых страдающие ими лица, достигшие совершеннолетия, вправе до достижения ими возраста 21 года наблюдаться и продолжать лечение в медицинской организации, оказывающей им до достижения совершеннолетия медицинскую помощь при таких заболеваниях и состояниях (группах заболеваний или состояний)» размещена на сайте федерального фонда обязательного медицинского страхования для круглосуточного стационара [166] и для дневного стационара [167].

Территориальная программа государственных гарантий, тарифные соглашения регионов изменяются и дорабатываются ежегодно с учетом поступающих предложений, утверждения новых клинических рекомендаций, актуальных цен на лекарственные препараты. Изменения, внесенные в 2023 г.

отражены в таблице 5.4.2, где представлены тарифы на один случай госпитализации по КСГ для ГБУЗ Ярославской области Областного кожно-венерологического диспансера на 2023 год в дневном и круглосуточном стационаре [170]. В таблице указывались только те уровни, которые содержали данные о анализируемых препаратах.

Таблица 5.3.2. Перечень клинико-статистических групп с относительным коэффициентом затратоемкости (КЗкcg) и коэффициентом специфики (КСкcg) для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного и круглосуточного стационара, с указанием доли заработной платы и прочих затрат в структуре стоимости КСГ на 2023 год для ГБУЗ ЯО Областного кожно-венерологического диспансера.

Наименование КСГ_2023 год	Уровень	КСГ	КЗ	КС	Доля заработной платы в структуре КСГ*	Тариф медицинских организаций **, руб
Лечение дерматозов с применением наружной и системной терапии	Без уровня	ds06.004	0,97	0,80	0,9827	11 713,02
		st06.006	2,10	1,00	0,9904	59934,84
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов	Инициация	ds36.014	4,10	0,80	0,1300	60 017,21
		st36.027	3,17	1,00	0,3450	82320,08
	Уровень 3	ds36.017	0,61	0,80	0,0542	9 068,37
		st36.030	0,40	1,00	0,4689	10 387,39
	Уровень 4	ds36.018	0,81	0,80	0,0405	12 074,97
		st36.031	0,52	1,40	0,3590	15 442,73
	Уровень 6	ds36.020	1,44	0,80	0,0229	21 542,78
		st36.033	0,88	1,00	0,2107	22 852,26
	Уровень 7	ds36.021	1,80	0,80	0,0183	26 953,37
		st36.034	1,09	1,00	0,1705	28 305,64
	Уровень 9	ds36.023	2,78	1,40	0,0119	41 979,78
		st36.037	1,79	1,00	0,1039	46 483,58
	Уровень 10	ds36.024	3,37	1,40	0,0098	50 846,61
		st36.037	1,79	1,00	0,1039	46 483,58
	Уровень 11	ds36.025	4,08	1,40	0,0932	63 604,69
		st36.038	2,21	1,40	0,0843	59 325,54

	Уровень 12	ds36.026	5,22	1,40	0,0063	78 649,60
		st36.039	3,00	1,40	0,0621	79 840,61
	Уровень 13	ds36.027	7,13	0,80	0,0620	105 828,73
	Уровень 14	ds36.028	9,13	0,80	0,0211	136 636,63
		st36.041	5,39	1,00	0,0346	139 970,11
	Уровень 15	ds36.029	11,32	0,80	0,0029	170 030,74
		st36.042	6,72	1,00	0,0278	174 508,19
	Уровень 16	ds36.030	17,17	0,80	0,0019	257 951,59
		st36.043	10,11	1,00	0,0184	262 541,33

*для определения стоимости одного случая госпитализации по КСГ

**без учета коэффициента сложности лечения пациента

Для круглосуточного стационара:

Уровень 4: Этанерцепт 50 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 6: Нетакимаб 120 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 7: Адалимумаб 40 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 10: Адалимумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 11: Иксекизумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 12: Секукинумаб 300 мг (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 14: Гуселькумаб 100 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Устекинумаб 45 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 15: Рисанкизумаб 150 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 16: Устекинумаб 90 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия).

Для дневного стационара:

Уровень 3:Этанерцепт 50 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 6: Адалимумаб 40 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Нетакимаб 120 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 9: Адалимумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 10: Иксекизумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 11: Тофацитиниб 10 перорально (30 дней приёма) (поддерживающая терапия); Уровень 12: Секукинумаб 300 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 13: Тофацитиниб 20 мг перорально (30 дней приёма) (поддерживающая терапия); Уровень 14: Гуселькумаб 100 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Устекинумаб 45 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 15: Рисанкизумаб 150 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 16: Устекинумаб 90 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия) [171].

Значение уровня/подуровня в ГБУЗ ЯО КВД установленное ТППГ на 2023 год не изменилось и соответствовало 2,2, коэффициент уровня/подуровня КУСмо(ГБУЗ ЯО КВД) соответствовал 1,1 [170]. Ключевое изменение в 2023 году - выделение двадцати клинико-статистических групп вместо трех и для дневного, и для круглосуточного стационаров для лечения с применением генно-

инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов.

Тарифное соглашение 2024 года сохранило эту тенденцию (таблица 5.3.3) [172].

Таблица 5.3.3 - Перечень клинико-статистических групп с относительным коэффициентом затратоемкости (КЗкcg) и коэффициентом спецификации (КСкcg) для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного и круглосуточного стационара, с указанием доли заработной платы и прочих затрат в структуре стоимости КСГ на 2024 год для ГБУЗ ЯО Областного кожно-венерологического диспансера.

Наименование КСГ_2024 год	Уровень	КСГ	КЗ	КС	Доля заработной платы в структуре КСГ*	Тариф медицинских организаций**, руб.
Лечение дерматозов с применением наружной и системной терапии	Без уровня	ds06.004	0,97	0,80	0,9827	12 489,92
		st06.006	2,10	1,00	0,9904	64632,53
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов	Инициация или замена	ds36.014	4,06	1,00	0,1794	65 065,32
		st36.027	3,25	1,00	0,3450	91 012,64
	Уровень 1	ds36.015	0,53	1,00	0,0466	8 493,75
	Уровень 2	st36.029	0,56	1,00	0,4192	15682,18
	Уровень 3	ds36.017	1,30	1,00	0,0188	20 833,72
		st36.030	0,69	1,00	0,3406	19 322,68
	Уровень 4	st36.031	0,96	1,40	0,2429	29495,76
	Уровень 6	ds36.020	2,50	1,00	0,0099	40 064,85
		st36.033	1,43	1,00	0,1646	40045,56
	Уровень 7	ds36.021	2,76	1,00	0,0338	44 231,59
		st36.034	1,66	1,00	0,1409	46 486,46
	Уровень 9	ds36.023	3,58	1,40	0,0469	58 449,18
		st36.036	2,14	1,40	0,1094	62 550,79
	Уровень 11	ds36.025	5,03	1,40	0,0087	80 891,00
		st36.038	3,01	1,40	0,0783	86 931,73
	Уровень 13	ds36.027	6,88	1,00	0,0094	110 258,47
		st36.040	4,20	1,40	0,0561	120 255,65
	Уровень 14	ds36.028	8,51	1,00	0,0036	136 380,75

		st36.041	5,17	1,00	0,0455	144 780,11
	Уровень 15	ds36.029	10,34	1,00	0,0072	165 708,22
		st36.042	7,31	1,00	0,0321	204 708,44
	Уровень 16	ds36.030	13,16	1,00	0,0039	210 901,37
		st36.043	13,30	1,00	0,0176	372 451,74

*для определения стоимости одного случая госпитализации по КСГ

**без учета коэффициента сложности лечения пациента

Для круглосуточного стационара: Уровень 2: Этанерцепт 50 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 4: Адалимумаб 40 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Нетакимаб 120 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 7: Адалимумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 9: Иксекизумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 11: Секукинумаб 300 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 13: Устекинумаб 45 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 14: Гуселькумаб 100 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 15: Рисанкизумаб 150 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Устекинумаб 90 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия);

Для дневного стационара: Уровень 1: Этанерцепт 50 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 3: Адалимумаб 40 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Нетакимаб 120 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 6: Адалимумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 7: Тофацитиниб 10 мг перорально (30 дней приёма) (поддерживающая терапия); Уровень 9: Иксекизумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 11: Секукинумаб 300 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Тофацитиниб 20 мг перорально (30 дней приёма) (поддерживающая терапия); Уровень 13: Устекинумаб 45 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 14: Гуселькумаб 100 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 15: Рисанкизумаб 150 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 16: Устекинумаб 90 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия)[172].

Изменения тарифов круглосуточного и дневного стационара для лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов на 2025 год отражены в таблице 5.3.4.

Таблица 5.3.4. Перечень клинико-статистических групп с относительным коэффициентом затратоемкости (КЗкcg) и коэффициентом спецификации (КСкcg) для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного и круглосуточного стационара, с указанием доли заработной платы и прочих затрат в структуре стоимости КСГ на 2025 год для ГБУЗ ЯО Областного кожно-венерологического диспансера.

Наименование КСГ_2025 год	Уровень	КСГ	КЗ	КС	Доля заработной платы в структуре КСГ*	Тариф медицинских организаций**, руб.
Лечение дерматозов с применением наружной и системной терапии	Без уровня	ds06.004	0,97	0,80	0,9827	13 733,81
		st06.006	2,10	1,00	0,9904	74132,72
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов	Инициация или замена	ds36.014	4,06	1,00	0,1794	71 545,32
		st36.027	3,25	1,00	0,3450	104 390,39
	Уровень 1	ds36.015	0,55	1,40	0,0488	9 881,29
	Уровень 2	st36.029	0,57	1,00	0,4172	18 308,47
		ds36.017	1,19	1,40	0,0223	21 157,23
	Уровень 4	st36.031	0,88	1,40	0,2711	31 330,84
		ds36.020	2,29	1,40	0,0121	40 549,70
	Уровень 7	ds36.021	2,46	1,40	0,0423	44 083,60
		st36.034	1,51	1,40	0,1584	51 574,43
	Уровень 9	ds36.023	3,3	1,40	0,0613	59 578,50
	Уровень 10	ds36.024	3,83	1,40	0,0569	69 028,38
		st36.037	2,03	1,40	0,1174	68 265,82
	Уровень 11	ds36.025	4,47	1,40	0,0059	78 956,24
		st36.038	2,31	1,40	0,1029	77 251,45
	Уровень 12	ds36.026	4,81	1,40	0,0081	85 036,45
		st36.039	2,77	1,40	0,0858	92 026,28
	Уровень 14	ds36.028	6,42	1,00	0,0041	113 133,24
	Уровень 15	ds36.029	7,86	1,00	0,0283	138 508,92
		st36.042	4,54	1,00	0,0525	145 825,34
	Уровень 16	ds36.030	10,34	1,00	0,0026	182 211,48

		st36.043	5,87	1,00	0,0406	188 545,10
--	--	----------	------	------	--------	------------

*для определения стоимости одного случая госпитализации по КСГ

**без учета коэффициента сложности лечения пациента

Для круглосуточного стационара: Уровень 2: Этанерцепт 50 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 4: Адалимумаб 40 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Нетакимаб 120 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 7: Адалимумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 10: Иксекизумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 12: Секукинумаб 300 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Устекинумаб 45 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 15: Гуселькумаб 100 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 16: Рисанкизумаб 150 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Устекинумаб 90 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия);

Для дневного стационара: Уровень 1: Этанерцепт 50 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 3: Адалимумаб 40 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Нетакимаб 120 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 6: Адалимумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 7: Тофацитиниб 10 мг перорально (30 дней приёма) (поддерживающая терапия); Уровень 9: Иксекизумаб 80 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 10: Тофацитиниб 20 мг перорально (30 дней приёма) (поддерживающая терапия); Уровень 11: Секукинумаб 300 мг (раствор для подкожного введения), подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 12: Устекинумаб 45 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 15: Гуселькумаб 100 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия); Уровень 16: Рисанкизумаб 150 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия), Устекинумаб 90 мг подкожно (1 введение) (поддерживающая терапия) [173].

Все уровни КСГ разрешены к использованию вне зависимости от длительности лечения в стационаре. В некоторых КСГ могут быть указаны количества дней лечения по одному законченному дню. Если в КСГ нет указаний по количеству дней введения препарата, а препарат вводится инъекционно, т.е. нет необходимости вводить препарат несколько дней подряд согласно инструкции, законченный случай будет составлять 1 день согласно разъяснениям в приложениях тарифных соглашений. Препарат для самостоятельного использования может выдаваться на срок до 5 календарных дней. Тариф на законченный случай зависит от коэффициента затратоемкости, умноженного на базовую ставку и все поправочные коэффициенты, для Ярославской области все итоговые тарифы были прописаны в тарифном соглашении, но без учета коэффициента сложности лечения пациента.

В ходе анализа тарифных соглашений по Ярославской области за 2022-2025 года были определены тарифы на законченные случаи и инициацию в рамках

круглосуточного и дневного стационаров для ГИБП и метотрексата.

В таблице 5.3.5 изображена динамика изменения тарифа на один законченный случай лечения дерматозов с применением наружной и системной терапии метотрексатом и на один законченный случай лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов для дневного стационара ГБУЗ ЯО КВД за период 2022, 2023, 2024 и 2025 годов.

Таблица 5.3.5. Динамика изменения тарифа на один законченный случай лечения пациента с псориазом обыкновенным в дневном стационаре ГБУЗ ЯО КВД за 2022-2025 года.

Дневной стационар	2022	2023	2024	2025
Метотрексат 5-40 мг	10 845,22	11 713,02	12 489,92	13 733,81
Адалимумаб 40 мг	17 741,12	21 542,78	20 833,72	21 157,23
Адалимумаб 80 мг	44 459,32	41 979,78	40 064,85	40 549,70
Этанерцепт 50 мг	17 741,12	9 068,37	8 493,75	9 881,29
Тофацитиниб 10 мг	122 044,60	63 604,69	44 231,59	44 083,60
Тофацитиниб 20 мг	122 044,60	105 828,73	80 891,00	69 028,38
Нетакимаб 120 мг	17 741,12	21 542,78	20 833,72	21 157,23
Секукинумаб 300 мг	44 459,32	78 649,60	80 891,00	78 956,24
Иксекизумаб 80 мг	44 459,32	50 846,61	58 449,18	59 578,50
Устекинумаб 45 мг	122 044,60	136 636,63	110 258,47	85 036,45
Устекинумаб 90 мг	122 044,60	257 951,59	210 901,37	182 211,48
Рисанкизумаб 150 мг	-	170 030,74	165 708,22	182 211,48
Гуселькумаб 100 мг	122 044,60	136 636,63	136 380,75	138 508,92

Максимального значения большинство тарифов достигали в 2023г., затем к 2024г. заметно сокращение размера тарифов в дневном стационаре и незначительный прирост к 2025 году.

В таблице 5.3.6 изображена динамика изменения тарифа на один законченный случай лечения дерматозов с применением наружной и системной терапии метотрексатом и на один законченный случай лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных

иммунодепрессантов для круглосуточного стационара ГБУЗ ЯО КВД за период 2022, 2023, 2024 и 2025 годов.

Таблица 5.3.6 – Динамика изменения тарифа на один законченный случай лечения пациента с псориазом обыкновенным в круглосуточном стационаре ГБУЗ ЯО КВД за 2022-2025 года.

Круглосуточный стационар	2022	2023	2024	2025
Метотрексат 5-40 мг	55 981,08	59 934,84	64 632,53	74 132,72
Адалимумаб 40 мг	25 225,62	28 305,64	29 495,76	31330,84
Адалимумаб 80 мг	51 906,56	46 483,58	46 486,46	51574,43
Этанерцепт 50 мг	25 225,62	15 442,73	15 682,18	18308,47
Нетакимаб 120 мг	25 225,62	22 852,26	29 495,76	31330,84
Секукинумаб 300 мг	51 906,56	79 840,61	86 931,73	92026,28
Иксекизумаб 80 мг	51 906,56	59 325,54	62 550,79	68 265,82
Устекинумаб 45 мг	153 051,57	139 970,11	120 255,65	92026,28
Устекинумаб 90 мг	153 051,57	262 541,33	204 708,44	188 545,10
Рисанкизумаб 150 мг	-	174 508,19	204 708,44	188 545,10
Гуселькумаб 100 мг	153 051,57	139 970,11	144 780,11	145 825,34

На лекарственную терапию кроме препаратов Устекинумаба и Рисанкизумаба наблюдалось увеличение тарифа в круглосуточном стационаре с 2022 до 2025 года. В отличие от дневного стационара к 2025 году сокращения размера тарифов в круглосуточном стационаре не наблюдалось на всех видах терапии, кроме Устекинумаба и Рисанкизумаба, обладающих максимальными тарифами в денежном выражении.

Определив размер тарифов на законченные случаи и инициацию в рамках дневного и круглосуточного стационаров, с учетом годового курса введения лекарственных препаратов, были высчитаны затраты на годовой курс поддерживающей терапии на одного пациента.

Таким образом, в 55% случаев финансирование осуществлялось за счёт средств обязательного медицинского страхования в рамках клинко-статистических групп. Обеспечение за счет льготного источника финансирования превалировало для терапии метотрексатом (38%) по сравнению с ГИБП, представленными моноклональными антителами и селективными

иммунодепрессантами (29,5%). В рамках оказания медицинской помощи пациентам с псориазом в Ярославской области применялись различные источники лекарственного обеспечения, включая обеспечение необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС), региональное льготное обеспечение (РЛО) и обязательное медицинское страхование (ОМС). ГБУЗ ЯО Областной кожно-венерологический диспансер не имел возможности предоставлять высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП) пациентам с псориазом, поскольку лицензия на осуществление данного вида медицинской деятельности отсутствовала. Проанализированы изменения тарифов на один законченный случай госпитализации по КСГ для ГБУЗ Ярославской области Областного кожно-венерологического диспансера за 2022, 2023, 2024 и 2025 год в дневном и круглосуточном стационаре для терапии метотрексатом, селективными иммунодепрессантами и моноклональными антителами. К 2023 году большинство тарифов достигли своего пика, после чего к 2024 году произошло заметное снижение стоимости услуг в дневном стационаре. К 2025 году тарифы незначительно выросли. На все виды лечения, кроме препаратов Устекинумаба и Рисанкизумаба, тарифы в круглосуточном стационаре увеличились с 2022 по 2025 год. В отличие от дневного стационара, в круглосуточном стационаре к 2025 году не наблюдалось снижения стоимости услуг на все виды лечения, кроме Устекинумаба и Рисанкизумаба, которые имеют самые высокие тарифы в денежном выражении.

Глава 6. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ДВУХ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО

6.1. Анализ «затраты-эффективность»

В рамках исследования, проведённого среди определённых групп пациентов, был выполнен клиничко-экономический анализ результативности использования двух вариантов лечения: с применением метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов. Затраты на лечение при использовании различных вариантов терапии включали средний тариф на законченный случай для обеспечения за счет средств ОМС или стоимость лекарственного препарата при льготном источнике финансирования, указанную в аукционной документации за 2022-2025 года. Анализ проводился в 2 этапа: экономический анализ медицинских вмешательств; расчет и сравнение коэффициентов эффективности затрат по каждому из рассматриваемых вариантов лечения.

ОМС является основным источником финансирования терапии в кожно-венерологических отделениях, где препараты вводятся в рамках клиничко-статистических групп и законченных клинических случаев.

Расчет затрат на медицинские вмешательства в зависимости от применяемого варианта терапии для лечения псориаза обыкновенного (бляшечного, вульгарного) был подробно представлен в четверной главе для 2022 - 2025 годов, его итоговые значения представлены ниже в краткой версии таблицы, отражающей тариф на законченный случай обращения за медицинской помощью в период 2023 года для круглосуточного и дневного стационаров (таблица 6.1.1).

Таблица 6.1.1. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» поддерживающей терапии одного пациента по динамике показателя PASI на различных вариантах терапии в круглосуточном стационаре в 2023 году.

Вид стационара	Круглосуточный стационар		Дневной стационар	
Вид затрат Препарат	Затраты на 1 законченный случай (С), руб./случай	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (С), руб./год	Затраты на 1 законченный случай (С), руб./случай	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (С), руб./год
Этанерцепт 50 мг/мл	15 442,73	370625,52	9 068,37	217640,88
Тофацитиниб 10 мг	-	-	63 604,69	763256,28
Тофацитиниб 20 мг	-	-	105 828,73	1269944,76
Адалимумаб 40 мг/0,4 мл	28 305,64	679335,36	21 542,78	517026,72
Адалимумаб 80 мг/0,4 мл	46 483,58	1115605,92	41 979,78	1007514,72
Нетакимаб 120 мг	22 852,26	274227,12	21 542,78	258513,36
Секукинумаб 300 мг	79 840,61	958087,32	78 649,60	943795,20
Иксекизумаб 80 мг	59 325,54	711906,48	50 846,61	610159,32
Устекинумаб 45 мг	139 970,11	559880,44	136 636,63	546546,52
Устекинумаб 90 мг	262 541,33	1050165,32	257 951,59	1031806,36
Рисанкизумаб 150 мг	174 508,19	698032,76	170 030,74	680122,96
Гуселькумаб 100 мг	139 970,11	839820,66	136 636,63	819819,78
Метотрексат, все дозировки	59 934,84	1438436,16	11 713,02	281112,48

Для расчета коэффициентов динамики очищения кожи учитывались длительности курсов терапии псориаза различными препаратами на первый и второй год терапии соответственно, так как курсы терапии имеют отличия из-за нагрузочной дозы (рисунок 6.1.1):

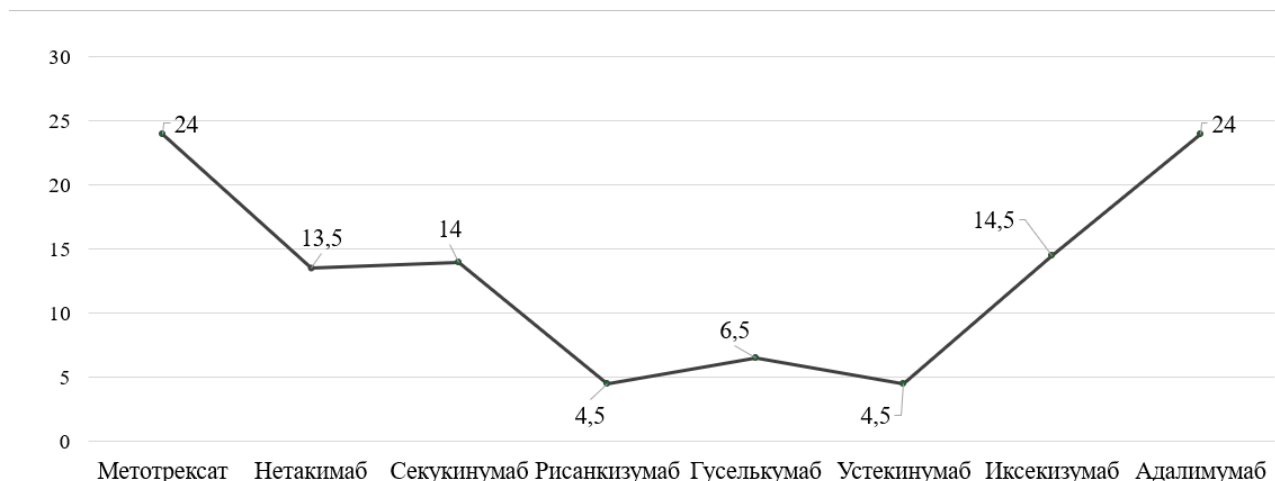


Рисунок 6.1.1. Средние значения длительности курсов системными препаратами в упаковках.

В соответствии с инструкциями на лекарственные препараты, терапия псориаза с применением рисанкизумаба требует меньшего количества упаковок в год - 5 упаковок в первый год терапии и 4 – во второй год, по сравнению с иксекизумабом (17 упаковок в первый год и 12 – во второй год), нетакимабом (15 упаковок в первый год и 12 – во второй год), секукинумабом (16 упаковок в первый год и 12 – во второй год) и гуселькумабом (7 упаковок в первый год и 6 – во второй год).

Для максимально точного расчета стоимости лечения одного пациента было решено произвести дополнительный анализ расчета и сравнения коэффициентов эффективности затрат по каждому из рассматриваемых вариантов лечения, объединив лекарственные препараты по классам препаратов: цитотоксические средства класса антиметаболитов, иммунодепрессанты с селективным механизмом действия, моноклональные антитела против ФНО- α , моноклональные антитела-17, моноклональные антитела - 12/23, моноклональные антитела-23. Важно подчеркнуть, что для обеспечения более точной оценочной сравнимости, корректности учета различий в иммуногенности и клинических исходах между моноклональными антителами и рецепторными реконструкциями, иФНО- α были разделены на подкатегории по молекулярной природе на: человеческие моноклональные антитела против ФНО- α (адалимумаб) и рекомбинантные клоновые белки, действующие, как антагонисты ФНО- α (этанерцепт). В связи с принадлежностью этанерцепта и тофацитиниба к

препаратам, снижающим активность иммунной системы посредством подавления факторов воспаления, что обеспечивает одинаковый клинико-иммунный эффект в контексте аутоиммунных состояний, было логично объединить их в одну группу иммунодепрессантов с селективным механизмом действия и выделить в отдельную группу человеческое моноклональное антитело против ФНО- α адалимумаб из-за кардинального различия в механизме действия и различия в иммуногенности в рамках данного исследования.

Для определения экономической составляющей лечения псориаза обыкновенного (одного законченного клинического случая) был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность» – CER, где за критерий эффективности приняли динамику очищения кожи по шкале PASI. Средняя стоимость лечения, которая включала средний тариф на законченный случай пребывания в стационаре при обеспечении за счет ОМС или стоимость терапии при льготном источнике финансирования лекарственного обеспечения.

Динамика очищения кожи у больных псориазом обыкновенным по показателю PASI в зависимости от применяемой терапии в общей совокупности анализируемых амбулаторных карт среди пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания, у которых применялись препараты метотрексата и ГИБП, представлена в таблице 6.1.2.

Таблица 6.1.2. Динамика индекса PASI в общей совокупности анализируемых амбулаторных карт среди пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного.

ЛП	Число пациентов, n	PASI до терапии, $M \pm m$	PASI после терапии, $M \pm m$	Δ PASI, ед.	Процент очищения кожи
Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (этанерцепт, тофацитиниб)	13	30,62 \pm 9,88	8,00 \pm 7,88	22,62 \pm 8,01 (n=13)	73,87%
Моноклональные антитела против ФНО- α (адалимумаб)	12	29,59 \pm 8,17	8,67 \pm 6,14	20,92 \pm 6,17* (n=12)	70,70%
Ингибиторы ИЛ-17 (нетакимаб, секукинумаб,	111	31,66 \pm 9,10	3,32 \pm 4,41	28,34 \pm 7,89* (n=111)	89,51%

иксекизумаб)					
Ингибиторы ИЛ-12/23 (устекинумаб)	3	37,00±8,64	10,67±10,07	26,33±1,53 (n=3)	71,16%
Ингибиторы ИЛ-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб)	12	36,83±6,70	5,75±7,64	31,08±7,69* (n=12)	84,39%
Препараты цитотоксического антиметаболита - метотрексата	158	41,32±14,37	19,76±10,60	21,56±10,88* (n=158)	52,18%

Примечание: * - $p < 0,0083$ при сравнении динамики индекса PASI по классам препаратов между собой. В значения значимости внесена поправка Бонферрони для нескольких испытаний.

Статистические различия были выявлены между подгруппами пациентов, которые получали лечение ингибиторами ФНО- α , ингибиторами ИЛ-17, ингибиторами ИЛ -23 и препаратами метотрексата ($p < 0,0083$).

Динамика очищения кожи у больных псориазом обыкновенным по показателю PASI в зависимости от применяемой терапии в общей совокупности анализируемых амбулаторных карт у пациентов со средней степенью тяжести заболевания, у которых применялся метотрексат и ГИБП, представлена в таблице 6.1.3.

В общей совокупности анализируемых амбулаторных карт у пациентов со средней степенью тяжести заболевания, у которых использовались препараты метотрексата и ГИБП, статистически значимых различий по динамике очищения кожи на основании индекса PASI между подгруппами пациентов выявлено не было ($p = 0,099$, $p > 0,01$) (таблица 6.1.3).

Таблица 6.1.3. Динамика индекса PASI в общей совокупности анализируемых амбулаторных карт среди пациентов со средней степенью тяжести заболевания псориаза обыкновенного.

ЛП	Число пациентов, n	PASI до терапии, ед. M±m	PASI после терапии, ед. M±m	Δ PASI, ед. M±m	Процент очищения кожи
Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (этанерцепт, тофацитиниб)	3	16,00±2,65	5,33±4,73	10,67±2,08 (n=3)	66,69%
Моноклональные антитела против ФНО-	2	16,50±0,71	1,00±1,41	15,50±2,12 (n=2)	93,94%

<i>a</i> (адалимумаб)					
Ингибиторы ИЛ-17 (нетакимаб, секукинумаб, иксекизумаб)	9	16,78±1,79	3,78±2,28	13,00±3,20 (n=9)	77,47%
Ингибиторы ИЛ-12/23 (устекинумаб)	1	15,00±0,00	5,00±0,00	10,00±0,00 (n=1)	66,67%
Ингибиторы ИЛ-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб)	0	-	-	-	-
Препараты цитотоксического антиметаболита - метотрексата	12	15,58±3,62	6,50±3,99	9,08±4,19 (n=12)	58,28%

Примечание: * - $p < 0,01$ при сравнении динамики индекса PASI по классам препаратов между собой. В значения значимости внесена поправка Бонферрони для нескольких испытаний.

На основании данных реальной клинической практики терапии тяжелой и средней степени тяжести псориаза обыкновенного, полученной на основании анализа медицинской документации 170 пациентов, получающих терапию метотрексатом, было зафиксировано 52,18% снижение индекса PASI у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного и 58,28% снижение индекса PASI у пациентов со средней степенью тяжести заболевания. Следующим по эффективности оказалось моноклональное антитело против ФНО- α - адалимумаб, снизивший индекс PASI на 70,70% от исходного в группе пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания. Максимальную эффективность в снижении показателя PASI для пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания продемонстрировали препараты из группы ингибиторов ИЛ-17 (нетакимаб, секукинумаб, иксекизумаб) - снижение PASI на 89,51%, препараты из группы ингибиторов ИЛ-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб) - снижение PASI на 84,39%, в группе ингибиторов ИЛ-12/23 (устекинумаб) - снижение PASI составило 71,16% от исходного ($p < 0,0083$). Среди пациентов со средней степенью тяжести заболевания препараты из группы ингибиторов ИЛ-23 не были назначены, максимальное очищение кожи по дерматологическому индексу PASI было зафиксировано у двух пациентов получающих терапию ингибитором аФНО адалимумабом - 93,94% и получающих терапию ингибиторами ИЛ-17 (нетакимаб,

секукинумаб, иксекизумаб) – 77,47%, но статистических различий зафиксировано не было.

Было проанализировано распределение пациентов с псориазом обыкновенным, получающих лечение за счет всех источников финансирования, по степени очищения кожи от исходного уровня по дерматологическому индексу PASI (таблица 6.1.4).

Таблица 6.1.4. Динамика очищения кожи по дерматологическому индексу PASI (от исходного уровня поражения кожи).

Класс препаратов/ЛП	Источник финансирования терапии	Группа I, II M±m	
		Тяжелая степень тяжести	Средняя степень тяжести
Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (этанерцепт, тофацитиниб)	Льготное финансирование	23,67±15,31 (n=3)	- (n=0)
	ОМС	22,30±5,7 (n=10)	10,00±0 (n=1)
	Средства пациента	- (n=0)	11,00±2,83 (n=2)
Моноклональные антитела против ФНО-α (адалимумаб)	Льготное финансирование	(n=0)	(n=0)
	ОМС	20,92±6,17 (n=12)	15,5±2,12 (n=2)
	Средства пациента	(n=0)	(n=0)
Ингибиторы ИЛ-17 (нетакимаб, секукинумаб, иксекизумаб)	Льготное финансирование	28,00±3,61* (n=32)	- (n=0)
	ОМС	27,85±8,01**(n=72)	- (n=0)
	Средства пациента	24,43±3,60 (n=7)	13,00±3,20 (n=9)
Ингибиторы ИЛ-12/23 (устекинумаб)	Льготное финансирование	26,33±1,53 (n=3)	(n=0)
	ОМС	(n=0)	(n=0)
	Средства пациента	(n=0)	10,00±0,00 (n=1)
Ингибиторы ИЛ-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб)	Льготное финансирование	36,33±8,14* (n=11)	(n=0)
	ОМС	20,00±0 (n=1)	- (n=0)
	Средства пациента	(n=0)	(n=0)
Препараты цитотоксического антиметаболита - метотрексата	Льготное финансирование	18,67±17,04* (n=54)	8,80±4,24 (n=10)
	ОМС	22,17±11,05 (n=86)	11,0±4,24 (n=2)
	Средства пациента	10,61±7,61** (n=18)	- (n=0)

Примечание: * - $p<0,01$; ** - $p<0,001$ при сравнении классов препаратов между собой в зависимости от источников финансирования.

Статистически достоверные различия по индексу PASI были получены у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, получающих

терапию за счет льготного источника финансирования ($p=0,009$, $p<0,01$). Статистически достоверные различия по индексу были получены у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, получающих терапию за счет средств пациентов ($p=0,0001$, $p<0,05$). Других статистически значимых различий по динамике дерматологического индекса у пациентов со средней степенью тяжести заболевания, получающих лечение за счет средств ОМС ($p=0,331$, $p>0,17$) и средств пациентов не было получено ($p=0,526$, $p>0,17$), как и у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания, получающих терапию за счет средств обязательного медицинского страхования ($p=0,012$, $p>0,01$).

Следующий анализируемый критерий- «Ef» - эффективность лечения, где за критерий достижения результата была взята динамика дерматологического очищения кожи на основании индекса PASI. Средняя стоимость лечения включала средний тариф на законченный случай пребывания в стационаре при обеспечении за счет средств ОМС или стоимость терапии при льготном источнике финансирования лекарственного обеспечения по данным государственного реестра предельных отпускных цен на лекарства из перечня ЖНВЛП на декабрь 2023 года [158, 170].

6.1.1. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» на основании индекса PASI при обеспечении за счет средств обязательного медицинского страхования

Были определены коэффициенты «затраты-эффективность» при обеспечении терапии в дневном и отдельно в круглосуточном стационарах за счет средств обязательного медицинского страхования для пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести псориаза обыкновенного. За критерий эффективности терапии было взято очищение кожи по индексу PASI на каждом препарате сравнения. Объединение коэффициентов эффективности лечения по классам препаратов имело смысловые ограничения в связи с разной стоимостью оплаты законченного случая в рамках стационара при обеспечении за счет средств обязательного медицинского страхования, вместе с тем, в конце главы

представлен краткий анализ эффективности терапии на разных классах препаратов.

В таблице 6.1.1.1 отражены коэффициенты «затраты-эффективность» при обеспечении за счет средств обязательного медицинского страхования пациентов только с тяжелой степенью тяжести псориаза в условиях круглосуточного стационара.

Таблица 6.1.1.1. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» при обеспечении лечения за счет средств обязательного медицинского страхования пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза в условиях круглосуточного стационара.

Препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 законченный случай (C), руб./случай в круглосуточном стационаре	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (Процент очищения кожи по индексу PASI в общей выборке пациентов = 73,87%)					
Этанерцепт 50 мг/мл	74,39%, n=6	15 442,73	207	370625,52	4982
Моноклональные антитела против ФНО-α (Процент очищения кожи по индексу PASI = 70,70 %)					
Адалимумаб 40 мг	66,89%, n=5	28 305,64	423	679335,36	10156
Адалимумаб 80 мг	73,01%, n=7	46 483,58	637	1115605,92	15280
Ингибиторы ИЛ-17 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 89,51 %)					
Нетакимаб 120 мг	89,90%, n=20	22 852,26	254	274227,12	3050
Секукинумаб 300 мг	91,90%, n=26	79 840,61	869	958087,32	10425
Иксекизумаб 80 мг	86,46%, n=6	59 325,54	686	711906,48	8234
Ингибиторы ИЛ-12/23 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 71,16 %)					
Устекинумаб 90 мг	-	262 541,33	-	1050165,32	-
Ингибиторы ИЛ-23 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 84,39 %)					
Гуселькумаб 100 мг	-	139 970,11	-	839820,66	-
Рисанкизумаб 150 мг	50,00%, n=1	174 508,19	3490	698032, 76	13961
Препараты метотрексата (Очищение кожи по индексу PASI = 52,18 %)					
Метотрексат 5 мг табл.	43,60%, n=3	59934,84	1375	1438436,16	32992
Метотрексат 5 мг в/м	42,37%, n=5	59934,84	1415	1438436,16	33949
Метотрексат 7,5 мг в/м	92,59%, n=1	59934,84	647	1438436,16	15536

Метотрексат 10 мг табл.	50,87%, n=3	59934,84	1178	1438436,16	28277
Метотрексат 10 мг в/м	40,19%, n=13	59934,84	1491	1438436,16	35791
Метотрексат 15 мг табл.	61,06%, n=47	59934,84	982	1438436,16	23558
Метотрексат 15 мг в/м	33,97%, n=12	59934,84	1764	1438436,16	42344
Метотрексат 20 мг в/м	22,73%, n=2	59934,84	2637	1438436,16	63284
Метотрексат 25 мг в/м	-	59934,84	-	1438436,16	-

Примечание - критерий эффективности лечения – очищение кожи по индексу PASI.

Показатели «затраты-эффективность» (CER) годовой терапии в круглосуточном стационаре на основании динамики индекса PASI для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного минимальны при терапии наталиумабом (CERNETA =3050) и максимальны при терапии метотрексатом (CERMETA=42344). В круглосуточном стационаре для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» в порядке убывания является применение наталиумаба, этанерцепта, иксекизумаба, секукинумаба, рисанкизумаба, адалимумаба: CERNETA=3050; CERЭТА =4982; CЕРИКСЕ =8234; CERСЕКУ =10425, CЕРИСА =13961, CЕРАДА=15280, когда как при терапии метотрексатом больше в 2-3 раза: CERMETA=29707.

В таблице 6.1.1.2 представлен расчет коэффициентов «затраты-эффективность» при обеспечении терапии в дневном стационаре за счет средств обязательного медицинского страхования для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного.

Таблица 6.1.1.2. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» при обеспечении лечения за счет средств обязательного медицинского страхования пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза в условиях дневного стационара.

Препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 законченный случай (C), руб./случай в дневном стационаре	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (Процент очищения кожи по индексу					

PASI в общей выборке пациентов = 73,87%)					
Этанерцепт 50 мг/мл	74,39%, n=6	9 068,37	122	217640,88	2926
Тофацитиниб 10 мг	75,00%, n=4	63 604,69	848	826860,97	11025
Моноклональные антитела против ФНО- α (Процент очищения кожи по индексу PASI = 70,70 %)					
Адалимумаб 40 мг	66,89%, n=5	21 542,78	322	517026,72	7730
Адалимумаб 80 мг	73,01%, n=7	41 979,78	575	1007514,72	13800
Ингибиторы ИЛ-17 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 89,51 %)					
Нетакимаб 120 мг	89,90%, n=20	21 542,78	240	258513,36	2876
Секукинумаб 300 мг	91,90%, n=26	78 649,60	856	943795,20	10270
Иксекизумаб 80 мг	86,46%, n=6	50 846,61	588	610159,32	7057
Ингибиторы ИЛ-12/23 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 71,16 %)					
Устекинумаб 90 мг	-	257 951,59	-	1031806,36	-
Ингибиторы ИЛ-23 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 84,39 %)					
Гуселькумаб 100 мг	-	136 636,63	-	819819,78	-
Рисанкизумаб 150 мг	50,00%, n=1	170 030,74	3401	680122,96	13602
Препараты метотрексата (Очищение кожи по индексу PASI = 52,18 %)					
Метотрексат 5 мг табл.	43,60%, n=3	11 713,02	269	281112,48	6448
Метотрексат 5 мг в/м	42,37%, n=5	11 713,02	276	281112,48	6635
Метотрексат 7,5 мг в/м	92,59%, n=1	11 713,02	127	281112,48	3036
Метотрексат 10 мг табл.	50,87%, n=3	11 713,02	230	281112,48	5526
Метотрексат 10 мг в/м	40,19%, n=13	11 713,02	291	281112,48	6995
Метотрексат 15 мг табл.	61,06%, n=47	11 713,02	192	281112,48	4604
Метотрексат 15 мг в/м	33,97%, n=12	11 713,02	345	281112,48	8275
Метотрексат 20 мг в/м	22,73%, n=2	11 713,02	515	281112,48	12367
Метотрексат 25 мг в/м	-	11 713,02	-	281112,48	-

Примечание - критерий эффективности лечения – очищение кожи по индексу PASI.

Показатели «затраты-эффективность» (CER) годовой терапии в дневном стационаре на основании динамики индекса PASI для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного оказались минимальными при терапии нетакимабом (CER_{НЕТА} =2926) и этанерцептом (CER_{ЭТА} =2876) и

максимальны при терапии рисанкизумабом (CERПИСА=13602), адалимумабом 80 мг (CERAДА=13800) и метотрексатом 20 мг в/м (CERMЕТА=12367). В условиях дневного стационара для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» в порядке убывания является применение нетакимаба (CERNЕТА=2876), этанерцепта (CERЭТА=2926), метотрексата 7,5 мг в/м (CERMЕТА=3036), метотрексата 10 мг (CERMЕТА=5526), метотрексата 15 мг (CERMЕТА=4604). По данным анализа «затраты-эффективность» у пациентов группы I и группы II, с точки зрения динамики очищения кожи по показателю PASI, экономически равноценно приемлемыми является назначение адалимумаба 80 мг, рисанкизумаба и метотрексата 20 мг в/м пациентам с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, обеспечивающихся в дневном стационаре за счет средств ОМС.

В таблице 6.1.1.3 представлен расчет коэффициентов «затраты-эффективность» при обеспечении терапии в круглосуточном стационаре за счет средств ОМС для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного.

Таблица 6.1.1.3. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» при обеспечении лечения за счет средств ОМС пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного в рамках круглосуточного стационара.

Препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 законченный случай (C), руб./случай в круглосуточном стационаре	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (Процент очищения кожи по индексу PASI в общей выборке пациентов = 66,69%)					
Этанерцепт 50 мг/мл	58,82%, n=1	15 442,73	263	370625,52	6301
Моноклональные антитела против ФНО-α (Процент очищения кожи по индексу PASI = 93,94 %)					
Адалимумаб 40 мг	87,50%, n=1	28 305,64	324	679335,36	7764
Адалимумаб 80 мг	100,00%, n=1	46 483,58	465	1115605,92	11156
Ингибиторы ИЛ-17 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 77,47 %)					
Нетакимаб 120 мг	-	22 852,26	-	274227,12	-
Секукинумаб 300 мг	-	79 840,61	-	958087,32	-
Иксекизумаб 80 мг	-	59 325,54	-	711906,48	-
Ингибиторы ИЛ-12/23 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 66,67 %)					
Устекинумаб 90 мг	-	262 541,33	-	1050165,32	-
Ингибиторы ИЛ-23 (По проценту очищения кожи по индексу PASI нет данных в данной группе)					
Гуселькумаб 100 мг	-	139 970,11	-	839820,66	-
Рисанкизумаб 150 мг	-	174 508,19	-	698032, 76	-
Препараты метотрексата (Очищение кожи по индексу PASI = 58,28 %)					
Метотрексат 10 мг табл.	73,33%, n=2	59934,84	817	1438436,16	19616

Примечание - критерий эффективности лечения – очищение кожи по индексу PASI.

В круглосуточном стационаре при обеспечении терапии за счет средств ОМС для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» в порядке убывания является применение этанерцепта, адалимумаба 40 мг, адалимумаба 80 мг, метотрексата 10 мг: CERЭТА =6301; CERAДА=7764, CERAДА=11156, при этом при терапии метотрексатом данный

коэффициент был больше: CERМЕТА=19616.

В таблице 6.1.1.4 представлен расчет коэффициентов «затраты-эффективность» при обеспечении терапии в дневном стационаре за счет средств обязательного медицинского страхования для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного.

Таблица 6.1.1.4. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» при обеспечении лечения за счет средств обязательного медицинского страхования пациентов со средней степенью тяжести псориаза в условиях дневного стационара.

Препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 законченный случай (C), руб./случай в дневном стационаре	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (Процент очищения кожи по индексу PASI в общей выборке пациентов = 66,69%)					
Этанерцепт 50 мг/мл	58,82%, n=1	9 068,37	154	217640,88	3700
Тофацитиниб 10 мг	-	63 604,69	-	826860,97	-
Моноклональные антитела против ФНО-α (Процент очищения кожи по индексу PASI = 93,94 %)					
Адалимумаб 40 мг	87,50%, n=1	21 542,78	246	517026,72	5909
Адалимумаб 80 мг	100,00%, n=1	41 979,78	420	1007514,72	10075
Ингибиторы ИЛ-17 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 77,47 %)					
Нетакимаб 120 мг	-	21 542,78	-	258513,36	-
Секукинумаб 300 мг	-	78 649,60	-	943795,20	-
Иксекизумаб 80 мг	-	50 846,61	-	610159,32	-
Ингибиторы ИЛ-12/23 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 66,67 %)					
Устекинумаб 90 мг	-	257 951,59	-	1031806,36	-
Ингибиторы ИЛ-23 (По проценту очищения кожи по индексу PASI нет данных в данной группе)					
Гуселькумаб 100 мг	-	136 636,63	-	819819,78	-
Рисанкизумаб 150 мг	-	170 030,74	-	680122,96	-
Препараты метотрексата (Очищение кожи по индексу PASI = 58,28 %)					
Метотрексат 10 мг табл.	73,33%, n=2	11 713,02	160	281112,48	3834

Примечание - критерий эффективности лечения – очищение кожи по индексу PASI.

В дневном стационаре при обеспечении терапии за счет средств ОМС для

пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» является применение этанерцепта и метотрексата 10 мг: CERЭТА =3700; CERMETA=3834.

6.1.2. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» на основании индекса PASI при обеспечении за счет льготного источника финансирования

Были определены коэффициенты «затраты-эффективность» при обеспечении терапии за счет льготного источника финансирования для пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести псориаза обыкновенного. За критерий эффективности терапии было принято очищение кожи по индексу PASI при использовании различных вариантов терапии. Объединение CER степенью тяжести заболевания и эффективности лечения по классам препаратов при подробном анализе имело смысловые ограничения в связи существенными различиями в стоимости лекарственных препаратов из различных групп, по данным официального реестра предельных отпускных цен на ЖНВЛП при льготном источнике финансирования, в конце главы представлены объединенные данные по эффективности различных классов препаратов. В таблице 6.1.2.1 представлены коэффициенты «затраты-эффективность» при обеспечении лечения пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза за счет льготного источника финансирования.

Таблица 6.1.2.1. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» при обеспечении лечения за счет льготного источника финансирования пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза.

Препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 уп., руб./ цена* на 2023 год	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (Процент очищения кожи по индексу PASI в общей выборке пациентов) = 73,87 %)					
Этанерцепт 50 мг/мл	-	35955,66	-	862935,84	-
Тофацитиниб 10 мг	71,82%, n=3	40258,92	561	523365,96	7287

Моноклональные антитела против ФНО-α (Процент очищения кожи по индексу PASI = 70,70 %)					
Адалимумаб 40 мг	-	43409,38	-	1041825,12	-
Ингибиторы ИЛ-17 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 89,51%)					
Нетакимаб 120 мг	89,39%, n=16	18181,82	203	218181,84	2441
Секукинумаб 300 мг	84,24%, n=16	69097,32	820	829167,84	9843
Иксекизумаб 80 мг	-	47877,39	-	574528,68	-
Ингибиторы ИЛ-12/23 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 71,16 %)					
Устекинумаб 90 мг	71,08%, n=3	157063,55	2210	628254,20	8839
Ингибиторы ИЛ-23 (Процент очищения кожи по индексу PASI = 84,39 %)					
Гуселькумаб 100 мг	82,82%, n=3	126989,00	1533	761934,00	9200
Рисанкизумаб 150 мг	89,89%, n=8	151568,32	1686	606273,28	6745
Препараты метотрексата (Очищение кожи по индексу PASI = 52,18 %)					
Метотрексат 5 мг табл.	-	326,47	-	7835,28	-
Метотрексат 5 мг в/м	-	740,92	-	17782,08	-
Метотрексат 7,5 мг в/м	-	459,56	-	11029,44	-
Метотрексат 10 мг табл.	53,21%, n=3	655,65	12	15735,60	296
Метотрексат 10 мг в/м	42,05%, n=6	565,75	16	13578,00	323
Метотрексат 15 мг табл.	63,64%, n=29	655,65+326,32	15	23567,28	370
Метотрексат 15 мг в/м	57,21%, n=9	850,89	15	20421,36	357
Метотрексат 20 мг в/м	60,78%, n=7	871,01	14	20904,24	344
Метотрексат 25 мг в/м	-	1088,76	-	26130,24	-

*- цены указаны согласно государственному реестру предельных отпускных цен на 2023 г.

Примечание - критерий эффективности лечения – очищение кожи по индексу PASI.

При обеспечении лечения за счет льготного источника финансирования пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» является применение всех дозировок метотрексата, среди ГИБП – нетакимаб (CERNETA =2441), при использовании терапии остальными препаратами из группы ГИБП данный коэффициент был выше в 2-3 раза: CERПИСА=6745,

CERTOФА=7287, CЕРУСТ=8839, CЕРГУС=9200, CЕРСЕРУ=9843.

Коэффициенты «затраты-эффективность» при льготном источнике финансирования не рассчитывались для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного, получающих лечение ГИБП, в связи с их отсутствием. В таблице 6.1.2.2 представлены коэффициенты «затраты-эффективность» при льготном источнике финансирования пациентов со средней степенью тяжести заболевания метотрексатом.

Таблица 6.1.2.2. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» при обеспечении лечения за счет льготного источника финансирования пациентов со средней степенью тяжести псориаза.

Лекарственный препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 уп., руб./цена* на 2023 год	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Препараты метотрексата (Очищение кожи по индексу PASI = 58,28 %)					
Метотрексат 5 мг табл.	-	326,47	-	7835,28	-
Метотрексат 5 мг в/м	-	740,92	-	17782,08	-
Метотрексат 7,5 мг в/м	-	459,56	-	11029,44	-
Метотрексат 10 мг табл.	68,67%, n=6	655,65	10	15735,60	229
Метотрексат 10 мг в/м	-	565,75	-	13578,00	-
Метотрексат 15 мг табл.	-	655,65+326,32	-	23567,28	-
Метотрексат 15 мг в/м	37,50%, n=4	850,89	23	20421,36	545
Метотрексат 20 мг в/м	-	871,01	-	20904,24	-
Метотрексат 25 мг в/м	-	1088,76	-	26130,24	-

*- цены указаны согласно государственному реестру предельных отпускных цен на 2023 г.

Примечание - критерий эффективности лечения – очищение кожи по индексу PASI.

Определены коэффициенты «затраты-эффективность» на поддерживающую терапию одного пациента с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного каждым отдельным классом лекарственных препаратов в рамках календарного года (таблица 6.1.2.3).

Таблица 6.1.2.3. Показатель «Затраты-эффективность» на основании динамики индекса PASI при различных вариантах терапии для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного.

CER (при поддерживающей терапии 1 пациента в рамках календарного года)					
I группа - Метотрексат	II группа - ГИБП				
Метотрексат	Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия	МАТ против ФНО- α	Ингибиторы ИЛ-17	Ингибиторы ИЛ-12/23	Ингибиторы ИЛ-23
Источник финансирования- средства ОМС (круглосуточный стационар)					
29707 n=86	4982 n=6	12830 n=12	7248 n=52	-	15378 n=1
Источник финансирования- средства ОМС (дневной стационар)					
5805 n=86	6991 n=10	10879 n=12	6756 n=52	-	14999 n=1
Источник финансирования- льгота					
340 n=54	9651 n=3	-	6227 n=32	8839 n=3	7922 n=11

На основании динамики индекса PASI внутри каждого отдельного класса лекарственных препаратов для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, получающих терапию в круглосуточном стационаре, минимальные значения показателя «затраты-эффективность» (CER) были зафиксированы при использовании иммунодепрессанта с селективным механизмом действия (CERЭТА =4982) и максимальны на препаратах цитотоксического антиметаболита - метотрексата (CERMETA=29707). Наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» являлось применение этанерцепта (CERЭТА =4982) и ингибиторов ИЛ-17 (нетакимаба, секукинумаба, иксекизумаба): CERИЛ-17 =7248 (рисунок 6.1.2.1).

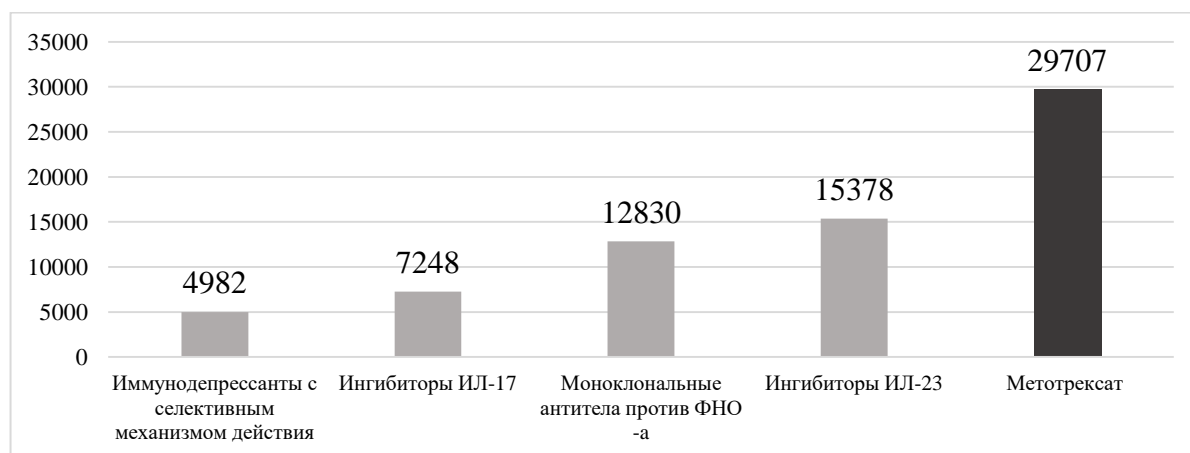


Рисунок 6.1.2.1. Показатель «затраты-эффективность» на основании динамики индекса PASI при терапии различными классами препаратов у пациентов с тяжелой формой псориаза обыкновенного в рамках круглосуточного стационара за счет средств ОМС.

Для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, получающих терапию в дневном стационаре, на основании динамики индекса PASI внутри каждого отдельного класса лекарственных препаратов, минимальные значения показателя «затраты-эффективность» (CER) были зафиксированы при назначении препаратов метотрексата (CERMETA=5805), следующим по предпочтительности назначения классом препаратов стали ингибиторы ИЛ-17 (CЕРИЛ-17 =6756) и иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (CЕРЭТА,ТОФА =6991) (рисунок 6.1.2.2).

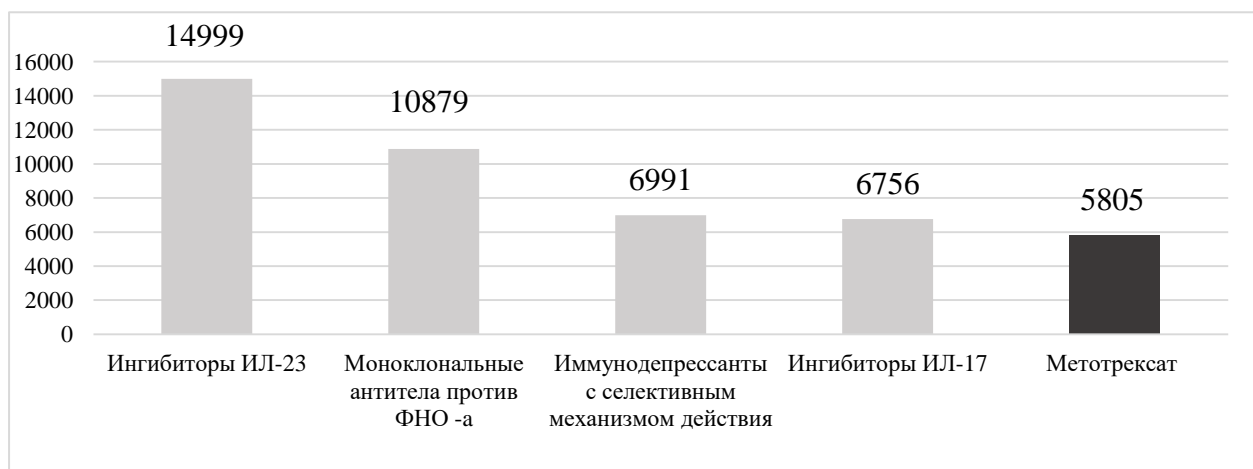


Рисунок 6.1.2.2. Показатель «затраты-эффективность» на основании динамики индекса PASI при терапии различными классами препаратов у пациентов с тяжелой формой псориаза обыкновенного в рамках дневного стационара за счет средств ОМС.

При обеспечении пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного за счет льготного источника финансирования, на основании динамики индекса PASI внутри каждого отдельного класса лекарственных препаратов, минимальные значения показателя «затраты-эффективность» (CER) были зафиксированы при использовании препаратов метотрексата (CERMETA=340), следующим классом препаратов по возрастанию значения коэффициента «затраты-эффективность» были препараты ингибиторов ИЛ-17 (CЕРИЛ-17 =6227) и ингибиторов ИЛ-23 (CЕРИЛ-23 =7992) (рисунок 6.1.2.3).

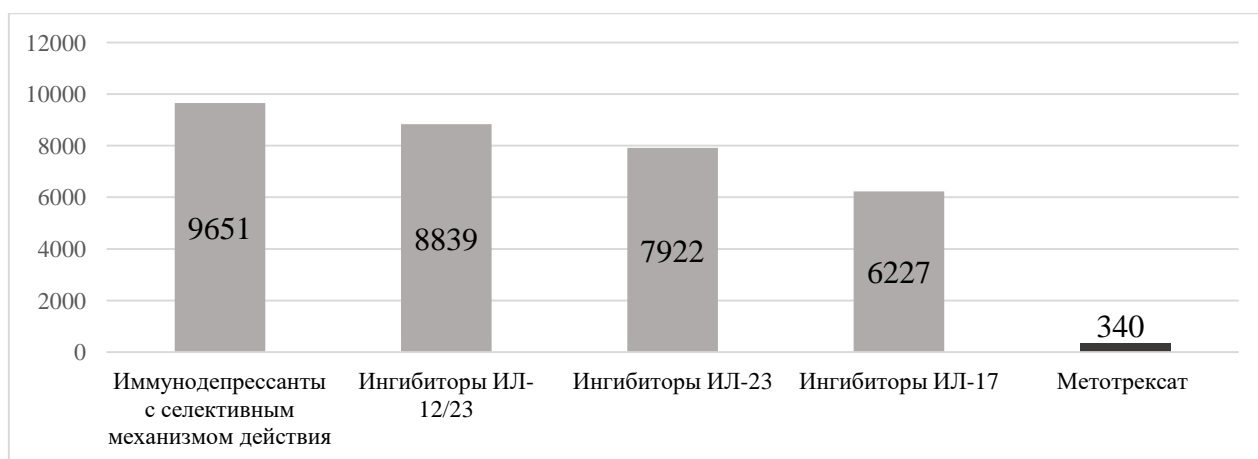


Рисунок 6.1.2.3. Показатель «затраты-эффективность» на основании динамики индекса PASI при терапии различными классами препаратов у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, обеспечивающихся лекарственной терапией за счет льготного источника финансирования.

Были определены коэффициенты «затраты-эффективность» на поддерживающую терапию одного пациента со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного каждым отдельным классом лекарственных препаратов в рамках календарного года (таблица 6.1.2.4).

Таблица 6.1.2.4. Показатель «Затраты-эффективность» на основании динамики индекса PASI при различных вариантах терапии у пациентов со средней степенью тяжести заболевания.

CER (при поддерживающей терапии 1 пациента в рамках календарного года)					
I группа - Метотрексат	II группа - ГИБП				
Метотрексат	Иммунодепрессанты с селективным механизмом действия	МАТ против ФНО- α	Ингибиторы ИЛ-17	Ингибиторы ИЛ-12/23	Ингибиторы ИЛ-23
Источник финансирования- средства ОМС (круглосуточный стационар)					
19616 n=2	6301 n=1	9573 n=2	-	-	-
Источник финансирования- средства ОМС (дневной стационар)					
3834 n=2	8879 n=1	8131 n=2	-	-	-
Источник финансирования- льгота					
681 n=10	-	-	-	-	-

6.2. Анализ «затраты-эффективность» годовой поддерживающей терапии одного пациента по динамике показателя PASI при различных вариантах терапии за 2023г.

Анализ проводился отдельно для пациентов ГБУЗ ЯО КВД со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза, согласно индексу распространенности и тяжести псориаза (PASI).

Для анализа «затраты-эффективность» годовой поддерживающей терапии одного пациента по динамике индекса PASI при различных вариантах терапии в ГБУЗ ЯО КВД за 2023 год, были выбраны данные карт пациентов, которые обеспечивались лекарственной терапией для лечения псориаза обыкновенного за счет средств ОМС в рамках клинко-статистических групп (таблица 6.2.1).

Таблица 6.2.1. Демографическая характеристика пациентов и источник финансирования их фармакотерапии для лечения псориаза обыкновенного в ГБУЗ ЯО КВД за 2023 год.

Препарат	Пациентов, n	Мужчин	Женщин	Источник финансирования		
				Льготное обеспечение	ОМС	Средства пациента
Этанерцепт 50 мг	7	6	1	0	7	0
Адалимумаб 40 мг	6	0	6	0	6	0
Адалимумаб 80 мг	8	2	6	0	8	0
Тофацитиниб 10 мг	3	3	0	1	2	0
Нетакимаб 120 мг	9	4	5	5	4	0
Секукинумаб 300 мг	7	3	4	7	0	0
Иксекизумаб 80 мг	0	0	0	0	0	0
Устекинумаб 90 мг	0	0	0	0	0	0
Рисанкизумаб 150 мг	0	0	0	0	0	0
Гуселькумаб 100 мг	1	1	0	1	0	0
Метотрексат 5 мг в/м	5	1	4	0	5	0
Метотрексат 7,5 мг в/м	1	1	0	0	0	0
Метотрексат 10 мг в/м	15	12	3	1	13	2
Метотрексат 15 мг в/м	10	5	5	2	8	0
Метотрексат 20 мг в/м	2	2	0	0	0	2
Метотрексат 25 мг в/м	0	0	0	0	0	0
Метотрексат 5 мг	5	1	4	0	5	0
Метотрексат 10 мг	3	2	2	0	2	1
Метотрексат 15 мг	0	0	0	0	0	0

Среди пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания, наблюдавшихся в кожно-венерологическом диспансере Ярославской области, получавших лечение препаратами метотрексата (группа I), мужчины составляли 48,4%, женщины- 51,6%. Среди пациентов II группы, в которой пациенты получали лечение селективными иммунодепрессантами и моноклональными антителами, доля мужчин составила 51,9%, доля женщин- 48,1%. Статистически значимых различий по полу между группами пациентов не наблюдалось ($p > 0,05$) (таблица 6.2.2).

Таблица 6.2.2. Сравнительная популяционная характеристика групп пациентов.

Группа	Степень тяжести заболевания	Пол	Кол-во наблюдений, n (%)	Средний возраст, лет, $M \pm m$
группа I, n=31	Средняя, n=0	м	0 (0%)	-
		ж	0 (0%)	-
	Тяжелая, n=31	м	15 (48,4%)	46,73 \pm 11,30
		ж	16 (51,6%)	43,94 \pm 2,74
группа II, n=27	Средняя, n=3	м	1 (3,7%)	31,00 \pm 0,00
		ж	2 (7,4%)	41,50 \pm 3,54
	Тяжелая, n=24	м	13 (48,2%)	47,23 \pm 9,81
		ж	11 (40,7%)	42,73 \pm 3,74

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении соответствующих показателей между группами I и II.

Средний возраст пациентов составил 45,29 \pm 8,08 лет в группе I, 45,17 \pm 7,88 – в группе II (табл. 6.2.2). Статистически значимых различий по возрасту выявлено не было ($p > 0,05$). При этом средний возраст и мужчин и женщин в I группе больных не имел достоверных различий со средним возрастом пациентов в группе II, получающих лечение селективными иммунодепрессантами и моноклональными антителами ($p > 0,05$).

За 2023 год список используемых в КВД препаратов включал: этанерцепт 50 мг (раствор для подкожного введения), адалимумаб 40 мг и 80 мг (раствор для подкожного введения), нетакимаб 120 мг раствор для подкожного введения, тофацитиниб 10 мг таблетки для перорального приема, метотрексат 5 мг, метотрексат 10 мг (в таблетированной и инъекционной форме) и метотрексат раствор для инъекций 15 мг/1,5мл.

По данным медицинской документации за 2023 год была оценена динамика очищения кожи отдельно у пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести

заболевания по дерматологическому индексу очищения кожи в процентном выражении от исходного значения (таблица 6.2.3).

Таблица 6.2.3. Динамика очищения кожи у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, проходящих лечение в ГБУЗ ЯО КВД и получавших различные варианты терапии в 2023 году.

Препарат	Число пациентов, n	PASI до терапии, ед. M±m	PASI после терапии, ед. M±m	Процент очищения кожи
Этанерцепт 50 мг/мл	6	28,50±8,64	5,17±1,72	81,23%
Адалимумаб 40 мг/0,4 мл	5	30,20±9,34	8,80±4,09	70,74%
Адалимумаб 80 мг/0,4 мл	7	28,86±7,97	5,79±3,67	79,77%
Тофацитиниб 10 мг	2	23,00±1,43	2,00±0,00	91,28%
Нетакимаб 120 мг	4	36,75±13,25	1,00±1,15	97,31%
Метотрексат, табл. 5 мг	3	36,80±3,81	20,67±4,04	43,53%
Метотрексат, р-р 5 мг/мл	5	35,40±5,08	20,74±3,01	41,19%
Метотрексат, табл. 10 мг	3	25,33±1,53	18,33±6,11	28,19%
Метотрексат 10 мг/мл	12	43,51±18,05	27,40±13,68	37,41%
Метотрексат 15 мг/мл	8	39,75±21,53	22,77±17,68	46,32%

Проверка распределения значений динамики дерматологического индекса очищения кожи в группах различных лекарственных препаратов показала, что распределения являлись одинаковыми для всех лекарственных препаратов, используемых в ГБУЗ ЯО КВД ($p=0,022$, $p>0,005$).

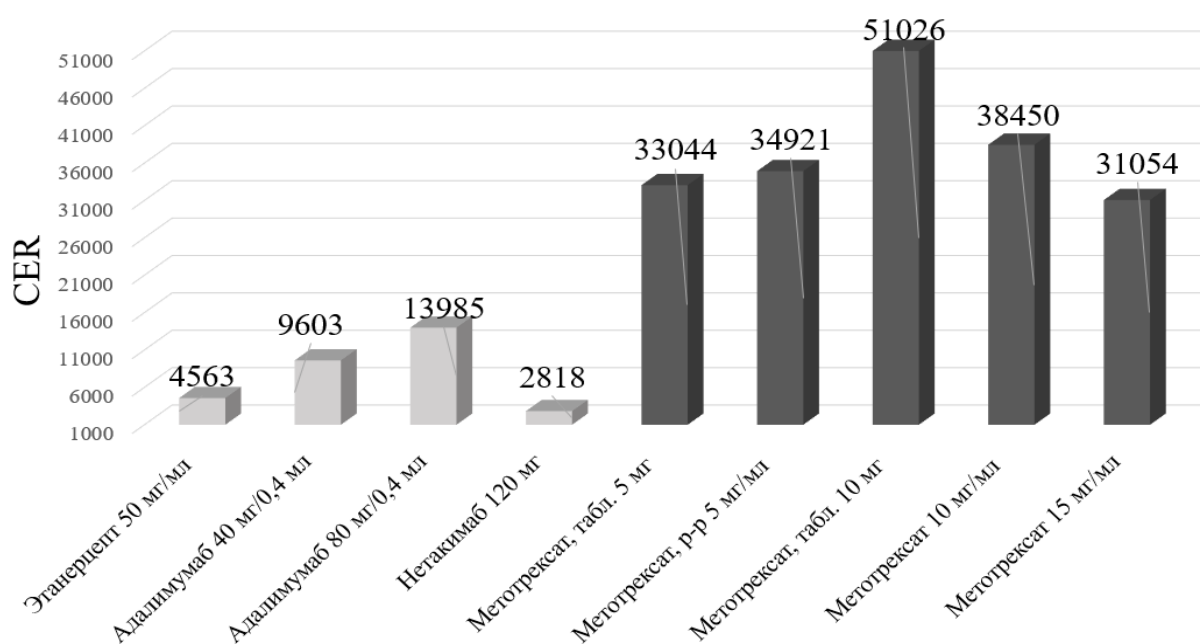
Был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность» на годовой курс поддерживающей терапии по каждому препарату, используемому в ГБУЗ ЯО КВД, при учете стоимости тарифа на законченный случай в круглосуточном стационаре и динамики индекса PASI и при учете стоимости годового курса терапии и динамики индекса PASI за 2023 год (таблица 6.2.4).

Таблица 6.2.4 - Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» поддерживающей терапии одного пациента по динамике показателя PASI, получающего различные варианты терапии в круглосуточном стационаре ГБУЗ ЯО КВД в 2023 году.

Препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 законченный случай (C), руб./случай в круглосуточно м стационаре	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Этанерцепт 50 мг/мл	81,23%	15 442,73	190	370625,52	4563
Адалимумаб 40 мг/0,4 мл	70,74%	28 305,64	400	679335,36	9603
Адалимумаб 80 мг/0,4 мл	79,77%	46 483,58	582	1115605,92	13985
Нетакимаб 120 мг	97,31%	22 852,26	235	274227,12	2818
Метотрексат, табл. 5 мг	43,53%	59 934,84	1377	1438436,16	33044
Метотрексат, р-р 5 мг/мл	41,19%	59 934,84	1455	1438436,16	34921
Метотрексат, табл. 10 мг	28,19%	59 934,84	2126	1438436,16	51026
Метотрексат 10 мг/мл	37,41%	59 934,84	1602	1438436,16	38450
Метотрексат 15 мг/мл	46,32%	59 934,84	1293	1438436,16	31054

Показатели «затраты-эффективность» (CER) на основании стоимости законченного случая в круглосуточном стационаре были минимальны на рисанкизумабе ($CER_{HETA} = 2818$) и максимальны на формах метотрексата ($CER_{META1} = 51026$, $CER_{META2} = 38450$).

При обеспечении лечения за счет средств ОМС в рамках клинико-статистических групп наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» является применение нетакимаба, этанерцепта, адалимумаба: $CER_{HETA} = 2818$; $CER_{ЭТА} = 4563$; $CER_{АДА} = 9603$, когда как при терапии метотрексатом больше в 8 раз по сравнению с нетакимабом ($CER_{HETA} = 2818 / CER_{META} = 38450$) и в 13 раз больше по сравнению с этанерцептом ($CER_{ЭТА} = 4563 / CER_{META} = 38450$) (рисунок 6.2.1).



ОМС (в рамках круглосуточного стационара)

Рисунок 6.2.1. – Соотношение «затраты-эффективность» поддерживающей терапии одного пациента по динамике показателя PASI при различных видах лечения в круглосуточном стационаре в 2023 году.

Был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность» на годовой курс поддерживающей терапии по каждому системному препарату, используемому в ГБУЗ ЯО КВД, при учете стоимости тарифа на законченный случай в дневном стационаре и динамики индекса PASI и при учете стоимости годового курса терапии и динамики индекса PASI за 2023 год (таблица 6.2.5).

Таблица 6.2.5. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» поддерживающей терапии одного пациента по динамике показателя PASI, получающего различные варианты терапии в дневном стационаре ГБУЗ ЯО КВД в 2023 году.

Препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 законченный случай (C), руб./случай в дневном стационаре	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Этанерцепт 50 мг/мл	81,23%	9 068,37	112	217640,88	2679
Адалимумаб 40 мг/0,4 мл	70,74%	21 542,78	305	517026,72	7308
Адалимумаб 80 мг/0,4 мл	79,77%	41 979,78	526	1007514,72	12630
Тофацитиниб 10 мг	91,28%	63 604,69	697	826860,97	9058
Нетакимаб 120 мг	97,31%	21 542,78	221	258513,36	2657

Метотрексат, табл. 5 мг	43,53%	11 713,02	269	281112,48	6458
Метотрексат, р-р 5 мг/мл	41,19%	11 713,02	284	281112,48	6824
Метотрексат, табл. 10 мг	28,19%	11 713,02	415	281112,48	9972
Метотрексат 10 мг/мл	37,41%	11 713,02	313	281112,48	7514
Метотрексат 15 мг/мл	46,32%	11 713,02	253	281112,48	6069

По данным анализа «затраты-эффективность» у пациентов, получающих лечение в 2023 году в ГБУЗ ЯО КВД, с точки зрения оценки общей стоимости болезни в дневном стационаре по ОМС и динамики очищения кожи по показателю PASI, наиболее экономически целесообразно оказалось применение нетакимаба (CERNETA=2657) и этанерцепта (CERЭТА=2679), затем инъекционной формы метотрексата в дозировке 15 мг/мл (в связи с одинаковым тарифом внутри группы метотрексата, но большей эффективностью формы и дозировки) (CERMETA=6069) у адалимумаба и метотрексата в дозировках 5 - 10 мг/мл были самые высокие коэффициенты «затраты-эффективность» (CERAДА=12630 и CERMETA=9972) (рисунок 6.2.2).

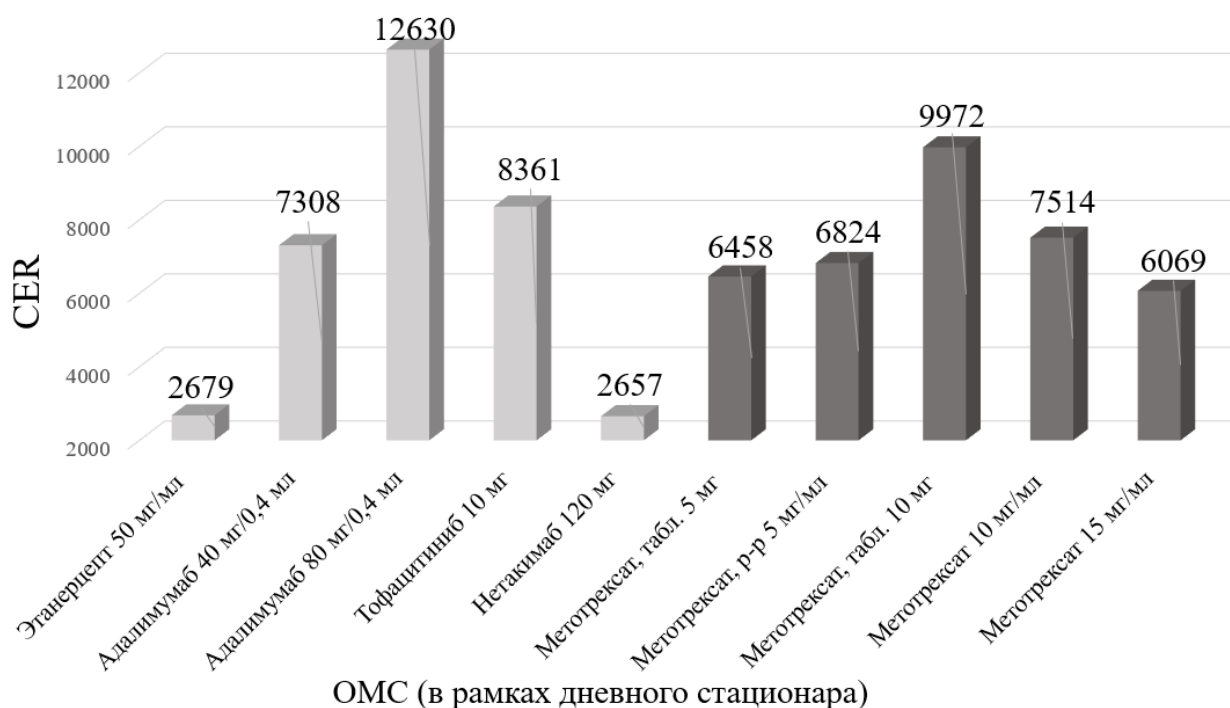


Рисунок 6.2.2. - Соотношение «затраты-эффективность» поддерживающей терапии одного пациента по динамике показателя PASI при различных вариантах терапии в дневном

стационаре в 2023 году.

Данные результаты показывают, что стоимость болезни при использовании современных генно-инженерных препаратов, представленных, как моноклональными антителами, так и селективными иммунодепрессантами, для ГБУЗ ЯО КВД в 2023 году оказалась меньше, чем при применении метотрексата. Нетакимаб и этанерцепт и в дневном и в круглосуточном стационаре оказались в числе препаратов с наименьшим коэффициентом «затраты-эффективность».

После анализа данных медицинской документации за 2023 год и оценки динамики очищения кожи у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания по дерматологическому индексу очищения кожи в процентном выражении от исходного значения был оценен этот же критерий у трех пациентов со средней степенью тяжести заболевания, среди которых было две женщины и один мужчина, средний возраст которых составил $38,0 \pm 6,56$ лет и у всех трех пациентов наблюдались осложнения основного заболевания в виде артропатических проявлений. Среди терапии, назначенной пациентам со средней степенью тяжести заболевания, не встречалось назначений препаратов метотрексата. Таким пациентам в ГБУЗ ЯО КВД были назначены адалимумаб и этанерцепт (таблица 6.2.6).

Таблица 6.2.6. Динамика очищения кожи у пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного, проходящих лечение в ГБУЗ ЯО КВД и получавших различные варианты терапии в 2023 году.

ЛП	Число пациент ов, n	PASI до терапии, ед.	PASI после терапии, ед.	Процент очищения кожи
Этанерцепт 50 мг/мл	1	17,00	7,00	58,8%
Адалимумаб 40 мг/0,4 мл	1	16,00	2,00	87,5%
Адалимумаб 80 мг/0,4 мл	1	17,00	0,00	100%

Был произведен расчет коэффициента «затраты-эффективность» на годовой курс поддерживающей терапии по каждому системному препарату, используемому в круглосуточном стационаре ГБУЗ ЯО КВД, для терапии одного

пациента со средней степенью тяжести заболевания (таблица 6.2.7).

Таблица 6.2.7. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» поддерживающей терапии одного пациента со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного по динамике показателя PASI при различных вариантах терапии в условиях круглосуточного стационара в 2023 году.

Лекарственный препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 законченный случай (C), руб./случай в круглосуточном стационаре	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Этанерцепт 50 мг/мл	58,8%	15 442,73	262	370625,52	6303
Адалимумаб 40 мг/0,4 мл	87,5%	28 305,64	323	679335,36	7808
Адалимумаб 80 мг/0,4 мл	100%	46 483,58	464	1115605,92	11156

Показатели «затраты-эффективность» (CER), как на основании стоимости одного законченного случая в круглосуточном стационаре, так и на основании годового курса поддерживающей терапии в круглосуточном стационаре, для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного были минимальны на иФНО- α - этанерцепте (CERЭТА1 =2862, CERЭТА2 =6303).

Также был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность» на годовой курс поддерживающей терапии по каждому системному препарату, используемому в дневном стационаре ГБУЗ ЯО КВД, для терапии одного пациента со средней степенью тяжести заболевания (таблица 6.2.8).

Таблица 6.2.8. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» поддерживающей терапии одного пациента со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного по динамике показателя PASI при различных вариантах терапии в дневном стационаре в 2023 году.

Лекарственный препарат	Эффективность (Ef): % PASI	Затраты на 1 законченный случай (C), руб./случай в дневном стационаре	CER	Затраты на поддерживающую терапию 1 пациента (C), руб./год	CER
Этанерцепт 50 мг/мл	58,8%	9 068,37	154	217640,88	3701
Адалимумаб 40 мг/0,4 мл	87,5%	21 542,78	246	517026,72	5909
Адалимумаб 80 мг/0,4 мл	100%	41 979,78	420	1007514,72	10075

Показатели «затраты-эффективность» (CER) на основании стоимости законченного случая в дневном стационаре для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного были также минимальны при использовании рецептор-имитирующего белкового соединения, конкурирующего с ФНО- α - этанерцептом (CERЭТА =154), как и на основании поддерживающей терапии одного пациента в рамках годового курса терапии в дневном стационаре (CERЭТА =3701).

Стоит отметить, что в 2023 году большинство тарифов достигли максимального уровня, к 2024 году произошло значительное снижение тарифов на дневной стационар и небольшой рост к 2025 году. Во всех случаях лекарственной терапии, за исключением устекинумаба и рисанкизумаба, наблюдался рост тарифов для круглосуточного стационара в период с 2022 по 2025 год. В отличие от дневного стационара, в круглосуточном стационаре к 2025 году не было отмечено снижения тарифов на все виды терапии, кроме устекинумаба и рисанкизумаба, которые имели самые высокие тарифы. Источники финансирования в порядке убывания приоритетности включают ОНЛС, РЛО, ОМС и средства пациентов.

6.3. ABC /VEN - анализ

Анализ ABC использовался для оценки эффективности затрат за период 2023 года. В приложении Ф представлено распределение препаратов по трем классам (V, E, N). В ходе фармакоэкономического исследования были определены наиболее назначаемые и «затратные» препараты. Из таблицы, представленной в приложении Г, наиболее часто больным назначались препараты: меглюмина натрия сукцинат, натрия хлорид в качестве дезинтоксикационной терапии и метотрексат с биологическими препаратами, такими как адалимумаб, нетакимаб, гуселькумаб, этанерцепт. Из всей исследуемой подгруппы современных генно-инженерных препаратов в анализ не попал секукинумаб, так как пациенты обеспечивались им за счет льготного источника финансирования. Тофацитиниб попал в группу В, так как всего лишь два пациента находились на нем на терапии.

В 2023 году сумма закупок на лекарственные препараты в ГБУЗ

«Ярославском областном кожно-венерологическом диспансере» составила 16 184 888,54 рублей по всем источникам финансирования (таблице 6.3.1).

Таблица 6.3.1. Сведения о фармакоэкономической оценке финансовых затрат по статье «Медикаменты» за 2023 год по данным ГБУЗ «Ярославского областного кожно-венерологического диспансера».

Группа	Объем финансовых затрат по группам медикаментов	Распределение медикаментов по степени их необходимости		
		V%	E%	N%
A	13 264 921,76	86,63%	13,37%	0,00%
B	2 159 725,69	56,61%	43,39%	0,00%
C	760 241,09	42,56%	51,22%	6,22%
Итого:	16 184 888,54	61,93%	36,00%	2,07%

По результатам VEN- анализа средства для лечения псориаза обыкновенного препараты из группы «А» расходовались рационально. В группе «В» тоже наблюдается рациональное использование препаратов, можно было лишь увеличить количество препаратов группы «V»- vital. И немного - 6,22%-препаратов из группы «N»- non-essential в группе «С». Препараты категории Vital преобладали в группе «А» и «В». В первую очередь для экономии бюджета МО можно рассмотреть сокращение расходов на такие лекарственные препараты, как сульфатиазол серебра, гиалуронидазу, суприламмин.

Стоит отметить, что по эффективности терапии метотрексат снижал индекс PASI на 52,18% у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного и 58,28% у пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного. Ингибиторы ИЛ-17, ИЛ-23 и адалимумаб были наиболее эффективны при тяжелой степени тяжести заболевания (89,51%, 84,39% и 70,70% соответственно). При средней степени тяжести заболевания лучшие результаты показали адалимумаб (93,94%) и ингибиторы ИЛ-17 (77,47%). Результаты фармакоэпидемиологического анализа показали, что назначение лекарственных препаратов при псориазе обыкновенном кожно-венерологической службой Ярославской области было рациональным. В ходе анализа наиболее часто назначаемых и дорогостоящих препаратов были выявлены метотрексат и

биологические средства, такие как адалимумаб, этанерцепт, наталиумаб и гуселькумаб. Отсутствие препаратов группы N в группах А и В указывало на рациональное использование финансовых ресурсов. С точки зрения клинико-экономических аспектов фармакотерапии пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного в круглосуточном стационаре, терапия на иммунодепрессантах с селективным механизмом действия была в 6 раз более целесообразной по сравнению с метотрексатом; на ингибиторах ИЛ-17 - в 4 раза; на моноклональных антителах против ФНО- α и ИЛ-23 - в 2 раза целесообразнее по сравнению с метотрексатом. Для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, получающих терапию в дневном стационаре, на метотрексате – в 2,5 раза целесообразнее, чем на ингибиторах ИЛ -23 и в 2 раза целесообразнее, чем на моноклональных антителах против ФНО- α , и была соизмерима с терапией ингибиторами ИЛ-17 и терапией иммунодепрессантами с селективным механизмом действия. При обеспечении пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного за счет льготного финансирования назначение метотрексата было в 28 раз более предпочтительным, чем иммунодепрессантов с селективным механизмом действия; в 26 раз - чем ингибиторов ИЛ-12/23; в 23 раза - чем ингибиторов ИЛ-23; и в 18 раз - чем ингибиторов ИЛ-17.

6.4. Анализ влияния на бюджет при моделировании лекарственного обеспечения пациентов из Ярославской области в рамках одного календарного года

В рамках анализа влияния на бюджет выполнен анализ экономической эффективности и потенциальной реальности расширения внедрения новых схем лечения в практическую деятельность КВД и смоделирована последовательность ГИБП. Такой анализ дает важную дополнительную информацию для принимающей решения стороны о внедрении того или иного метода или варианта терапии даже при наличии бюджетных ограничений. Прямые затраты на годовую терапию одного пациента при обеспечении за счет средств ОМС в 2025 году на рис 6.4.1.

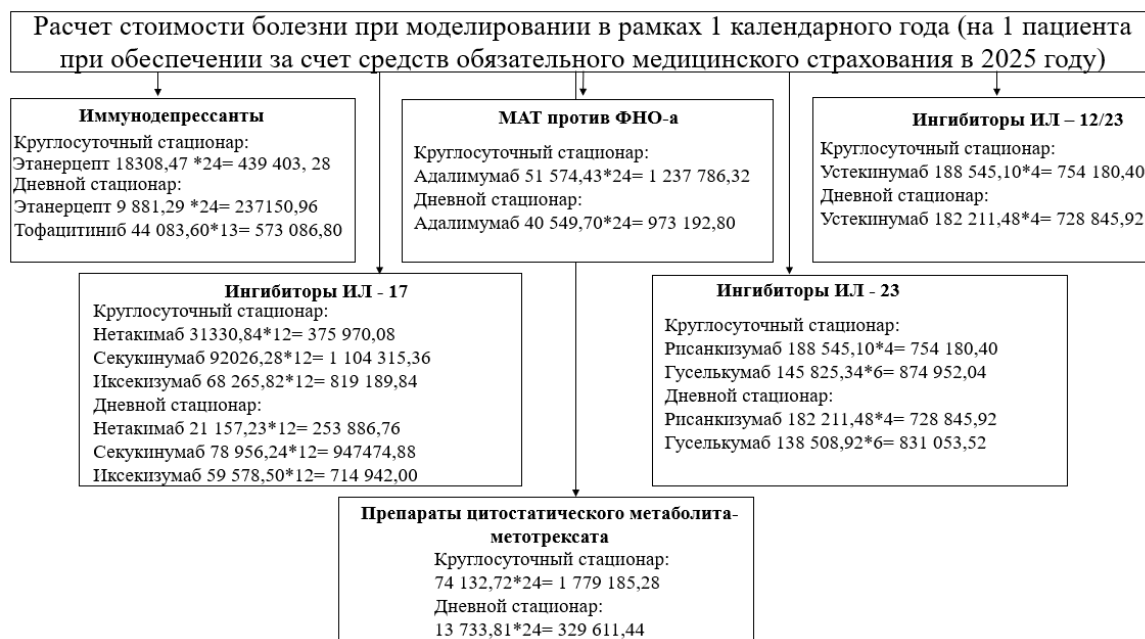
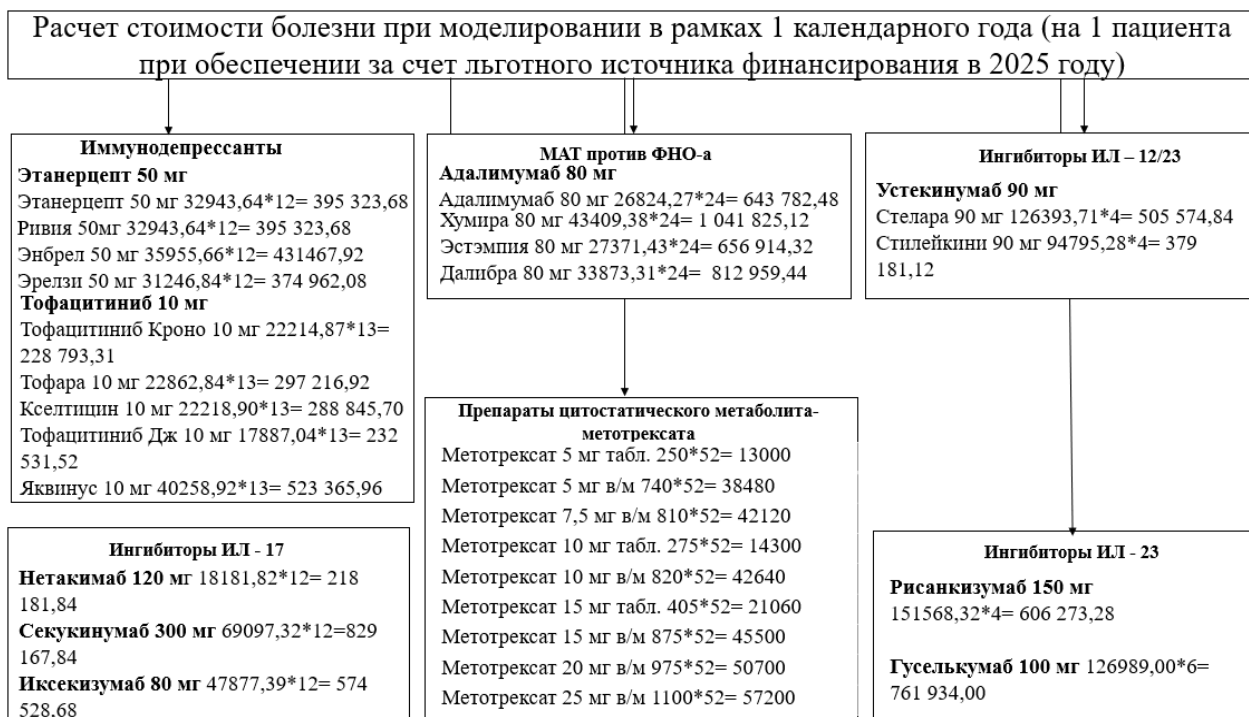


Рисунок 6.4.1. Расчет стоимости болезни при моделировании в рамках 1 календарного года обеспечения 1 пациента в круглосуточном и дневном стационаре Ярославской области в 2025 году.

На рисунке 6.4.2 представлены прямые затраты при обеспечении одного пациента с псориазом обыкновенным за счет льготного источника финансирования. Затраты на лечение были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен на 2025 год для каждой формы терапии ГИБП и с ориентировочной стоимостью годовой терапии (52 дозы в год, по 1 разу в неделю) каждой формы метотрексата, рассчитанной из средней предельной цены по ГРЛС на 2025 год.



Примечание: *-цена за единицу ориентирована на предельную отпускную цену производителя (ГРЛС по данным на 2025 год).

Рисунок 6.4.2. Расчет стоимости болезни при моделировании на одного пациента в рамках одного календарного года в Ярославской области в 2025 году.

Расчет стоимости годового лечения в рублях при моделировании на сто пациентов в круглосуточном стационаре Ярославской области на 2025 год представлен на рисунке 6.4.3:

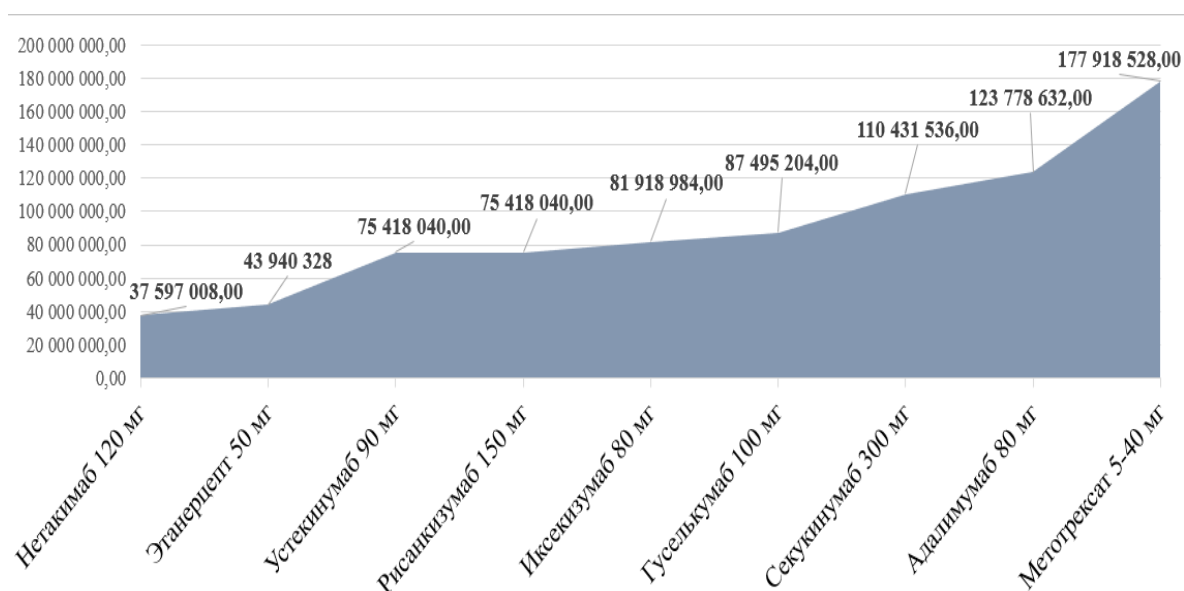


Рисунок 6.4.3. Расчет стоимости годового лечения при моделировании на сто пациентов в круглосуточном стационаре Ярославской области в 2025 году.

Минимальное значение итоговой стоимости лечения ста пациентов в 2025

году в круглосуточном стационаре Ярославской области было при использовании нетакимаба ($S=37\,597\,008$ руб.). Максимальное значение стоимости болезни было при использовании препаратов метотрексата ($S=177\,918\,528$ руб.), что свидетельствует о нерациональности назначения схем препаратов цитостатического антиметаболита – метотрексата именно в круглосуточном стационаре.

Стоимость годового лечения (S) псориаза обыкновенного на сто пациентов в дневном стационаре Ярославской области в 2025г. в порядке возрастания представлена на рисунке 6.4.4.

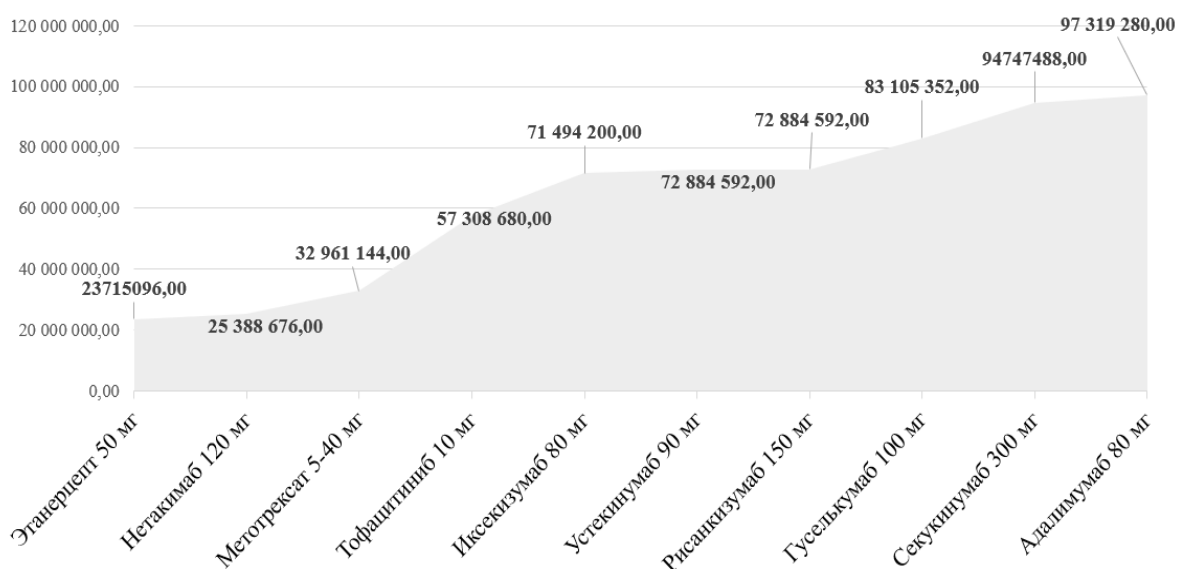


Рисунок 6.4.4. Расчет стоимости годового лечения при моделировании обеспечения ста пациентов в дневном стационаре Ярославской области в 2025 году за счет ОМС.

Минимальное значение итоговой стоимости лечения ста пациентов в 2025 году в круглосуточном стационаре Ярославской области было при использовании этанерцепта ($S=237\,150\,096,00$ руб.). Максимальное значение стоимости болезни было при использовании препаратов адалимумаба ($S=97\,319\,280$ руб.), что свидетельствует о рациональности назначения в 2025 году в рамках дневного стационара препарата этанерцепт из группы иммунодепрессантов с селективным механизмом действия и препарата нетакимаб из группы ингибиторов ИЛ -17 перед назначением препаратов цитостатического антиметаболита метотрексата ($S=32\,961\,144$ руб.).

Стоимость годового лечения (S) псориаза обыкновенного на сто пациентов в Ярославской области в 2025 году, в случае обеспечения их лечения за счет льготного источника финансирования, в порядке возрастания представлена на рисунке 6.4.5.



Рисунок 6.4.5. Расчет стоимости годового лечения при моделировании обеспечения ста пациентов, в случае их обеспечения за счет льготного источника финансирования.

Результаты моделирования обеспечения ста пациентов с псориазом обыкновенным из Ярославской области продемонстрировали приоритетность выбора ингибитора ИЛ-17 нетакимаба после препаратов цитостатического антиметаболита метотрексата. На данный момент зарегистрированы несколько генерических препаратов у иммунодепрессантов с селективным механизмом действия (тофацитиниба и этанерцепта) и у ингибитора ИЛ-12/23 (устекинумаба)

с меньшей стоимостью в рублях, но их эффективность по очищению кожи и улучшению качества жизни пациентов в данной работе не изучалась в связи с их отсутствием в медицинской документации.

6.5. Анализ упущенных возможностей при моделировании годового обеспечения лекарственной терапии пациентов из Ярославской области в рамках одного календарного года

Разница в стоимости лечения (ΔS) ста пациентов за год в условиях круглосуточного стационара Ярославской области между метотрексатом и иммунодепрессантами с селективным механизмом действия, а также ингибиторами ИЛ-17/ -12/23 / -23 / МАТ в сравнении с ФНО- α представлена в таблице 6.5.1.

Таблица 6.5.1. Разница в стоимости лечения метотрексатом и ГИБП ста пациентов Ярославской области в течении года в условиях круглосуточного стационара.

ЛП Vs ЛП	Cost_min, руб./год	ΔS , руб./год	MA= ΔS / Cost_min
Нетакимаб 120 мг Vs Этанерцепт 50 мг	37597008	6 343 320,00	0,16
Нетакимаб 120 мг Vs Устекинумаб 90 мг	37597008	37 821 032,00	1,00
Нетакимаб 120 мг Vs Рисанкизумаб 150 мг	37597008	37 821 032,00	1,00
Нетакимаб 120 мг Vs Иксекизумаб 80 мг	37597008	44 321 976,00	1,17
Нетакимаб 120 мг Vs Гуселькумаб 100 мг	37597008	49 898 196,00	1,32
Нетакимаб 120 мг Vs Секукинумаб 300 мг	37597008	72 834 528,00	1,93
Нетакимаб 120 мг Vs Адалимумаб 80 мг	37597008	86 181 624,00	2,29
Нетакимаб 120 мг Vs Метотрексат 5-40 мг	37597008	140 321 520,00	3,73

В условиях круглосуточного стационара в Ярославской области при моделировании затрат за год на 100 пациентов минимальная стоимость лечения псориаза была при использовании нетакимаба и составила 37 597 008 руб./год. В этой модели стоимость терапии иммунодепрессантом с селективным механизмом действия этанерцептом составила 43 940 328 руб./год. При моделировании затрат на терапию ингибиторами ИЛ-23 они были наименьшими при применении рисанкизумаба и составили 75 418 040 руб./год. на сто пациентов. Результаты анализа упущенных возможностей представлен в таблице 6.5.2.

Таблица 6.5.2. Результаты анализа упущенных возможностей на модели за год терапии 100 пациентов в условиях круглосуточного стационара в Ярославской области.

ЛП Vs ЛП	Натакимаб Vs Этанерцепт	Этанерцепт Vs Устекинумаб/ Рисанкизумаб	Устекинумаб/ Рисанкизумаб Vs Иксекизумаб	Устекинумаб/ Рисанкизумаб Vs Гуселькумаб	Иксекизумаб Vs Секукинумаб	Секукинумаб Vs Метотрексат
ΔS , руб./год	6 343 320	30 477 712	7 500 944	12 077 164	28 512 552	67 486 992
Cost_min, руб./год	37 597 008	43 940 328	75 418 040	75 418 040	81 918 984	110 431 536
MA= ΔS / Cost_min	0,17	0,69	0,10	0,16	0,35	0,61

В результате анализа упущенных возможностей в модельной группе на сто человек использование натакимаба позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения лечения 17 пациентов по сравнению с модельной группой этанерцепта; использование этанерцепта позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения лечения 69 пациентов по сравнению с модельной группой рисанкизумаба или устекинумаба; назначение рисанкизумаба или устекинумаба позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения лечения 10 пациентов по сравнению с модельной группой иксекизумаба или лечения 16 пациентов по сравнению с модельной группой гуселькумаба, использование секукинумаба позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения 61 пациентов по сравнению с модельной группой метотрексата при терапии пациентов с псориазом обыкновенным в условиях круглосуточного стационара в Ярославской области (рисунок 6.5.1).

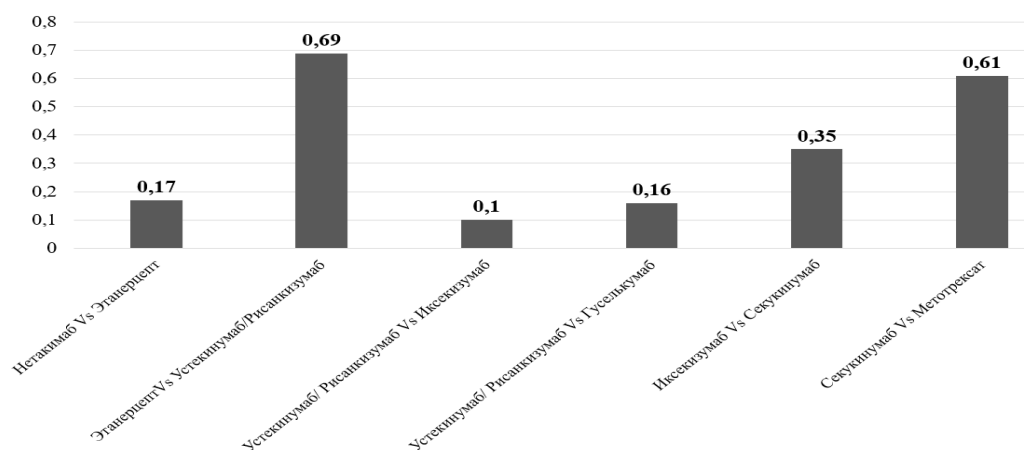


Рисунок 6.5.1. Результаты анализа упущенных возможностей на модели годовой терапии 100 пациентов с псориазом обыкновенным в условиях круглосуточного стационара в Ярославской области в 2025 году.

Результаты анализа упущенных возможностей на модели ста человек за один год терапии в условиях круглосуточного стационара в Ярославской области продемонстрировали, что среди препаратов ГИБП, ингибирующих ИЛ-17, использование нетакимаба предпочтительнее по сравнению с секукинумабом. В группе пациентов, получающих ИЛ-23, назначение рисанкизумаба более предпочтительно, чем гуселькумаба. По результатам моделирования более предпочтительным явилось применение назначаемых раз в квартал ингибитора ИЛ 12/23 устекинумаба и ингибитора ИЛ-23 рисанкизумаба, по сравнению с применением иксекизумаба и секукинумаба, назначаемых ежемесячно. Приоритетность выбора препаратов в соответствии с результатами проведенного анализа представлена на рисунке 6.5.2.



Рисунок 6.5.2. Приоритетность выбора ГИБП для лечения псориаза в соответствии с результатами анализа упущенных возможностей на модели терапии ста человек за один год в условиях круглосуточного стационара в Ярославской области по результатам моделирования.

Разница в стоимости (ΔS) одного года терапии 100 пациентов в условиях круглосуточного стационара в Ярославской области при назначении метотрексата, иммунодепрессантов с селективным механизмом действия, а также ингибиторов ИЛ-17/ -12/23 / -23 / и моноклональных антител против ФНО- α представлена в таблице 6.5.3.

Таблица 6.5.3. Разница в стоимости (ΔS) одного года терапии 100 пациентов в условиях круглосуточного стационара в Ярославской области при назначении метотрексата и ГИБП по результатам моделирования.

ЛП Vs ЛП	Cost_min, руб./год	ΔS , руб./год	MA= ΔS / Cost_min
Этанерцепт 50 мг Vs Нетакимаб 120 мг	23715096,00	1 673 580,00	0,07
Этанерцепт 50 мг Vs Метотрексат 5-40 мг	23715096,00	9 246 048,00	0,38
Этанерцепт 50 мг Vs Тофацитиниб 10 мг	23715096,00	33 593 584,00	1,41
Этанерцепт 50 мг Vs Иксекизумаб 80 мг	23715096,00	47 779 104,00	2,01
Этанерцепт 50 мг Vs Устекинумаб 90 мг/ Рисанкизумаб 150 мг	23715096,00	49 169 496,00	2,07
Этанерцепт 50 мг Vs Гуселькумаб 100 мг	23715096,00	59 390 256,00	2,50
Этанерцепт 50 мг Vs Секукинумаб 300 мг	23715096,00	71032392,00	2,99
Этанерцепт 50 мг Vs Адалимумаб 80 мг	23715096,00	73 604 184,00	3,10

В условиях дневного стационара в Ярославской области при моделировании затрат за год терапии 100 пациентов минимальная стоимость лечения псориаза была наименьшей при использовании этанерцепта и составили 23 715 096 руб. В этой модели стоимость терапии различными группами препаратов определялась наименьшими затратами при использовании какого-либо препарата, представлявшего соответствующую группу. Так, среди ингибиторов ИЛ-17 наименьшие затраты были при терапии нетакимабом и составили 25 388 676 руб./год. Затраты на терапию среди ингибиторов ИЛ-23 были наименьшими при использовании рисанкизумаба и устекинумаба и составили 72 884 592 руб./год. Эти значения и были определены, как стоимость терапии соответствующими группами препаратов. Результаты анализа упущенных возможностей на основе проведенного моделирования представлены в таблице 6.5.4.

Таблица 6.5.4. Результаты анализа упущенных возможностей на модели за год терапии 100 пациентов в условиях дневного стационара в Ярославской области.

ЛП Vs ЛП	Этанерцепт Vs Нетакимаб	Нетакимаб Vs Метотрексат	Тофацитиниб Vs Иксекизумаб	Иксекизумаб Vs Устекинумаб/ Рисанкизумаб	Устекинумаб/ Рисанкизумаб Vs Гуселькумаб	Гуселькумаб Vs Секукинумаб
ΔS , руб./год	1673580	7572468	14185520	1390392	10220760	11642136
Cost_min, руб./год	23715096	25388676	57308680	71494200	72884592	83105352
$MA = \Delta S /$ Cost_min	0,07	0,29	0,24	0,01	0,14	0,14

При терапии пациентов с псориазом обыкновенным в рамках дневного стационара Ярославской области в результате анализа упущенных возможностей в модельной группе на сто человек использование этанерцепта позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения лечения 7 пациентов по сравнению с модельной группой нетакимаба; использование нетакимаба позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения лечения 29 пациентов по сравнению с модельной группой метотрексата; назначение тофацитиниба позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения лечения 24 пациентов по сравнению с модельной группой иксекизумаба, использование иксекизумаба, устекинумаба и рисанкизумаба позволит обеспечить одинаковое число пациентов, использование устекинумаба, рисанкизумаба позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения лечения 14 пациентов по сравнению с модельной группой гуселькумаба как при выборе между гуселькумабом и секукинумабом, 14 дополнительных пациентов могут быть обеспечены терапией при назначении гуселькумаба (рисунок 6.5.3).

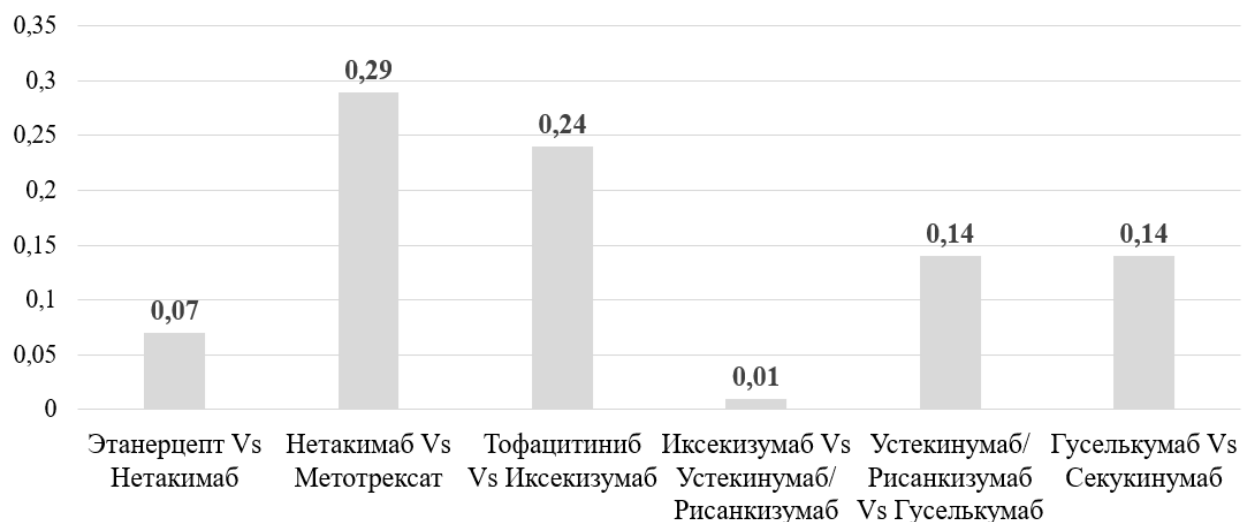


Рисунок 6.5.3. Результаты анализа упущенных возможностей на модели годовой терапии 100 пациентов с псориазом обыкновенным в условиях дневного стационара в Ярославской области в 2025 году

Результаты анализа упущенных возможностей на модели ста человек за один год терапии в условиях круглосуточного стационара в Ярославской области продемонстрировали, что среди препаратов ГИБП, ингибирующих ИЛ-17, использование нетакимаба предпочтительнее по сравнению с метотрексатом. В группе пациентов, получающих ИЛ-23, назначение рисанкизумаба более предпочтительно, чем гуселькумаба. По результатам моделирования более предпочтительным явилось применение назначаемых раз в квартал ингибитора ИЛ 12/23 устекинумаба и ингибитора ИЛ-23 рисанкизумаба, по сравнению с применением секукинумаба, назначаемого ежемесячно. Выбор иксекизумаба обеспечивает лечение одного дополнительного пациента по сравнению с устекинумабом и рисанкизумабом. Приоритетность выбора препаратов в соответствии с результатами проведенного анализа представлена на рисунке 6.5.4.

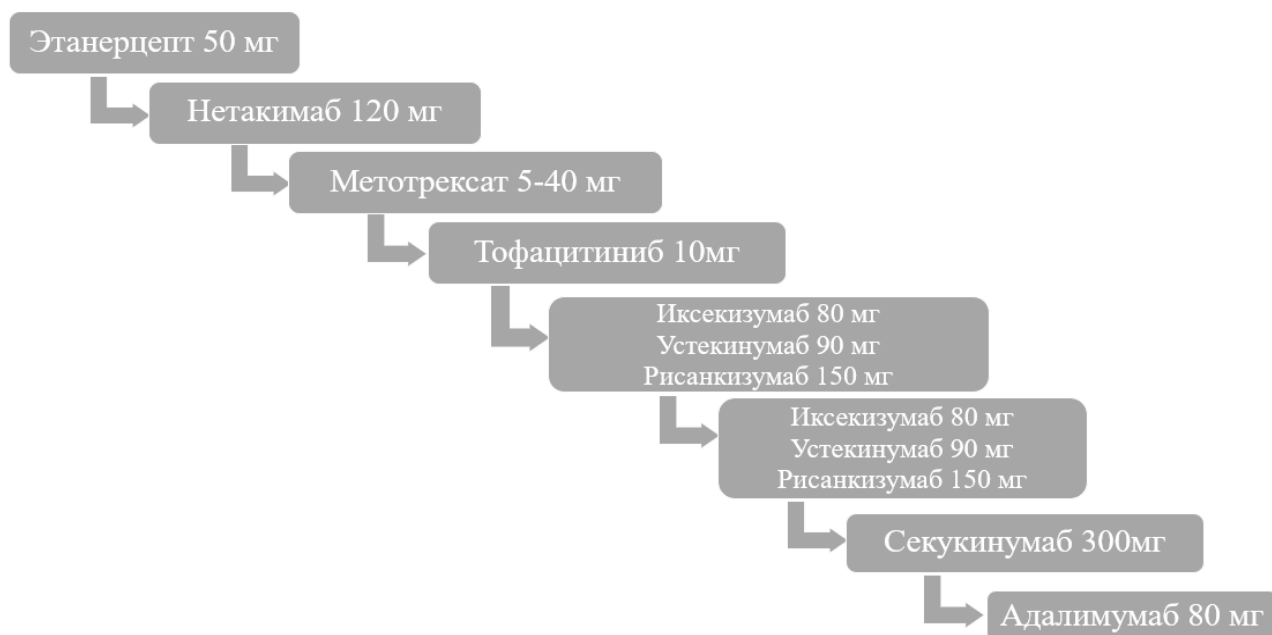


Рисунок 6.5.4. Приоритетность выбора ГИБП для лечения псориаза в соответствии с результатами анализа упущенных возможностей на модели терапии ста человек за один год в условиях дневного стационара в Ярославской области по результатам моделирования.

Таким образом, По данным фармакоэкономического анализа терапии псориаза обыкновенного тяжелой степени тяжести, полученной на основании анализа медицинской документации пациентов, получавших препараты метотрексата, было зафиксировано 52,18% снижение индекса PASI от исходного значения. Максимальную эффективность в снижении показателя PASI в лечении псориаза обыкновенного у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания в порядке возрастания площади поражения кожи и выраженности основных симптомов продемонстрировали: Моноклональные антитела против ФНО- α - снижение PASI на 70,70%; Ингибиторы ИЛ-23 – снижение PASI на 84,39 %; Ингибиторы ИЛ-17 – снижение PASI на 89,51% ($p < 0,0083$). Применение современных генно-инженерных лекарственных препаратов для больных с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного является экономически предпочтительным.

При обеспечении за счет средств ОМС лечения пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного в круглосуточном стационаре по показателям коэффициента «затраты-эффективность» на основании динамики показателя PASI: назначение нетакимаба и этанерцепта - в 7 раз

предпочтительнее, чем метотрексата; назначение иксекизумаба и секукинумаба- в 3 раза предпочтительнее, чем метотрексата; назначение рисанкизумаба и адалимумаба- в 2 раза предпочтительнее, чем метотрексата. В условиях дневного стационара для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного по показателям коэффициента «затраты-эффективность» на основании динамики показателя PASI назначение нетакимаба и этанерцепта в 2 раза предпочтительнее, чем метотрексата 10-15 мг. При этом коэффициенты «затраты-эффективность» между нетакимабом, этанерцептом и метотрексатом 7,5 мг в/м были схожи (CERNETA=2876, CERЭТА=2926, CERMETA=3036). В круглосуточном стационаре при обеспечении лечения за счет средств ОМС для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» является применение этанерцепта, адалимумаба 40 мг, адалимумаба 80 мг: CERЭТА=6301; CERAДА=7764, CERAДА=11156, при использовании терапии метотрексатом данный коэффициент был больше: CERMETA=19616. В дневном стационаре при обеспечении лечения за счет средств ОМС для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» является применение этанерцепта и метотрексата 10 мг: CERЭТА=3700; CERMETA=3834.

При обеспечении за счет льготного источника финансирования пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» является применение всех дозировок метотрексата, среди генно-инженерных лекарственных препаратов – нетакимаба (CERNETA=2441), при этом при терапии остальными препаратами из группы ГИБП данный коэффициент был выше в 2-3 раза: CERПИСА=6745, CERTОФА=7287, CЕРУСТ=8839, CЕРГУС=9200, CERCEKY=9843.

По данным фармакоэкономического анализа данных реальной клинической практики терапии псориаза обыкновенного на основании динамики индекса PASI внутри каждого отдельного класса лекарственных препаратов, а не каждого

лекарственного препарата в отдельности, в рамках календарного года. Для пациентов тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, получающих терапию в круглосуточном стационаре, минимальные значения показателя «затраты-эффективность» (CER) были зафиксированы при использовании селективных иммунодепрессантов (CERЭТА =4982) и максимальны на препаратах цитотоксического антиметаболита - метотрексата (CERMETA=29707). Наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» являлось применение этанерцепта и ингибиторов ИЛ-17 (нетакимаба, секукинумаба, иксекизумаба): CERИЛ-17 =7248, что в 4 раз предпочтительнее по сравнению с терапией метотрексатом. Для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного, получающих терапию в дневном стационаре, на основании динамики индекса PASI внутри каждого отдельного класса лекарственных препаратов, минимальные значения показателя «затраты-эффективность» (CER) были зафиксированы при назначении препаратов метотрексата (CERMETA=5805), следующим по рациональности назначения классом препаратов стали ингибиторы ИЛ-17 (CERИЛ-17 =6756) и иммунодепрессанты с селективным механизмом действия (CERЭТА,ТОФА =6991). При этом нельзя говорить о приоритетности назначения метотрексата по сравнению с ингибиторами ИЛ-17 в разы.

При обеспечении пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного за счет льготного источника финансирования, на основании динамики индекса PASI внутри каждого отдельного класса лекарственных препаратов, минимальные значения показателя «затраты-эффективность» (CER) были зафиксированы на препаратах метотрексата (CERMETA=340), следующим классом препаратов по возрастанию коэффициента «затраты-эффективность» были препараты ингибиторов ИЛ-17 (CERИЛ-17 =6227) и ингибиторов ИЛ-23 (CERИЛ-23 =7992). При обеспечении за счет льготного источника финансирования тяжелых пациентов назначение препаратов метотрексата (метотрексата 10/15/20 мг в/м; метотрексата 10 мг табл., метотрексата 15 мг табл.)

- в 28 раз предпочтительнее, чем селективных иммунодепрессантов;

- в 26 раз предпочтительнее, чем ингибиторов ИЛ 12/23;
- в 23 раз предпочтительнее, чем ингибиторов ИЛ 23;
- в 18 раз предпочтительнее, чем ингибиторов ИЛ 17.

Анализ «затраты-эффективность» годовой поддерживающей терапии одного пациента по динамике дерматологического индекса очищения кожи при различных вариантах терапии в ГБУЗ ЯО КВД за 2023 год, за счет средств ОМС в рамках клинико-статистических групп отдельно для пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания. Для пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания в круглосуточном стационаре наиболее экономически целесообразными в порядке убывания оказалось применение растворов для подкожного введения: Нетакимаба 120 мг - Этанерцепта 50 мг - Адалимумаба 40 мг.

Для пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания в дневном стационаре наиболее экономически целесообразными в порядке убывания оказалось применение растворов для подкожного введения: Нетакимаба 120 мг - Этанерцепта 50 мг - Метотрексата 15 мг/мл.

Для трех пациентов со средней степенью тяжести заболевания и в дневном, и в круглосуточном стационаре наиболее экономически целесообразными оказалось применение раствора этанерцепта 50 мг для подкожного введения.

Основные затраты составили системные препараты для лечения псориаза обыкновенного и препараты для инфузионной дезинтоксикационной терапии, назначений препаратов «off-label» не было зафиксировано. В ходе определения наиболее назначаемых и «затратных» препаратов оказалось, что наиболее часто больным назначались: натрия хлорид и меглюмина натрия сукцинат в качестве дезинтоксикационной терапии и метотрексат с генно-инженерными биологическими препаратами, такими как адалимумаб, нетакимаб, секукинумаб, рисанкизумаб, этанерцепт; отсутствие в группе А и В лекарственных препаратов N (англ. non-essential), свидетельствует о рациональном использовании финансовых средств в соответствии с ABC /VEN - анализом.

Анализ моделирования обеспечения лечения ста пациентов с тяжелой

степенью тяжести псориаза обыкновенного в рамках одного календарного года на примере Ярославской области и анализ упущенных возможностей. По итогам данного анализа была определена приоритетность выбора препаратов для лечения псориаза в условиях дневного и отдельно круглосуточного стационаров в Ярославской области.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании была определена оптимальная лекарственная терапия пациентов с псориазом обыкновенным (бляшечным, вульгарным) на основе комплексного клинического, фармакоэкономического анализов.

Данные проведенного фармакоэпидемиологического анализа свидетельствуют о том, что наиболее частыми причинами, отраженными в медицинской документации, приводящих к возникновению обострения заболевания, по мнению пациентов, оказались: нерегулярность применения назначенной терапии в 35%, инфекционные заболевания и заболевания верхних дыхательных путей (ОРВИ, бронхиты и т.д.) в 28% случаев и стрессы в 20% случаев. Менее частыми факторами, провоцирующими высыпания, больные отмечали такие факторы, как лекарственные реакции в 7% и сезонные обострения в 10% случаев. Это согласуется с работами авторов Wei J., Kearney N., Ladehesa-Pineda M.L. в которых описано, что общей тенденцией возникновения рецидивов признаны простудные заболевания, стресс, напряженный график труда и отдыха, сезонный фотопериод, экологическая обстановка, а так же связь курения и алкоголя с псориазом и псориатическим артритом, и может косвенно относиться к факторам риска обострений [174–177].

Современные публикации о влиянии терапии псориаза обыкновенного на психоэмоциональное состояние пациентов ограничены, большая часть из них фокусируется на эпидемиологии, коморбидностях, без детального сравнения психических расстройств по группам лечения. Из полученных в ходе данного исследования результатов можно сделать вывод о более широком распространении тревожных расстройств среди больных псориазом обыкновенным в группе I пациентов, находящихся на лечении метотрексатом. Были получены статистически значимые различия по количеству пациентов с отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги – 92% в группе II, получающих генно-инженерную лекарственную терапию, против 75% в группе I,

получающих лечение препаратами метотрексата. В процентном отношении клинически выраженная тревога присутствовала только у пациентов группы I, находящихся на лечении метотрексатом. Количество пациентов (в процентном отношении) с субклинически выраженной тревогой было схоже в обеих группах пациентов.

Статистически значимые отличия были обнаружены у пациентов с отсутствием выраженных симптомов тревоги и депрессии в группе биологической терапии, что сопоставимо с полученными в нашей работе данными. Полученные результаты согласуются с работой Zilberberg N. V. и соавторов, посвященной терапии метотрексатом, в которой было показано, что у пациентов, проходивших лечение метотрексатом, более широкое распространение тревожных расстройств и субклинической депрессии по сравнению с пациентами, получавшими генно-инженерные препараты [178].

Достоверно более широкое распространение субклинически выраженной депрессии было выявлено также среди больных псориазом обыкновенным в группе I пациентов, находящихся на лечении препаратами метотрексата. Достоверно более высокий процент пациентов (94% против 18%) с отсутствием депрессии был зафиксирован в группе I пациентов, получающих лечение генно-инженерными лекарственными препаратами. В процентном отношении клинически выраженная депрессия (11-16 баллов) присутствовала только у пациентов I группы, находящихся на лечении метотрексатом-29%. Количество пациентов (в процентном отношении) с субклинически выраженной тревогой статистически достоверно превалировало в группе пациентов I у 53% по сравнению с 6% в группе пациентов II.

Выполнен клинико-экономический анализ эффективности применяемой лекарственной терапии за 2023 год, рассчитана и стоимость лечения одного пациента при назначении препаратов метотрексата и ГИБП. Затраты на лечение при использовании обоих классов лекарственной терапии включала стоимость тарифа на законченный случай в дневном и круглосуточном стационарах в рамках календарного года. Занимающиеся изучением данной тематики авторы приводят

результат фармакоэкономического анализа (по расчету показателя CER-коэффициента эффективности затрат) комплексной терапии больных псориазом, демонстрирующей преимущество над стандартной терапией по времени купирования клинических симптомов прогрессирующей стадии псориаза и количеству следующих рецидивов, но прямого сравнения по данным реальной клинической практики еще не проводилось.

На основании данных реальной клинической практики терапии тяжелой и средней степени тяжести псориаза обыкновенного, полученной на основании анализа медицинской документации 170 пациентов, получающих терапию препаратами метотрексата, было зафиксировано 52% и 58% снижение индекса PASI от исходного значения у пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести заболевания соответственно. Максимальную эффективность в снижении показателя PASI в реальной клинической практике в порядке возрастания степени очищения кожи продемонстрировали ингибиторы ИЛ -23 - снижение PASI на 84,39% у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания, затем ингибиторы ИЛ-17 -снижение PASI на 89,51% и 77,47% у пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести заболевания соответственно.

В данной работе применение современных ГИБП для больных псориазом обыкновенным (бляшечным, вульгарным) являлось экономически целесообразным. При обеспечении за счет средств обязательного медицинского страхования в круглосуточном стационаре для пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного по показателям коэффициента «затраты-эффективность» на основании динамики показателя PASI:

- назначение наталиума и этанерцепта - в 7 раз предпочтительнее, чем метотрексата;
- назначение иксекизумаба и секукинумаба- в 3 раз предпочтительнее, чем метотрексата;
- назначение рисанкизумаба и адалимумаба- в 2 раз предпочтительнее, чем метотрексата.

В рамках дневного стационара для пациентов с тяжелой степенью тяжести

псориаза обыкновенного по показателям коэффициента «затраты-эффективность» на основании динамики показателя PASI назначение наталиума и этанерцепта в 2 раза предпочтительнее, чем метотрексата 10-15 мг.

В круглосуточном стационаре при обеспечении за счет средств обязательного медицинского страхования для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» являлось применение этанерцепта, адалимумаба 40 мг, адалимумаба 80 мг.

В дневном стационаре при обеспечении за счет средств обязательного медицинского страхования для пациентов со средней степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» является применение этанерцепта и метотрексата 10 мг.

Полученные в ходе данной работы результаты коррелируют с работами Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. с соавторами, в которых наименьшей стоимостью 3-летнего лечения в расчете на одного пациента обладает схема, начинающаяся с этанерцепта, то же время наилучшим показателем «затраты-эффективность» был у варианта терапии, начинающейся с секукинумаба, но в исследовании данных авторов отсутствовали представители ингибиторов интерлейкина 23 [118]. В статье Соколовой В.Д., Саблевой Н.А. и других были проанализированы 23 новых рандомизированных клинических исследований и ингибитор ИЛ-23 рисанкизумаб, недавно зарегистрированный в России, который был отмечен, как один из наиболее эффективных лекарственных препаратов, таких как ингибиторы ИЛ-17 наталиума и иксекизумаб, а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб [51].

При обеспечении лечения за счет льготного источника финансирования пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-эффективность» явилось применение всех дозировок метотрексата, среди генно-инженерных лекарственных препаратов – наталиума, при этом при терапии остальными препаратами из группы ГИБП данный коэффициент был выше в 2-3 раза.

В результате проведенного исследования было показано, что перевод

больных псориазом обыкновенным на инновационные лекарственные препараты обусловил клиническую эффективность терапии заболевания и повышение качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Анализ эффективности терапии псориаза в реальной клинической практике определил частоту и степень достижения целевых клинических параметров очищения кожи. На фоне терапии метотрексатом было зафиксировано 52,18% снижение индекса PASI у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного и 58,28% снижение индекса PASI у пациентов со средней степенью тяжести заболевания. В терапии псориаза обыкновенного тяжелой степени тяжести максимальную эффективность по снижению индекса PASI продемонстрировали ингибиторы ИЛ-17 (89,51%) и ИЛ-23 (84,39%), а также моноклональные антитела против ФНО- α (70,70%). При средней степени тяжести заболевания лучшие результаты были на фоне терапии адалимумабом (93,94%) и ингибиторами ИЛ-17 (77,47%).

2. У пациентов с псориазом обыкновенным при применении метотрексата, тревожные расстройства встречались значительно чаще, чем у пациентов, получающих ГИБП. Отсутствие выраженных симптомов тревоги достоверно чаще зарегистрировано у 75% пациентов, получающих лечение метотрексатом, и у 92% пациентов, получающих терапию ГИБП. Отсутствие депрессии зарегистрировано у 18% пациентов на фоне терапии метотрексатом и у 94% пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. Клинически выраженная депрессия выявлена исключительно в группе пациентов, получавших метотрексат и составляла 29%. Субклиническая депрессия была отмечена у 53% пациентов, получающих терапию препаратами метотрексата и лишь у 6% - в группе пациентов, получавших лечение ГИБП. Средний показатель индекса DLQI был значительно хуже у пациентов, получающих терапию метотрексатом - 12 баллов, тогда как у пациентов, получающих генно-инженерную терапию - 3 балла ($p < 0,001$).

3. Максимального значения большинство тарифов достигали в 2023 году, затем, к 2024 году заметно сокращение размера тарифов в дневном стационаре и незначительный прирост к 2025 году. На всей лекарственной терапии, кроме препаратов устекинумаба и рисанкизумаба, наблюдалось

увеличение тарифов для использования в круглосуточном стационаре с 2022 до 2025 года. В отличие от дневного стационара к 2025 году сокращения размера тарифов в круглосуточном стационаре не наблюдалось на всех видах терапии, кроме устекинумаба и рисанкизумаба, обладающих максимальными тарифами. Приоритетность источников финансирования в порядке убывания выглядит следующим образом: ОНЛС, РЛО, ОМС, средства пациентов.

4. По результатам фармакоэпидемиологического анализа назначение лекарственных препаратов при псориазе обыкновенном кожно-венерологической службой Ярославской области было рациональным. В процессе анализа наиболее часто назначаемых и дорогостоящих лекарственных средств были выявлены такие препараты, как метотрексат и ГИБП – адалимумаб, этанерцепт, наталиумаб и гуселькумаб. При проведении ABC\VEN анализа в группе А и В отсутствовали второстепенные (Non-essential, N) препараты, что свидетельствовало о рациональном использовании финансовых средств.

5. В условиях круглосуточного стационара у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного клинико-экономические показатели терапии метотрексатом были в 6 раз менее предпочтительны, по сравнению с таковыми при терапии иммунодепрессантами с селективным механизмом действия, в 4 раза, чем при использовании ИЛ-17 и в 2 раза, чем при применении моноклональных антител против ФНО- α и ИЛ-23. В условиях дневного стационара у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного клинико-экономические показатели терапии метотрексатом были сопоставимы с таковыми при терапии ингибиторами ИЛ-17 и иммунодепрессантами с селективным механизмом действия, в 2 раза предпочтительней, чем при терапии препаратами моноклональных антител против ФНО- α и в 2,5 раза предпочтительней, чем при использовании ингибиторов ИЛ-23.

6. При обеспечении фармакотерапии пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного за счет льготного источника финансирования назначение препаратов метотрексата в 28 раз экономически предпочтительнее, чем иммунодепрессантов с селективным механизмом действия; в 26 раз

предпочтительнее, чем ингибиторов ИЛ -12/23; в 23 раз предпочтительнее, чем ингибиторов ИЛ -23; в 18 раз предпочтительнее в сравнении с применением ингибиторов ИЛ- 17.

7. В условиях круглосуточного стационара Ярославской области в результате анализа упущенных возможностей в модельной группе на сто человек использование нетакимаба позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения 17 пациента по сравнению с модельной группой этанерцепта; использование этанерцепта позволит обеспечить на 69 пациентов больше по сравнению с рисанкизумабом или устекинумабом; использование рисанкизумаба или устекинумаба позволит обеспечить на 10–16 пациентов больше по сравнению с иксекизумабом или гуселькумабом; использование секукинумаба позволит обеспечить на 61 пациента больше по сравнению с метотрексатом.

8. При терапии пациентов с псориазом обыкновенным в условиях дневного стационара Ярославской области в результате анализа упущенных возможностей в модельной группе на сто человек использование этанерцепта позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения 7 пациентов по сравнению с модельной группой нетакимаба; использование нетакимаба вместо метотрексата позволит дополнительно обеспечить 29 пациентов; назначение тофацитиниба вместо иксекизумаба позволит дополнительно обеспечить 24 пациента; использование иксекизумаба, устекинумаба и рисанкизумаба позволит обеспечить одинаковое число пациентов; использование устекинумаба, рисанкизумаба позволит высвободить денежные средства для дополнительного обеспечения 14 пациентов по сравнению с модельной группой гуселькумаба; при выборе между гуселькумабом и секукинумабом, 14 дополнительных пациентов могут быть обеспечены терапией при назначении гуселькумаба.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Медицинским организациям субъектов регионов РФ/ЦФО рекомендуется учитывать данные о влиянии источника финансирования при планировании и организации медицинской помощи пациентам с псориазом для разработки программ доступности современных ГИБП и снижения бремени заболевания путем обеспечения пациентов по РЛО и ОНЛС.

При планировании годовой поддерживающей терапии псориаза в условиях круглосуточного стационара рекомендовано учитывать клинико-экономические показатели применения различных препаратов. Среди ГИБП эти показатели следуют в порядке возрастания при использовании нетакимаба, этанерцепта, устекинумаба/рисанкизумаба.

Для ингибирования ИЛ-17 рекомендовано назначение нетакимаба, поскольку это увеличит охват терапией большего числа пациентов без увеличения затрат. Для ингибирования ИЛ-23 рекомендовано использовать рисанкизумаб вместо гуселькумаба. При выборе варианта терапии рекомендовано назначать устекинумаб и рисанкизумаб, что снижает затраты на терапию. Использование этанерцепта рекомендовано для обеспечения значительной экономии бюджета и возможности лечения большего числа пациентов.

В дневном стационаре рекомендовано использовать этанерцепт для минимизации стоимости затрат на терапию. Также рекомендуется терапия нетакимабом, поскольку клинико-экономические показатели при его использовании более предпочтительны, чем при применении метотрексата. Рекомендовано в случае выбора между ингибиторами ИЛ-23 применять рисанкизумаб или устекинумаб. Для длительной поддерживающей терапии рекомендовано применение препаратов с ежеквартальным режимом введения (устекинумаб, рисанкизумаб).

При планировании финансирования лекарственного обеспечения Рекомендовано внедрение математического моделирования, которое позволит своевременно корректировать варианты лекарственной терапии и оптимизировать распределение бюджетных средств.

2. Главным региональным внештатным специалистам дерматовенерологам рекомендовано подать подготовленные шаблоны писем для включения кода заболевания «псориаз обыкновенный» (L40.0) в лекарственные формуляры, на основании которых осуществляется финансовое обеспечение фармакотерапии препаратами для лечения этого заболевания из средств регионального бюджета.

3. При выборе фармакотерапии псориаза обыкновенного рекомендовано отдавать предпочтение препаратам с высокой степенью терапевтической эффективности, оптимальными клинико-экономическими показателями и возможностью позитивного влияния на качество жизни пациента. У пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза обыкновенного такими препаратами являются ГИБП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BSA – площадь кожи, пораженная псориазом

DLQI – дерматологически индекс качества жизни

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

PASI – индекс оценки тяжести и распространенности псориаза

VEN – жизненно важные (Vital), необходимые (Essential), второстепенные (Non-essential) ЛП

БП – бляшечный псориаз

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ИЛ – ингибитор интерлейкина

иФНО- α – ингибитор фактора некроза опухоли α

КЖ – качество жизни

КСГ – клинико-статистические группы

ЛП – лекарственный препарат

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МАТ – моноклональные антитела

МКБ-10 – международная классификация 10-го пересмотра

МТХ – метотрексат

ОМС – обязательное медицинское страхование

ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами

ПП – постановление правительства

ПСА – псориатический артрит

ПСО – псориаз

РЛО – региональное лекарственное обеспечение

СД – сахарный диабет

ТППГ – территориальная программа государственных гарантий

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколова, В.Д. Эффективность таргетных препаратов для лечения взрослых с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени в Российской Федерации/ В.Д. Соколова, Н.А. Саблева, В.В. Младов, Д.Г. Толкачева //Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. -2022. - №15(1). - С.131-144.
2. Michalek, I.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis/ I.M. Michalek, B. Loring, S.M. John // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. - 2017. - V.31, №2. - P. 205-212.
3. Armstrong, A.W. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States / A.W. Armstrong, M.D. Mehta , C.W. Schupp , G.C. Gondo , S.J. Bell [et al.] //JAMA Dermatol. - 2021 Aug 1 - № 157(8). - С. 940-946. doi:10.1001/jamadermatol.2021.2007. PMID: 34190957; PMCID: PMC8246333.
4. Parisi, R. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study/ R. Parisi, I.Y.K. Iskandar, E. Kontopantelis, M. Augustin, C.E.M. Griffiths, D.M. Ashcroft //Global Psoriasis Atlas. - 2020 May 28. - №369. - С.1590. doi: 10.1136/bmj.m1590. PMID: 32467098; PMCID: PMC7254147.
5. Armstrong, A. W. Treatment target outcomes and treatment success rates in three phase 3 trials of tapinarof 1% cream once daily in mild-to-severe plaque psoriasis/ A. W. Armstrong, B. Robert, P.M. Brown, A.Tallman [et al.] //SKIN The journal of cutaneous medicine. - 2023. - № 7 (2). - С.124. <https://doi.org/10.25251/skin.7.suppl.124>.
6. Фролов, М.Ю. Фармакоэкономический анализ применения генно- инженерных биологических препаратов в клинической практике терапии взрослых пациентов вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени в РФ / М.Ю. Фролов, В.А. Рогов, А.С. Саласюк // Фармацевтическое дело и технология лекарств. - 2020. - № 1. С. 56-65.
7. Клинические рекомендации «Псориаз» /Российское общество дерматовенерологов и косметологов (Год пересмотра 2023). - 78 с.
8. Газиев, А.Р. Псориаз и гемостаз/ А.Р. Газиев, В.Е. Ослопов, Б.А. Шамов //

Практическая медицина. - 2013. - №73 (1-4). - С. 20 - 23.

9. Ковтунова, В.А. Опыт длительного применения антицитокиновой терапии при псориазе / В.А. Ковтунова, В.В. Думченко //Российский журнал кожных и венерологических болезней. - 2017. - № 20(3). - С.163-166.

10. Gisondi, P. Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis/ P. Gisondi, F. Bellinato, G. Targher, L. Idolazzi, G. Girolomoni // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2022. - V.81, №1. - P. 68-73.

11. Acosta Felquer, M.L. Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis/ M.L. Acosta Felquer, L. Giudice, M.L. Galimberti, J. Rosa, L. Mazzuoccolo [et al.]// Annals of the Rheumatic Diseases. - 2022. - V.81, №1. - P. 74-79.

12. Song, K. Screening and referral strategies for the early recognition of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: results of a GRAPPA survey/ K. Song, L. Webb, L. Eder, O. FitzGerald, N. Goel [et al.]// The Journal of Rheumatology. - 2023. - V.50, №11. - P. 1439-1445.

13. Ramessur, R. Biomarkers of disease progression in people with psoriasis: a scoping review / R. Ramessur, M. Corbett, D. Marshall, M.L. Acencio, I.A. Barbosa [et al.] // British Journal of Dermatology. - 2022. - V.187, №4. - P. 481-493.

14. Бакулев А.Л. Таргетные лекарственные препараты в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации: число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения ответа на терапию, и затраты на его достижение / А.Л. Бакулев, В.В. Младов, В.Д. Соколова, Д.Г. Толкачева// Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2020. - №42 (4). - С. 58-74.

15. Alamer, A. Prescribing patterns and persistence of biological therapies for psoriasis management: a retrospective cohort study from Saudi Arabia/ A. Alamer, W. Alyazidi, S. Aldosari, F. Mobarki, S. Almakki [et al.] // Journal of Dermatological Treatment. - 2024. - Vol. 35. - No. 1. - P. 1-7.

16. Дороженков, И.Ю. Нозогенные психосоматические расстройства у пациентов с

кожными заболеваниями / И.Ю. Дороженко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2023. - № 123(4-2). - С. 36-43.

DOI:10.17116/jnevro202312304236. PMID: 37141127.

17. Федотов, В.П. Дерматовенерология: учебное пособие для врачей и врачей-интернов / В. П. Федотов, А. Д. Дюдюна, В. И. Степаненко. – 2-е изд.– Днепропетровск–Киев: Свидлер, 2011. – 652 с.

18. Merola, J.F. Prevalence of musculoskeletal symptoms in patients with psoriasis and predictors associated with the development of psoriatic arthritis: retrospective analysis of a US claims database/ J.F. Merola, D. Patil, A. Egana, A. Steffens, N.S. Webb [et al.] // Dermatology and Therapy. - 2023. - V.13, №11. - P. 2635-2648.

19. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ: оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи/ П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев, М.В. Саура. - М.: Ньюдиамед, 2004.- 404 с.

25. World Health Organization [Electronic resource]. - Global report on psoriasis. World Health Organization, 2016. Access mode: <https://iris.who.int/handle/10665/204417>.

26. Armstrong, A.W. Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the clear about psoriasis worldwide survey/ A.W. Armstrong, S. Jarvis, W.H. Boehncke, M. Rajagopalan, P. Fernández-Peñas [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. - 2018. - №32(12). - P. 2200-2207. doi: 10.1111/jdv.15065. PMID: 29730888.

27. Raam, L. Disease severity, treatment patterns, and quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis routinely managed with systemic treatment: results of the CRYSTAL observational study in Central and Eastern European countries/ L. Raam, I. Hartmane, S. Valiukevičienė, A. E. Karamova, E. Telegdy [et al.] // Frontiers of Immunology. - 2024. - № 23(15). - P. 1-11. doi: 10.3389/fimmu.2024.1410540. PMID: 38846952; PMCID: PMC11153796.

28. Singh, R. The cytokine mediated molecular pathophysiology of psoriasis and its Clinical Implications/ R. Singh, S. Koppu, P.O. Perche, S.R. Feldman // International

Journal of Molecular Sciences. - 2021. - № 22. - P.1-23. doi: 10.3390/ijms222312793. PMID: 34884596; PMCID: PMC8657643.

29. Murphy, M.J. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: a systematic review and analysis/ M.J. Murphy, J.M. Cohen, M.D. Vesely, V. Damsky // Journal of the American Academy of Dermatology. - 2022. - V.86, №5. - . 1080-1091.

30. Методические рекомендации федерального фонда обязательного медицинского страхования по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования от 26.01.2023 № 31-2/И/2-1075. https://0085_METOD_REK_FFOMS_2023.PDF (tfoms-rb.ru).

31. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2022 года N 1499/48 «О Московской областной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов».

32. Федеральный закон от 29.11.2010 N 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (в ред. от 19.12.2022). https://www.consultant.ru/cons_doc_LAW_107289.

33. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». https://www.consultant.ru/document/cons_doc.

34. Wang, C. Treatment persistence of interleukin-17 inhibitor class drugs among patients with psoriasis in Japan: a retrospective database study/ C. Wang, H. Torisu-Itakura, T. Hanada, T. Matsuo, Z. Cai [et al.] // Journal of Dermatological Treatment. - 2023. - V.34, №1. - P. 1-12. PMID: 2229465.

35. Koehm, M. Association between biological immunotherapy for psoriasis and time to incident inflammatory arthritis: limitations and opportunities/ M. Koehm, F. Behrens // Rheumatic and musculoskeletal diseases open. - 2023. - V. 9, №3. - P. 1-4. doi:10.1136/rmdopen-2023-003166.

36. Palhano, A.C.M. Unmet need for and impact of adopting immunobiological drugs

- for moderate to severe plaque psoriasis in a pediatric population/ A.C.M. Palhano, N.M. Gutierrez, N.S.V.D. Santos, R. Narikawa, A. Ballalai [et al.] // Official Publication of the Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. - 2024. - № 22. - P. 1-8. doi: 10.31744/einstein_journal/2024GS0413.
37. Самарина, Е. И. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты лечения псориаза / Е.И. Самарина, Е.Г. Лилеева, Ю.В. Рыбачкова // Медицинская этика. - 2024. - №1. - С. 30–37. DOI: 10.24075/medet.2024.001.
38. Wang, Y. Evidence for a causal association between psoriasis and psychiatric disorders using a bidirectional Mendelian randomization analysis in up to 902,341 individuals/ Y. Wang, X. Wang, X. Gu, J. Pan, Z. Ouyang [et al.] // Journal of Affective Disorders. - 2023. - V.337. - P. 27-36.
39. Ramic, L. Topical treatment of psoriasis vulgaris/ L. Ramic, P. Sator // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. - 2023. - V. 21, №6. - P. 631-642.
40. Barbieri, M. A cost-effectiveness and budget impact analysis of apremilast in patients with psoriasis in the Italian setting/ M. Barbieri, F. Loconsole, A. Migliore, S. Capri // Journal of Medical Economics. - 2020. - V. 23, No. 4. - P. 362-370.
41. Zargarani, M. Cost-utility and budget impact analysis of adding-on apremilast to biologic therapy in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis, an Iranian payer perspective/ M. Zargarani, M. Soleymani, S. Nasrollahi, M. Seyedifar, M.A. Rahaghi // Research in Pharmaceutical Sciences. - 2021. - Vol. 16, №4. - P. 381.
42. ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. - NCT03553823. Last updated: 11-Oct-2021 and Accessed 10-Feb-2024. Access mode: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=NCT03553823>.
43. ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. - NCT02905331. Last updated: 23-Oct-2018 and Accessed 09-Aug-2024. Access mode: <https://clinicaltrials.gov/studyNCT02905331?cond=NCT02905331&rank=1>.
44. ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. - NCT03478787. Last updated: 13-Jul-2021 and Accessed 11-Feb-2024. Access mode: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03478787?cond=NCT03478787&rank=1>.
45. ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. - NCT03090100. Last updated: 01-Oct-

- 2019 and Accessed 09-Aug-2024. Access mode: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=NCT03090100>.
46. ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. - NCT02672852. Last updated: 09-Oct-2019 and Accessed 09-Aug-2024. Access mode: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02672852?cond=NCT02672852&rank=1>.
47. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология - практика приемлемых решений: учебное пособие/ В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов, А.А. Раков, Л.А. Лисенкова и [др.]. - М.: Медицина, 2005. - 352 с.
48. Зайнуллина, О.Н. Качество жизни и психоэмоциональные нарушения при заболеваниях кожи / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина., Е.С. Красильникова // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. doi:[10.17513/spno.33166](https://doi.org/10.17513/spno.33166).
49. Hawro, M. A comprehensive, tri-national, cross-sectional analysis of characteristics and impact of pruritus in psoriasis/ M. Hawro, E. Sahin, M. Steć, M. Różewicka-Czabańska, E. Raducha [et al.] //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. - 2022.- №36(11). - P. 2064-2075. doi: 10.1111/jdv.18330. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35699348.
50. Потеекаев, Н.Н. В лечении псориаза необходим строго персонифицированный подход/ Н.Н. Потеекаев// Ремедиум. – 2020. – № 10. – С. 22-24.
51. Wade, R. Patient characteristics as effect modifiers for psoriasis biologic treatment response: an assessment using network meta-analysis subgroups/ R. Wade, S. Sharif-Hurst, S. Dias// Systematic Reviews. - 2020. - V. 9, №1. - P. 132.
52. Egeberg, A. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis: a nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries / A. Egeberg, N.A.L. Rosenø, D.Thein., E.H. Lørup, M.L. Nielsen [et al.] // Seminars in Arthritis and Rheumatism. - 2022. - V. 53. - P. 151979.
53. Sruamsiri, R. Persistence rates and medical costs of biological therapies for psoriasis treatment in Japan: a real-world data study using a claims database / R. Sruamsiri, K. Iwasaki, W. Tang, J. Mahlich// BMC Dermatology. - 2018. - V.18, №1. - P. 5.

54. Pizzicato, L.N. Real-world treatment patterns and use of adjunctive pain and anti-inflammatory medications among patients with psoriatic arthritis treated with IL-17A inhibitors in the United States/ L.N. Pizzicato, A.Vadhariya, J. Birt, A.G. Ketkar, R. Bolce [et al.] // Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. - 2023. - V. 29, №1. - P. 24-35.
55. Blauvelt, A. A retrospective cohort analysis of treatment patterns over 1 year in patients with psoriasis treated with Ixekizumab or Guselkumab/ A. Blauvelt, R. Burge, G. Gallo, B. Charbonneau, W. Malatestinic // Dermatology and Therapy. - 2022. - V.12, № 3. - P. 701-714.
56. Griffiths, C.E.M. Psoriasis/ C.E.M. Griffiths, A.W Armstrong., J.E. Gudjonsson, J.N.W.N. Barker //Lancet. - 2021 Apr 3. - №397(10281). - P. 1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6. PMID: 33812489.
57. Sbidian, E. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis / E. Sbidian, A. Chaimani, I. Garcia-Doval, L. Doney, C. Dressler [et al.] //Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2022 May 23. - №5(5). - P. 27. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6. PMID: 35603936; PMCID: PMC9125768.
58. Morelli, M. Experimental methods for the immunological characterization of paradoxical psoriasis reactions induced by TNF- α Biologics / M. Morelli, C. Scarponi, S. Madonna, C. Albanesi // The TNF Superfamily : Methods in Molecular Biology/ ed. J. Bayry. - New York, NY: Springer US, 2021. - V. 2248. - P. 155-165.
59. Smets, I. Benefits of early highly effective versus escalation treatment strategies in relapsing multiple sclerosis estimated using a treatment-sequence model/ I. Smets, M. Versteegh, S. Huygens, B.Wokke, J. Smolders // Multiple Sclerosis Journal. - 2024. - V.30, №8. - P. 1016-1025.
60. Stajszczyk, M. Access to biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatic diseases in the biosimilars era in Poland: nation-level study / M. Stajszczyk, B. Kwiatkowska, Z.M. Żuber, B. Batko // Polish Archives of Internal Medicine. - 2024 Apr 26. - №134(4). - P. 16655. doi: 10.20452/pamw.16655. PMID: 38165391.
61. Xu, C. Drug adherence and persistence of patients with moderate to severe psoriasis

- treated with biologic medications in a US Commercially Insured Population/ C. Xu, A. Teeple, B.Wu, T. Fitzgerald, S.R. Feldman // *Dermatology*. - 2022. - V. 238, №3. - P. 438-447.
62. Wang, C.Y. Biological therapy interruption and re-treatment in chronic plaque psoriasis/ C.Y. Wang, P. Foley, C. Baker, M. Rademaker// *Journal Drugs Dermatol*. - 2021 Oct 1. - №20(10). - P.1063-1071. doi: 10.36849/JDD.5716. PMID: 34636525.
63. Saeki, H. Committee for reviewing the safety of molecularly targeted drugs for psoriasis, Japanese Dermatological Association English version of Japanese guidance for use of biologics for psoriasis / H. Saeki, T. Mabuchi, A. Asahina, M. Abe, A. Igarashi [et al.] // *The Journal of Dermatology*. - 2023. - V. 50, №2. - P.41-68. doi: [10.1111/1346-8138.16691](https://doi.org/10.1111/1346-8138.16691).
64. Amin, M. Psoriasis and Co-morbidity / M. Amin, E.B. Lee, T.F. Tsai, J.J.Wu // *Acta Dermato-Venereologica*. - 2020 Jan 30. - № 100(3). - P. 80-85. doi: 10.2340/00015555-3387. PMID: 31971602; PMCID: PMC9128942.
65. Kamata, M. Efficacy and safety of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis and their impact on comorbidities: a literature review/ M. Kamata, Y. Tada // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2020 Mar 1.- № 21(5). - P. 1690. doi: 10.3390/ijms21051690. PMID: 32121574; PMCID: PMC7084606.
66. Vorobyeva, L.D. Impact of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis. Data from the real clinical practice/ L.D. Vorobyeva, T.V. Korotaeva, E.Yu. Loginova, Yu.L. Korsakova, E.E. Gubar [et al.] // *Rheumatology Science and Practice*. - 2022. - V.60, № 3. - P. 334-340.
67. Matsuda, S. Development of case mix based evaluation system in Japan/ S. Matsuda // [Japan-hospitals](https://doi.org/10.1186/s13075-016-1060-0). - 2016 Aug. - № 35. - P. 35-44. PMID: 30226960.
68. Hayashida, K. History and profile of diagnosis procedure combination (DPC): development of a real data collection system for acute inpatient care in Japan/ K. Hayashida, G. Murakami, S. Matsuda, K. Fushimi // *Journal of Epidemiology*. - 2021. - V.31, №1. - P. 1-11.
69. Blome, C. New method of measuring subjective well-being: prospective validation study of the daily experience sampling questionnaire (DESQ) in patients with psoriasis

and healthy subjects in Germany/ C. Blome, N. Kirsten, I. Nergiz, U. Schiffner, M. Otten [et al.] // BMJ Open. - 2020. - Vol. 10, №12. - P. e039227. doi:10.1136/bmjopen-2020-039227.

70. Zhukova, O.V. The selection of the initial drug in the treatment of severe psoriasis/ O.V. Zhukova, S.I. Artemyeva // Medical Council. - 2023. - № 17 (14). - P. 24-34. doi: [10.21518/ms2023-280](https://doi.org/10.21518/ms2023-280).

71. Пашинян, А.Г. Обзор современных исследований коморбидности при псориазе/ А.Г. Пашинян, Е.В. Донцова //Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2018. - Т. 21. - № 1. - С. 45-47. doi: 10.18821/1560-9588-2018-21-1-1-45-47.

72. Eicher, L. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease - strategies for optimizing treatment outcome/ L. Eicher, M. Knop, N. Aszodi, S. Senner, L.E. French [et al.] //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. - 2019 Dec 14. - № 33(12). - P. 2253-2263. doi: 10.1111/jdv.15913. PMID: 31454113.

73. Johnson, G.V. Optimizing communication about topical corticosteroids: a quality improvement study / V. G. Johnson, A. Hill, E. Glaser, M.T. Lussier // [Journal of Cutaneous Medicine and Surgery](https://doi.org/10.1177/1203475420908250). - 2020 May/Jun. - № 24(3). P. 240-248. doi: 10.1177/1203475420908250. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32073313.

74. Трапезников, О. Э. Качество жизни пациентов при ладонно-подошвенном и вульгарном псориазе / О. Э. Трапезников, Д. С. Лиджеев, М. Р. Салманов // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 14–16 октября 2020 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2020. – С. 68-69. – EDN RYYRFV.

75. Летяева, О. И. Качество жизни больных псориазом при коморбидных состояниях / О. И. Летяева, К. В. Чванова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 17-26.

76. Khotko, A.A. Analysis of duration of remission of psoriasis after discontinuation of targeted therapy: search for predictors of early relapse of disease / A.A. Khotko.,

N.N.Murashkin// Medical alphabet. - 2023. - № 24. - С. 84-89.

77. Newi, A.L. How important is subjective well-being for patients? A qualitative interview study of people with psoriasis / A.L. Newi, A. Tsianakas, S.Von Martial, R. Sommer, C.Blome // Quality of Life Research. - 2022. - V.31, №12. - P. 3355-3363.

78. Корнейчик, Т. А. Мнение пациентов с псориазом о состоянии своего здоровья и факторах риска, влияющих на него / Т. А. Корнейчик // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М.В. Кораблева: Материалы конференции, Гродно, 18–19 апреля 2013 года / Редколлегия: В.А. Снежицкий (отв. ред.), В.В. Воробьев, В.В. Зинчук [и др.]. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2013. – С. 229-230.

79. Круглова, Л.С. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы)/ Л.С. Круглова, А.Н. Львов, А.В. Каграманова, О.В. Князев //Альманах клинической медицины. - 2019. - №47 (6). - Р. 568–578. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-062.

80. Абдулганиева, Д.И. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона)/ Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Коротаева [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2018. - Т. 46. - №5. - С. 426-444. doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444).

81. Grželj, J. Polymorphisms in GNMT and DNMT3b are associated with methotrexate treatment outcome in plaque psoriasis/ J. Grželj, I. Mlinarič-Raščan, P.B. Marko, T. Marovt, A. Gmeiner [et al.] // Biomed Pharmacother.- 2021 Jun. - № 138. - P.111456. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111456. PMID: 33714108.

82. Kurz, B. Phototherapy: theory and practice/ B. Kurz, M. Berneburg, W. Bäuml, S. Karrer //Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. - 2023. - V.21, №8. -

P. 882-897.

83. Katz, K.A. Home narrowband UV-B treatment for psoriasis: a cohort study/ K.A. Katz, D.A. Stram // JAMA Dermatology. - 2023. - V.159, № 9. - P. 1006.

84. Armstrong, A.W. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review/ A.W. Armstrong, C. Read [et al.] // JAMA Dermatology. - 2020. - V. 323, № 19. - P. 1945. doi:10.1001/jama.2020.4006.

85. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 7 декабря 2021 г. N 1128н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при псориазе (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». <https://base.garant.ru/403370393>.

86. Muddebihal, A. JAK inhibitors in dermatology: the road travelled and path ahead, a narrative review/ A. Muddebihal, A. Khurana, K. Sardana // Expert Review of Clinical Pharmacology. - 2023. - V.16, № 4. - P. 279-295.

87. Sakai, T. Generalized pustular psoriasis-like drug eruption manifested by systemic glucocorticosteroid in a patient without IL36RN mutation or an immunological disorder/ T. Sakai, H. Matsuda-Hirose, H. Shimada, K. Sugiura, Y. Hatano // European Journal of Dermatology. - 2020. - V.30, № 2. - P. 183-184.

88. Mladov, V. PBI16 Number needed to treat and incremental costs per responder for biologics in adult patients with active radiographic axial spondyloarthritis in the Russian Federation/ V. Mladov, V. Sokolova, D. Tolkacheva // Value in Health. - 2021. - V. 24. - P.17.

89. Gottlieb, A.B. Benefits over five years of Ixekizumab treatment in patients with psoriasis involving challenging body areas / A.B. Gottlieb, A. Armstrong, A. Blauvelt, C.E.M. Griffiths, A. Pinter // Journal of Drugs in Dermatology. - 2024. - V. 23, № 8. - P. 619-625.

90. Зильберберг, Н.В. Опыт терапии больных псориазом метотрексатом в виде подкожных и внутримышечных инъекций/ Н.В. Зильберберг, Я.В. Кащеева, Н.В. Киселева, М.М. Кохан // Лечащий врач. - 2021. - № 11(24).

91. Nash, P. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: Pooled analysis of two phase 3 studies/ P. Nash, L.C. Coates, R. Fleischmann, K.A. Papp, J.J.

Gomez-Reino [et al.] // *Rheumatology and Therapy*. - 2018. - V. 5, №2. - P. 567-582.

92. Степаненко, В.И. Дерматология, венерология: учебник / В.И. Степаненко, Б.А. Бренбейн, А.А. Студичина. – К.: Медицина, 2012. – 904 с.

93. Luger, T. Recommendations for adjunctive basic skin care in patients with psoriasis / T. Luger, S. Seite, P. Humbert, J. Krutmann, R. Triller [et al.] // *European Journal of Dermatology*. - 2014. - V.24, № 2. -P. 194-200.

94. Avalos-Salgado, F.A. Research group for factors related to therapeutic outcomes in autoimmune diseases: risk factors associated with adverse events leading to methotrexate withdrawal in elderly rheumatoid arthritis patients/ F.A. Avalos-Salgado, L. Gonzalez-Lopez, S. Gonzalez-Vazquez, J.M.Ponce-Guarneros, A.P. Santiago-Garcia [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*.- 2024 Mar 24. - №13(7). - P.1863. doi: 10.3390/jcm13071863. PMID: 38610627; PMCID: PMC11012848.

95. Cervoni, J.P. A pragmatic non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with psoriasis, rheumatoid arthritis or crohn's disease receiving methotrexate therapy/ J.P. Cervoni, B. Alby-Lepresle, D. Weil, P. Zhong, F. Aubin // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. - 2020 Jan-Jun. - №44. - P.100003. doi: 10.1016/j.clirex.2020.100003. PMID: 33602481.

96. Clary, D.D. Methotrexate hepatotoxicity monitoring guidelines in psoriasis and rheumatoid arthritis: is there a consensus? / D.D. Clary, A.T. Reid, R. Kiani, J. Fanciullo // *South Dakota Journal of Medicine*. - 2021 Aug. - № 74(8). - P. 363-366. PMID: 34461001.

97. Zhu, J. MTHFR gene polymorphism association with psoriatic arthritis risk and the efficacy and hepatotoxicity of Methotrexate in psoriasis/ J. Zhu, Z. Wang, L. Tao, L. Han, Q. Huang // *Journal - Front Med (Lausanne)*. - 2022 Apr 11. - № 9. - P. 869912. doi: 10.3389/fmed.2022.869912. PMID: 35479943; PMCID: PMC9035632.

98. Kalantari, E. Protective effects of empagliflozin on methotrexate induced hepatotoxicity in rats/ E. Kalantari, N.M. Zolbanin, M. Ghasemnejad-Berenji // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. - 2024 Jan. - №170. - P.115953. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115953. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38064971.

99. Membrive-Jiménez, C. Predictive biomarkers of toxicity from methotrexate treatment in patients diagnosed with moderate-to-severe psoriasis / C. Membrive-Jiménez, S. Vieira-Maroun, N. Márquez-Pete [et al.] // *Biomedicines*. - 2023 Sep 19. - №11(9). P.2567. doi: 10.3390/biomedicines11092567. PMID: 37761008; PMCID: PMC10526923.
100. Jara-Palacios, M.A. Potential contributors to low dose methotrexate toxicity in a patient with rheumatoid arthritis and pernicious anemia: case report/ M.A. Jara-Palacios, W. Chun, N.L. Traub // *BMC Rheumatology*. - 2021 Feb 12. - № 5(1). - P.5. doi: 10.1186/s41927-020-00175-y. PMID: 33573706; PMCID: PMC7879510.
101. Shimada, K. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial/ K. Shimada, M. Yamaguchi, Y. Atsuta, K. Matsue, K. Sato [et al.] // *Lancet Oncology*. - 2020 Apr. - №21(4). - P. 593-602. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30059-0. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32171071.
102. Nowell, W.B. Patient-reported nausea and fatigue related to methotrexate: a prospective, self-controlled study in the Arthritis Power® Registry/ W.B. Nowell, E. Karis, K. Gavigan, L. Stradford, H. Zhao [et al.] // *Rheumatology and Therapy*. - 2022 Feb. - №9(1). - P. 207-221. doi: 10.1007/s40744-021-00398-6. PMID: 34843092; PMCID: PMC8628141.
103. Saif, S. Role of ondansetron in reducing methotrexate intolerance in patients with inflammatory arthritis / S. Saif, S. Kakalia, R. Kitchlew, H.A. Khan, S. Fida // *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. - 2022 Oct. - № 32(10). - P.1308-1312. doi: 10.29271/jcpsp.2022.10.1308. PMID: 36205276.
104. Sandhu, A. Clinico-genetic model to predict methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis / A. Sandhu, V. Dhir, S. Ahmad, V. Dhawan, J. Kaur [et al.] // *Clinical Rheumatology*. - 2020 Jan. - № 39(1). - P. 201-206. doi: 10.1007/s10067-019-04770-4. PMID: 31522319.
105. Mulder, M.L.M. Comparing methotrexate monotherapy with methotrexate plus leflunomide combination therapy in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-

- controlled, randomised, trial / M.L.M. Mulder, J.E. Vriezekolk, T.W. Van Hal, L.M. Nieboer, N. Den Broeder [et al.] // *Lancet Rheumatology*. - 2022 Apr. - № 4(4). - P. 252-261. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00028-5. PMID: 38288921.
106. Галлямова, Ю.А. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике / Ю.А.Галлямова, А.В. Асоскова // *Лечащий врач*. - 2021. - № 5(24). - С. 46-51. doi: 10.51793/OS.2021.11.97.010.
107. Grželj, J. Polymorphism in gene for ABCC2 transporter predicts methotrexate drug survival in patients with psoriasis/ J. Grželj, M. Marovt, P.B. Marko, I. Mlinarič-Raščan, T. Gmeiner [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. - 2021 Oct 1. - № 57(10). - P. 1050. doi: 10.3390/medicina57101050. PMID: 34684087; PMCID: PMC8539794.
108. Матушевская, Е.В. Топическая терапия псориаза: разбор клинических случаев/ Е.В. Матушевская, Е.В. Владимирова, Ю.И. Матушевская, Е.А. Авербух, А.Ю. Шаталова // *Медицинский совет*. - 2021. - № 8. - С.13–18. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-13-18.
109. Olisova, O.Yu. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics/ O.Yu. Olisova, E.M. Anpilogova // *Vestnik dermatologii i venerologii*. - 2020. - V.96, №3. - P. 7-26.
110. Langenbruch, A. Quality of psoriasis care in Germany – results from the nationwide health care studies PsoHealth 2004-2017/ A. Langenbruch, N. Mohr, N. Kirsten, K. Reich, R. Von Kiedrowski // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. - 2021. - V. 35, № 7. - P. 1536-1542.
111. Sokolova, V.D. Efficacy of targeted drugs for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis in the Russian Federation: a systematic literature review update/ V.D. Sokolova, N.A. Sableva, V.V. Mladov, D.G. Tolkacheva // *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. - 2022. - V.15, № 1. - С. 131-144.
112. Sadeh, M. A comprehensive review of neuropsychologic studies supports the concept that adequate folic acid rescue prevents post methotrexate neurotoxicity/ M. Sadeh, H. Toledano, I.J. Cohen [et al.] // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. - 2023 Jan 1. - №45(1). - P.1-11. doi: 10.1097/MPH.0000000000002604. PMID:

36598958.

113. Harb, I.A. Nicorandil prevents the nephrotoxic effect of cyclosporine-a in albino rats through modulation of HIF-1 α /VEGF/eNOS signaling / I.A. Harb, H. Ashour, D. Sabry, D.F. El-Yasergy, W.M. Hamza [et al.] // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. - 2021 Apr. - № 99(4). - P. 411-417. doi: 10.1139/cjpp-2020-0012. PMID: 32822562.

114. Deger, M. Protective effect of dapagliflozin against cyclosporine A-induced nephrotoxicity / M. Deger, B. Kaya, N. Akdogan, H.M. Kaplan, E. Bagir [et al.] // Drug and Chemical Toxicology. - 2022 Nov. - № 45(6). - P. 2637-2643. doi: 10.1080/01480545.2021.1979996. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34565275.

115. Ghafil, F.A. Nephroprotective effects of candesartan cilexetil against cyclosporine A-induced nephrotoxicity in a rat model / F.A. Ghafil, S.A. Kadhim, S. Majeed, H. Qassam, N.R. Hadi // Journal of Medicine and Life. - 2022 Dec. - №15(12). - P. 1553-1562. doi: 10.25122/jml-2021-0227. PMID: 36762326; PMCID: PMC9884341.

116. Li, T. Effect of traditional Chinese medicine plus narrow-band medium-wave ultraviolet B radiation on moderate-to-severe psoriasis vulgaris in a case series / T. Li, D. Zhou, X. Xu, J. Qu, C. Jiang [et al.] // Journal of Traditional Chinese Medical Sciences. - 2019 Oct. - №39(5). - P.692-699. PMID: 32186119.

117. Dourmishev, L.A. Correlation of disease activity and quality of life of patients with psoriasis after narrow-band ultraviolet B therapy/ L.A. Dourmishev, K. Lyubomirova [et al.] // Folia Medica. - 2020 Mar 31. - №62(1). - P. 89-93. doi: 10.3897/folmed.62.e47797. PMID: 32337912.

118. Branisteanu, D.E. Phototherapy in dermatological maladies / D.E. Branisteanu, D.S. Dirzu, M.P. Toader, D.C. Branisteanu, A.C. Nicolescu // Experimental and Therapeutic Medicine. - 2022 Apr. - № 23(4). - P. 259. doi: 10.3892/etm.2022.11184. PMID: 35251325; PMCID: PMC8892600.

119. Lopes, F.C.P.S. UV Exposure and the risk of cutaneous melanoma in skin of color: a systematic review / F.C.P.S. Lopes, M.G. Sleiman, K. Sebastian, R. Bogucka, E.A. Jacobs [et al.] // JAMA Dermatology. - 2021 Feb 1. - № 157(2). - P. 213-219. doi:

10.1001/jamadermatol.2020.4616. PMID: 33325988.

120. Quan, H. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10/ H. Quan, V. Sundararajan, P. Halfon, A. Fong, B. Burnand // Medical Care. - 2005. - V. 43, №11. - P. 1130-1139.

121. Lwin, S.M. The promise and challenges of cell therapy for psoriasis/ S.M. Lwin, J.A. Snowden, C.E.M. Griffiths [et al.] // British Journal of Dermatology. - 2021 Nov. - № 185(5). - P. 887-898. doi: 10.1111/bjd.20517. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34036569.

122. Walsh, J.A. Treatment persistence and adherence among patients with psoriatic arthritis who initiated targeted immune modulators in the US: a retrospective cohort study/ J.A.Walsh, Q. Cai, I. Lin, C.D. Pericone, S.D. Chakravarty // Advances in Therapy. - 2021. - V. 38, № 5. - P. 2353-2364.

123. Barker, J. Health economic assessment of optimal biological treatment for moderate-to-severe psoriasis / J. Barker, H. Baker, A. Nadeem, D.H. Gu, G. Girolomoni // Clinical Drug Investigation. - 2021. - V. 41, №11. - P. 1011-1020.

124. Mladov, V. POSC283 number needed to treat and incremental costs per responder for biologics and targeted synthetic drugs in adult patients with active psoriatic arthritis in the Russian Federation / V. Mladov, V. Sokolova, D.Tolkacheva // Value in Health. - 2022. - V. 25, №1. - P. 189.

125. Инструкция по медицинскому применению препарата Скайризи : <http://grls.rosminzdrav.ru/>Дата обращения: 05.08.2025.

126. Инструкция по медицинскому применению препарата Гуселькумаб : <http://grls.rosminzdrav.ru/>Дата обращения: 05.08.2025.

127. Инструкция по медицинскому применению препарата Секукинумаб : <http://grls.rosminzdrav.ru/>Дата обращения: 05.08.2025.

128. Инструкция по медицинскому применению препарата Иксекизумаб : <http://grls.rosminzdrav.ru/>Дата обращения: 05.08.2025.

129. Инструкция по медицинскому применению препарата Адалимумаб : <http://grls.rosminzdrav.ru/>Дата обращения: 05.08.2025.

130. Van Huizen, A.M. Adalimumab combined with methotrexate versus adalimumab monotherapy in psoriasis: three-year follow-up data of a single-blind randomized

controlled trial / A.M. Van Huizen, G.E. Van Der Kraaij, C.I. Busard, W. Ouwerkerk, J.M.P.A. Van Den Reek [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. - 2023. - V. 37, № 9. - P. 1815-1824.

131. Armstrong, A.W. Comparative efficacy and relative ranking of biologics and oral therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: a network meta-analysis / A.W. Armstrong, A.M. Soliman, K.A. Betts, Y. Wang, Y. Gao [et al.] // *Dermatology and Therapy*. - 2021. - V.11, №3. - P. 885-905.

132. Mahil, S.K. Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis / S.K. Mahil, M.C. Ezejimofor, L.S. Exton, L. Manounah, A.D. Burden [et al.] // *British Journal of Dermatology*. - 2020. - V.183, № 4. - P. 638-649.

133. Girolomoni, G. Increasing access to effective systemic treatments in patients with moderate-to-severe psoriasis: narrative review/ G. Girolomoni, L. Savage, P. Gisondi, A. Svensson, E. Mahé [et al.] // *Dermatology and Therapy*. - 2023 Oct. - №13(10). - P. 2171-2185. doi: 10.1007/s13555-023-01014-x. PMID: 37710078; PMCID: PMC10539267.

134. Chang, A. Geographic disparities in online searches for psoriasis biologics in the United States: google trends analysis / A. Chang, R. O'Hagan, J.N. Young, N. Wei, N. Gulati // *JMIR Dermatology*. - 2024. - № 7. - P. 56406.

135. El-Kashlan, N. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of psoriasis in patients with skin phototypes IV to VI/ N. El-Kashlan, A. Cices, B. Kaufman, J.C.D. Rosa, I. Sanabria-Gonzalez // *Journal of Drugs in Dermatology*. - 2024. - V. 23, № 8. - P. 600-606.

136. Caron, B. Gastroenterological safety of IL-17 inhibitors: a systematic literature review / B. Caron, J.Y. Jouzeau, P. Miossec, N. Petitpain, P. Gillet // *Expert Opinion on Drug Safety*. - 2022 Feb. - № 21(2). - P. 223-239. doi: 10.1080/14740338.2021.1960981. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34304684.

137. ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. - NCT02684370. Last updated: 30-Jul-2021 and Accessed 27-May-2025. Access mode: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684370>.

138. ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. - NCT05320159. Last updated: 11-Apr-2022 and Accessed 27-May-2025. Access mode: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05320159>.
139. ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. - NCT02694523. Last updated: 30-Jul-2021 and Accessed 26-May-2025. Access mode: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02694523>.
140. Gargiulo, L. Real-life effectiveness and safety of guselkumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a 104-week retrospective single-center study / L. Gargiulo, L. Ibba, A. Cortese, F. Toso, C.A. Vignoli [et al.] // *Journal of Drugs in Dermatology*. - 2024. - V. 23, № 8. - P. 632-639.
141. Pina Vegas, L. Long-term persistence of first-line biologics for patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the French Health Insurance Database / L. Pina Vegas, L. Penso, P. Claudepierre, E. Sbidian // *JAMA Dermatology*. - 2022. - V.158, № 5. - P. 513.
142. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Electronic resource]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development, 2023 Nov 15. PMID: 31145575.
143. Colombo, D. Real-world evidence of biologic treatments in moderate–severe psoriasis in Italy: results of the CANOVA study / D. Colombo, L. Bianchi, G. Fabbrocini, S. Corrao, A. Offidani [et al.] // *Dermatologic Therapy*. - 2022. -V.35,№ 1.
144. Xiong, D.K. The regulatory mechanism and potential application of IL-23 in autoimmune diseases/ D.K. Xiong, X. Shi, M.M. Han, X.M. Zhang, N.N. Wu [et al.] // *Front Pharmacol*. - 2022 Sep 13. - № 13. - P. 982238. doi: 10.3389/fphar.2022.982238. PMID: 36176425; PMCID: PMC9514453.
145. Boehncke, W.H. Pathogenesis-oriented therapy of psoriasis using biologics. / W.H. Boehncke, N.C. Brembilla // *Expert Opinion on Biological Therapy*. - 2022 Dec. - №22(12). - P. 1463-1473. doi:10.1080/14712598.2022.2100219. PMID: 35815360.
146. Álvarez-Salamero, C. IL-23 signaling regulation of pro-inflammatory T-cell migration uncovered by phosphoproteomics / C. Álvarez-Salamero, R. Castillo-González, G. Pastor-Fernández, I.R. Mariblanca, J. Pino [et al.] // *PLOS Biology*. -

2020 Mar 23. - №18(3). - P. 3000646. doi: 10.1371/journal.pbio.3000646. PMID: 32203518; PMCID: PMC7117768.

147. Jungo, P. Superiority in quality of life improvement of biologics over conventional systemic drugs in a swiss real-life psoriasis registry/ P. Jungo, J.T. Maul, V. Djamei, S. Von Felten, A.G.A. Kolios // *Dermatology*. - 2016. - V. 232, №6. - P. 655-663.

148. Xu, C. Treatment adherence and persistence of seven commonly prescribed biologics for moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis in a U.S. commercially insured population/ C. Xu, A. Teeple, B. Wu, T. Fitzgerald, S.R. Feldman // *Journal of Dermatological Treatment*. - 2022. - V.33, № 4. - P. 2270-2277.

149. Kovtunova, V.A. Experience of the long-term use of anticytokine therapy in psoriasis / V.A. Kovtunova, V.V. Dumchenko, E.G. Bakhmutova, T.A. Tkachenko, E.Y. Yanchevskaya // *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. - 2017. - V. 20, № 3. - P. 163-166.

150. Tolkacheva, D.G. Effectiveness and safety of targeted drugs for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis in the Russian Federation / D.G. Tolkacheva, V.D. Sokolova, V.V. Mladov // *Medical Technologies. Assessment and Choice*. - 2019. - № 4 (38). - P. 76-86.

151. Bakulev, A.L. The actual challenges of biologics treatment in patients with psoriasis / A.L. Bakulev // *Vestnik dermatologii i venerologii*. - 2020. - V. 96, № 2. - P. 51-57.

152. Rudakova, A.V. Pharmacoeconomic aspects of the therapy for moderate and severe psoriatic arthritis / A.V. Rudakova, D.G. Tolkacheva, V.D. Sokolova // *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. - 2021. - V. 14, № 2. - P. 116-123.

153. Abdulganieva, D.I. Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion / D.I. Abdulganieva, A.L. Bakulev, E.A. Belousova, A.V. Veselov, T.V. Korotaeva // *Modern Rheumatology Journal*. - 2020. - V. 14, № 3. - P. 7-18.

154. Jurchenko, A.V. Studying the potential of the russian market of medicines based on monoclonal antibodies / A.V. Jurchenko, A.A. Taube, E.V. Shubnikova, V.V.

Smirnov, G.V. Ramenskaya // Pharmacoeconomics: theory and practice. - 2022. - V. 10, № 3. - P. 5-11.

155. Sterne, J.A.C. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials / J.A.C. Sterne, J. Savović, M.J. Page, R.G. Elbers, N.S. Blencowe // The British Medical Journal. - 2019. - № 366. - P. 14898.

156. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (в ред. от 14.02.2002). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/.

157. Распоряжение правительства Москвы от 10.08.2005 № 1506-ПП «О реализации мер социальной поддержки отдельных категорий жителей города Москвы по обеспечению лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно или с 50- процентной скидкой» (в ред. от 11.10.2022). <https://gp12.moscow/upload/Documents/%D0%A01506.pdf>.

158. Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2023-2025 год. <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/targets/default/card/21.html>. Дата доступа: 12.12.2024.

159. Sun, H.Y. Biologics for severe, chronic plaque psoriasis: an Australian cost-utility analysis / H.Y. Sun, E. Keller, H. Suresh, D.F. Sebaratnam // JAAD International. - 2021 Aug 9. - № 5. - P.1-8. doi: 10.1016/j.jdin.2021.06.004. PMID: 34816130; PMCID: PMC8593743.

160. Saeki, H. An economic evaluation of risankizumab versus other biologic treatments of moderate to severe plaque psoriasis in Japan/ H. Saeki, K. Ishii, A. Joshi, A.G. Bensimon, H. Yang [et al.] // Journal of Dermatological Treatment. - 2022 Feb. - № 33(1). - P. 229-239. doi: 10.1080/09546634.2020.1744505. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32178555.

161. Wu, J.J. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis in the USA / J.J. Wu, M. Suryavanshi, D. Davidson, V. Patel, A. Jain [et al.] // Dermatology and

Therapy. - 2023 Jan. - № 13(1). P. 207-219. doi: 10.1007/s13555-022-00832-9. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36402940; PMCID: PMC9823180.

162. Armstrong, A.W. Patient perspectives on psoriatic disease burden: results from the global psoriasis and beyond survey / A.W. Armstrong, B. Bohannon, S. Mburu, L.C. Coates, A. Ogdie // Dermatology. - 2023. - №239(4). - P. 621-634. doi: 10.1159/000528945. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37075723; PMCID: PMC10357389.

163. Хохлов, А.Л. Клинико-экономический анализ качества жизни больных бляшечным псориазом в реальной клинической практике / А.Л. Хохлов, Е.Г. Лилеева, Е.И. Самарина //Международный журнал медицины и психологии. - 2024. -Том 7, № 4. - С. 33 – 41. DOI: 10.58224/2658-3313-2024-7-4-33-41.

164. Хохлов, А.Л. Оценка уровня тревожно-депрессивных расстройств, качества жизни, приверженности к терапии у пациентов с бляшечным псориазом/ А.Л. Хохлов, Е.Г. Лилеева, Е.И. Самарина //Качественная клиническая практика. - 2024. - №3. – С.4–13. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-4-13>. EDN: GXQW.

165. Тарифное соглашение на 2022 год по Ярославской области [Электронный ресурс]. <http://yartfoms.ru/forum7/topic107/>. Дата доступа: 08.05.2025.

166. Обновленная расшифровка клинико-статистических групп заболеваний с учетом особенностей оказания медицинской помощи, определенных Приказом Минздрава России от 20 мая 2022 г. № 344н «Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний) [Электронный ресурс].

Режим

доступа:

<https://www.ffoms.gov.ru/upload/medialibrary/843/84354bc94c24409da20760657cc0c7b1.xlsx/> (дата обращения: 08.05.2025).

167. Обновленная расшифровка клинико-статистических групп заболеваний с учетом особенностей оказания медицинской помощи, определенных Приказом Минздрава России от 20 мая 2022 г. № 344н «Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний) [Электронный ресурс].

Режим

доступа:

<https://www.ffoms.gov.ru/upload/medialibrary/09e/09ed3e91c27455b16a47dbf5429dae0e.xlsx> (дата обращения: 08.05.2025).

168. Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи по Ярославской области на 2022 год [Электронный ресурс]. <http://www.yartfoms.ru/active/terrprogramming.php>, дата доступа: 08.05.2025.

169. Постановление Правительства РФ от 05.05.2012 N 462 «О порядке распределения, предоставления и расходования субвенций из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования на осуществление переданных органам государственной власти субъектов РФ полномочий РФ в сфере обязательного медицинского страхования» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://base.garant.ru/70173870/#:~:text=Постановление%20Правительства%20РФ%20от%2005,в%20сфере%20обязательного%20медицинского%20страхования%22> (дата обращения: 08.07.2025).

170. Тарифное соглашение на 2023 год по Ярославской области от 29.12.2022 (в ред. изм. от 24.01.2023) [Электронный ресурс]. <http://yartfoms.ru/forum7/topic109/>. Дата доступа: 08.09.2025.

171. Письмо Минздрава России от 26.01.2023 N 31-2/И/2-1075 (ред. от 11.05.2023) «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (вместе с Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования, утв. Минздравом России N 31-2/И/2-1075, ФФОМС N 00-10-26-2-06/749 26.01.2023)» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-26012023-n-31-2i2-1075/> (дата обращения: 08.07.2025).

172. Обновленная расшифровка клинико-статистических групп заболеваний с учетом особенностей оказания медицинской помощи на 2024 год для ДС и КС [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://oms44.ru/sistema-oms/tarify/3067-rasshifrovka-ks-i-ds-na-2024-god> (дата обращения: 08.07.2025).

173. Обновленная расшифровка клинико-статистических групп заболеваний с

учетом особенностей оказания медицинской помощи на 2025 год для ДС и КС [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://oms44.ru/dokumenty/federalnye-dokumenty/3166-rasshifrovka-ks-i-ds-na-2025-god> (дата обращения: 09.07.2025).

174. Хохлов, А.Л. Современные методы фармакоэкономического анализа при лечении бляшечного псориаза / А.Л. Хохлов, Е.Г. Лилеева, Е.И. Самарина // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. - 2024. - №6. - С. 68-72.

175. Рагозин, Р.О. Социально-Демографические и клинические особенности псориазической болезни у населения северного региона / Р.О. Рагозин, И.М. Петров, Э.Э. Дьячкова, О.В. Рагозина // Интернациональный журнал медицины и психологии. – 2019. – Т. 2, № 4. – С. 53-61. – EDN XCGSCL.

176. Усубалиев, М. Б. Социально-гигиеническая характеристика больных вульгарным псориазом / М. Б. Усубалиев, А. С. Кожанов, А. Д. Ибраимова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 114. – EDN XIBFSJ.

177. Kungurov, N.V. Features and trends of the incidence and prevalence of psoriasis in the subjects of the russian federation for the period 2009–2017/ N.V. Kungurov, M.M. Kohan, T.A. Syrneva, A.N. Shakirova., I.D. Kusnetsov // International Journal of Applied and Fundamental Research. - 2021. - №8. - P. 9-15.

178. Zilberberg, N. V. Experience of therapy of psoriasis patients with methotrexate in the form of subcutaneous and intramuscularly injections/ N. V. Zilberberg, Ya. V. Kashcheeva, N. V. Kiseleva, M. M. Kokhan // Lechaschi Vrach. - 2021. - № 11 (24). - P. 11-17. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.002.

ИНДЕКС ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПСОРИАЗА

Расчет индекса PASI представляет собой композитную оценку эритемы (Э), инфильтрации (И), шелушения (Ш) и площади (8) псориазической бляшки. Для расчета PASI тело условно разделяют на четыре области: голова (г), туловище (т), руки (р), ноги (н).

Для каждой из них оценивают:

1. Площадь псориазического поражения кожи - определяют сначала в % из расчета:

-на голове 1 ладонь пациента соответствует 10%,

-на туловище - 3,3%,

-на руках - 5%,

-на ногах - 2,5%,

а затем в баллах: 0 - нет псориаза, 1 - псориазом поражено меньше 10% площади любой из указанных частей тела, 2 - псориазом поражено от 10 до 29%, 3 - от 30 до 49%, 4 - от 50 до 69 %, 5 - от 70 до 89%, 6 - от 90 до 100%.

2. Эритему, инфильтрацию и шелушение определяют в баллах:

0 - отсутствие псориаза,

1 - минимальная выраженность,

2 - умеренная,

3 - значительная,

4 - максимальная.

Формула расчета: $PASI = [0,1 \times (Эг + Иг + Шг) \times 8] + [0,2 \times (Эр + Ир + Шр) \times 8] + [0,3 \times (Эт + Ит + Шт) \times 8] + [0,4 \times (Эн + Ин + Шн) \times 8]$.

Диапазон изменений от 0 до 72 баллов.

Ключ (интерпретация):

Индекс PASI до 10 баллов соответствует легкой степени заболевания;

10-19 баллов - средней;

20-72 – тяжелой.

ОПРОСНИК HADS

Данная анкета составлена для того, чтобы понять, как вы себя чувствуете. Внимательно прочитайте каждое положение и поставьте какой-нибудь знак напротив того утверждения, которое точнее всего описывает Ваше состояние за последнюю неделю. Не думайте долго над каждым положением, поскольку именно Ваша первая реакция и является наиболее правильной.

Отметьте только одно положение:

- | | |
|---|--|
| 1. Я испытываю чувство напряжения и тревоги | <input type="checkbox"/> Довольно часто |
| <input type="checkbox"/> Практически всегда | <input type="checkbox"/> Очень часто |
| <input type="checkbox"/> Часто | 6. Я потерял (а) интерес к тому, как я выгляжу |
| <input type="checkbox"/> Время от времени | <input type="checkbox"/> Определенно |
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Я не слежу за собой так, как следовало бы |
| 2. Я радуюсь вещам, которые радовали меня всегда | <input type="checkbox"/> Я мог (могла) бы следить за собой лучше |
| <input type="checkbox"/> Так же, как раньше | <input type="checkbox"/> Я слежу за собой так же, как раньше |
| <input type="checkbox"/> Не так часто, как раньше | 7. Я могу смеяться и видеть радостные стороны жизни |
| <input type="checkbox"/> Только иногда | <input type="checkbox"/> Так же, как и раньше |
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Не так, как раньше |
| 3. Я испытываю чувство страха, будто что-то плохое случится | <input type="checkbox"/> Определенно меньше, чем раньше |
| <input type="checkbox"/> Очень часто и очень настойчиво | <input type="checkbox"/> Никогда |
| <input type="checkbox"/> Да, но не очень настойчиво | 8. Мне в голову приходят беспокойные мысли |
| <input type="checkbox"/> иногда, но это меня беспокоит | <input type="checkbox"/> Практически всегда |
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Часто |
| 4. Я чувствую, как все замирает во мне | <input type="checkbox"/> Время от времени |
| <input type="checkbox"/> Практически всегда | <input type="checkbox"/> Никогда |
| <input type="checkbox"/> Очень часто | 9. Я чувствую бодрость |
| <input type="checkbox"/> Иногда | <input type="checkbox"/> Никогда |
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Не часто |
| 5. У меня бывает пугающее чувство дискомфорта в животе | <input type="checkbox"/> Иногда |
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Практически всегда |
| <input type="checkbox"/> Иногда | |

10. Я могу легко расслабиться

- ☐ Всегда
- ☐ Часто
- ☐ Не очень часто
- ☐ Никогда

11. Я чувствую беспокойство, не могу сидеть на месте

- ☐ Очень часто
- ☐ Достаточно часто
- ☐ Не очень часто
- ☐ Никогда

12. Я смотрю вперед с оптимизмом

- ☐ Так же, как и всегда
- ☐ Меньше, чем раньше

☐ Значительно меньше, чем раньше

☐ Никогда

13. У меня возникает неожиданное чувство паники

- ☐ Очень часто
- ☐ Достаточно часто
- ☐ Редко
- ☐ Никогда

14. Я могу наслаждаться хорошей книгой или радиопрограммой

- ☐ Часто
- ☐ Иногда
- ☐ Не часто
- ☐ Крайне редко

ОПРОСНИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ DLQI

Для каждого из ответов на вопрос предусмотрены следующие баллы:

Очень сильно/очень часто	3 балла
Сильно/часто	2 балла
Несильно/немного	1 балл
Совсем нет/не мешало/ не затрудняло	0 балла
Нет ответа	0 балла
Вопрос пропущен	0 балла
Вопрос 7 (первая часть)	3 балла

№	Вопрос	Ответы
1	Беспокоит ли Вас зуд, боль, жжение, болезненность кожи за последнюю неделю?	Очень сильно
		Сильно
		Немного
		Не беспокоят
2	Испытывали ли Вы неловкость или стыд из-за состояния своей кожи за последнюю неделю?	Очень сильно
		Сильно
		Немного
		Совсем не было
3	Мешало ли Вам состояние кожи при совершении покупок, работе по дому или на даче за последнюю неделю?	Очень сильно
		Сильно
		Немного
		Не мешало
		Нет ответа
4	Повлияло ли состояние Вашей кожи на выбор одежды за последнюю неделю?	Очень сильно
		Сильно
		Немного
		Не мешало
		Нет ответа
5	Повлияло ли состояние Вашей кожи на контакт с окружающими или активному отдыху за последнюю неделю?	Очень сильно
		Сильно
		Немного
		Не мешало
		Нет ответа

6	Помешало ли состояние Вашей кожи занятиям физкультурой или спортом за последнюю неделю?	Очень сильно
		Сильно
		Немного
		Не мешало
		Нет ответа
7	Помешало ли состояние Вашей кожи на посещение работы или учебы за последнюю неделю?	Да
		Нет
		Нет ответа
	Если «нет», мешала ли проблема, возникшая у Вас с кожей, работе или учебе за последнюю неделю?	Сильно
		Не мешала
8	Мешало ли состояние Вашей кожи общению с близкими друзьями, родственниками, сексуальным партнером за последнюю неделю?	Очень часто
		Часто
		Редко
		Не мешало
		Нет ответа
9	Затрудняло ли состояние Вашей кожи интимные отношения, выбор полового партнера за последнюю неделю?	Очень сильно
		Сильно
		Немного
		Не затрудняло
		Нет ответа
10	Изменило ли лечение кожного заболевания порядок Вашей жизни (например, Вы потеряли много времени, уделяли меньше внимания дому) за последнюю неделю?	Очень сильно
		Сильно
		Немного
		Не изменило
		Нет ответа

Интерпретация индекса DLQI:

Сумма баллов	Значение
0-1	Не оказывает эффекта на жизнь пациента
2-5	Небольшой эффект на жизнь пациента
6-10	Умеренный эффект на жизнь пациента
11-20	Очень сильный эффект на жизнь пациента
21-30	Чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента

ABC/VEN- АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЛЯШЕЧНОГО ПСОРИАЗА

Группа	Наименование	Расходы, руб.	% от общего расхода	VEN-анализ
A	Дупилумаб	3168925,07	19,58	V
A	Меглюмина натрия сукцинат	2626322,75	16,23	V
A	Адалимумаб	1874708,07	11,58	V
A	Нетакимаб	1593931,30	9,85	V
A	Бетаметазон	1300959,30	8,04	E
A	Этанерцепт	786764,16	4,86	V
A	Омализумаб	785532,00	4,85	V
A	Гуселькумаб	655101,09	4,05	V
A	Бетаметазон+Гентамицин	472678,02	2,92	E
B	Натрия хлорид	368933,43	2,28	V
B	Инозин+меглюмин+метионин+никотинамид+янтарная кислота	296251,69	1,83	E
B	Бетаметазон+Салициловая к-та	237003,00	1,46	E
B	Салициловая к-та (Салициловая мазь)	212824,06	1,31	E
B	Дексаметазон	190572,31	1,18	V
B	Цефтриаксон	186054,00	1,15	V
B	Гентамицин+Бетаметазон	157721,10	0,97	E
B	Бетаметазон+Фузидиновая к-та	98455,50	0,61	E
B	Клобетазол	98828,02	0,61	E
B	Мометазон мазь	84404,21	0,52	E
B	Тофацитиниб	62380,15	0,39	V
B	Метотрексат	61080,54	0,38	V
B	Хлоропирамин	57450,69	0,35	V
B	Ретинол	47766,99	0,30	E
C	Гиалуронидаза	44620,00	0,28	V
C	Кетоконазол	40744,79	0,25	E
C	Бетаметазон+Гентамицин+Клотримазол	39635,25	0,24	E
C	Натрия тиосульфат	39084,17	0,24	E
B	Преднизолон	33759,73	0,21	V
B	Лидокаин	32650,06	0,20	V
B	Джозамицин	33085,71	0,20	V
B	Флуоцинолона ацетонид	29415,97	0,18	E
B	Бензоила пероксид	29889,99	0,18	E
B	Бензилбензоат	27275,09	0,17	E
B	Цетиризин	27088,36	0,17	V
C	Кетоконазол	24757,20	0,15	E
C	Кальция глюконат	20682,10	0,13	E
C	Натрия хлорид	17269,28	0,11	V
C	Алклометазон	17386,24	0,11	E

С	Преднизолон	18011,52	0,11	V
С	Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды	15421,30	0,10	E
С	Гидроксихлорохин	16917,03	0,10	V
С	Тербинафин	13986,51	0,9	E
С	Сульфатиазол серебра	14329,53	0,9	E
С	Диоксиметилтетрагидропиримидин	13396,33	0,08	E
С	Калия и магния аспарагинат	13383,81	0,08	E
С	Метилтиониния хлорид	12172,50	0,08	E
С	Вода для инъекций	12174,36	0,08	V
С	Адапален+Клиндамицин	10534,62	0,07	E
С	Левоецетиризин	10668	0,07	V
С	Прокаин	10185,79	0,06	V
С	Метронидазол	9614,68	0,06	E
С	Фузидиновая кислота	9155,50	0,06	E
С	Фуросемид	5706,36	0,04	V
С	Доксициклин	6660,80	0,04	V
С	Декспантенол	4260,00	0,03	E
С	Метронидазол	4552,02	0,03	E
С	Адапален+бензоила пероксид	4160,89	0,03	E
С	Амоксициллин+клавулановая кислота	2769,12	0,02	V
С	Адапален	2851,43	0,02	E
С	Сера очищенная	3150,00	0,02	E
С	Диметинден	3535,80	0,02	V
С	Фузидиновая кислота	2880,00	0,02	E
С	Беклометазон+Клотримазол	2636,50	0,02	E
С	Мебгидролин	2686,28	0,02	E
С	Итраконазол	3243,30	0,02	V
С	Эналаприл	1704,00	0,01	E
С	Амоксициллин+клавулановая кислота	974,00	0,01	V
С	Флуконазол	1708,80	0,01	E
С	Магния сульфат	2267,50	0,01	V
С	Аммифурин	1149,86	0,01	E
С	Мебгидролин	958,57	0,01	E
С	Лактулоза	1786,50	0,01	N
С	Моксонидин	1806,84	0,01	N
С	Гентамицин+декспантенол+мометазон+эко назол	2094,00	0,01	E
С	Такролимус	1919,00	0,01	E
С	Мидекамицин	1092,30	0,01	N
С	Хлоргексидин	851,46	0,01	E
С	Флуоцинолона ацетонид	2160,00	0,01	E
С	Азелаиновая кислота	1461,90	0,01	E
С	Клотримазол	1451,56	0,01	E
С	Калия и магния аспарагинат	1271,40	0,01	E
С	Фолиевая кислота	996,19	0,01	E
С	Фуросемид	44,99	0,01	V
С	Индапамид	155,41	0,01	N
С	Ксантинола никотинат	560,00	0,01	E

С	Смектид диоктаэдрический	276,62	0,01	N
С	Нитроглицерин	97,74	0,01	V
С	Амлодипин	110,99	0,01	N
С	Клотримазол	156,68	0,01	N
С	Холина салицилат+цеталкония хлорид	366,53	0,01	N
С	Омепразол	765,60	0,01	N
С	Ибупрофен	490,02	0,01	E
С	Бензилдиметил-миристоил аминокпропиламмоний	747,00	0,01	N
С	Фрамицетин	309,00	0,01	N
С	Метопролол	286,80	0,01	N
С	Дексаметазон	86,75	0,01	V
С	Глибенкламид	147,00	0,01	N
С	Диклофенак	142,33	0,01	N
С	Йод	714,72	0,01	E
С	Дезлоратадин	500,00	0,01	V
С	Парацетамол	12,30	0,01	V
С	Фолиевая кислота	210,10	0,01	E
С	Каптоприл	179,00	0,01	V
С	Дротаверин	40,50	0,01	V
С	Повидон-йод	161,46	0,01	E
С	Эналаприл	234,00	0,01	E
С	Метформин	85,65	0,01	N