

---

# СОВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

---

## MODERN ORGANIZATION OF DRUG SUPPLY

---

- РЕЗУЛЬТАТЫ СКАНИРОВАНИЯ ГОРИЗОНТОВ ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- ДЕТЕРМИНАНТЫ И РИСКИ ИМПОРТА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ
- СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ТОМ 7 • №1 • 2020

---

VOLUME 7 • №1 • 2020

СОЛПО  
|  
МОДС



# Современная организация лекарственного обеспечения

№ 1  
2020

Журнал «Современная организация  
лекарственного обеспечения»  
Свидетельство о регистрации средства массовой  
информации ПИ № ФС77-58370 от 18 июня 2014 г.

ISSN 2312-2854  
подписной индекс по каталогу  
"Пресса России" 92326

**Отпечатано:**  
Индивидуальный предприниматель  
Цыба Артем Андреевич  
125459 г. Москва, Туристская, д. 19, корп. 4  
Тел./факс: (495) 737 04 67  
**Учредитель:**  
Региональная общественная организация  
"Московское фармацевтическое общество"  
[www.mospharma.org](http://www.mospharma.org)

# Редакционная коллегия

## *Ягудина Роза Исмаиловна*

**Главный редактор,**

Заведующий кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, профессор, д.ф.н

**yagudina@inbox.ru**

## *Куликов Андрей Юрьевич*

**Заместитель главного редактора,**

Профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.э.н.

**7677041@mail.ru**

## *Проценко Марина Валерьевна*

**Заместитель главного редактора,**

Завуч кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.ф.н.

**mpro2006@mail.ru**

## *Серпик Вячеслав Геннадьевич*

**Заместитель главного редактора,**

Доцент кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.ф.н.

**serpik.vyacheslav@gmail.com**

## *Вольская Елена Алексеевна*

Председатель межвузовского комитета по этике, к.и.н.

**vols-elena@yandex.ru**

## *Глембоцкая Галина Тихоновна*

Профессор кафедры организации и экономики фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.ф.н.

**kafedra\_oef@mail.ru**

## *Комиссинская Ирина Геннадьевна*

Проректор по непрерывному образованию и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой фармации ФПО Курского государственного медицинского университета, д.ф.н.

**farmacyfpo@rambler.ru**

# Editorial board

## *Roza I. Yagudina*

**Editor-in-chief**

Head of Department of Organization of medicinal Provision and Pharmacoeconomics of Sechenov University, professor, PhD

**yagudina@inbox.ru**

## *Andrey Yu. Kulikov*

**Deputy Editor-in-chief**

Professor of Department of Organization of medicinal Provision and Pharmacoeconomics of Sechenov University, M.D., PhD

**7677041@mail.ru**

## *Marina V. Protsenko*

**Deputy Editor-in-chief,**

Head teacher of Department of Organization of medicinal Provision and Pharmacoeconomics of Sechenov University, M.D., PhD

**mpro2006@mail.ru**

## *Serpik Vyacheslav Gennadievich*

**Deputy Editor-in-chief**

Associated Professor of Department of Organization of medicinal Provision and Pharmacoeconomics of Sechenov University, PhD

**serpik.vyacheslav@gmail.com**

## *Elena A. Volskaya*

Chairman of the Inter-University Ethics Committee, PhD

**vols-elena@yandex.ru**

## *Galina T. Glembotskaya*

Professor of Department of Organization and Economy of Pharmacy of Sechenov University, PhD

**kafedra\_oef@mail.ru**

## *Irina G. Komissinskaya*

Head of Department of Pharmacy of Kursk State Medical University, PhD

**farmacyfpo@rambler.ru**

### ***Голоенко Наталья Григорьевна***

Старший преподаватель Центра образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, к.ф.н.

### ***Яркаева Фарида Фатыховна***

Заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан, д.ф.н.

### ***Петрухина Ирина Константиновна***

Декан фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета, д.ф.н.

### ***Колбин Алексей Сергеевич***

Заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. ак. И.П.Павлова, д.м.н.

### ***Goloenko Natalia Grigorievna***

Senior Lecturer of Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, PhD

### ***Yarkaeva Farida Fatihovna***

Vice-Minister of Health of Tatarstan Republic, PhD

### ***Petruhina Irina Konstantinovna***

Dean of pharmaceutical department of Samara state medical University, PhD

### ***Kolbin Alexei Sergeevich***

Head of Department of clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, PhD

# Содержание

# Contents

**РЕЗУЛЬТАТЫ СКАНИРОВАНИЯ ГОРИЗОНТОВ  
ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Ягудина Р.И., Куликов В.А.

**ДЕТЕРМИНАНТЫ И РИСКИ ИМПОРТА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ**

Панаедова Г.И., Бородин А.И.

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Гайнитдинова В.В., Махнач Г.К., Бурдунина А.А.

**5 RESULTS OF SCANNING HORIZONS OF IMMUNO-ONCOLOGICAL DRUGS  
IN THE RUSSIAN FEDERATION**

Yagudina R.I., Kulikov V.A.

**12 DETERMINANTS AND RISKS OF IMPORT OF HIGH-TECH PHARMACEUTICAL  
PRODUCTS**

Panaedova G.I., Borodin A.I.

**27 CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY  
DISEASE**

Gainitdinova V.V., Makhnach G.K., Burdunina A.A.

# РЕЗУЛЬТАТЫ СКАНИРОВАНИЯ ГОРИЗОНТОВ ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ягудина Р.И., Куликов В.А.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Цель:** проведение сканирования горизонтов инновационных технологий здравоохранения в области иммуноонкологических лекарственных средств для оценки выхода новых ЛП на российский фармацевтический рынок в ближайшие 18 месяцев.

**Методы:** был проведен информационный поиск данных по иммуноонкологическим ЛП в открытых источниках информации, на основании которого было проведено сравнение существующих технологий здравоохранения на отечественном фармацевтическом рынке с технологиями, одобренными за рубежом; изучены клинические испытания по новым показаниям к применению этой группы ЛП, а также рассмотрены новые молекулы ЛП, ранее не зарегистрированных ни в одной стране мира.

**Результаты:** в ближайшие 18 месяцев возможна регистрация 6 новых МНН иммуноонкологических ЛП на территории Российской Федерации: динутуксимаб, дурвалумаб, тисагенлеклейсел, аксиктаген силoleyсел, блинатумомаб и авелумаб. Одновременно, ожидается регистрация восьми новых показаний к медицинскому применению у ранее зарегистрированных в РФ иммуноонкологических ЛП. В более отдаленной перспективе более 100 новых иммуноонкологических МНН ЛП могут быть зарегистрированы в мире, при этом более 40 молекул проходят третью фазу клинических испытаний и более 60 молекул находятся на стадии завершения второй фазы РКИ.

**Выводы:** проведенный анализ сканирования горизонтов показал, что в ближайшее время возможно поступление новых молекул ЛП на отечественный рынок, что может вызвать рост рынка иммуноонкологических ЛП более чем на 100%. Такое развитие иммуноонкологических ЛП может оказать большое влияние на существующие схемы лечения и бюджет системы здравоохранения в целом, что требует системной оценки новых технологий со стороны клинических специалистов, потенциального экономического влияния для принятия верных решений со стороны регуляторов здравоохранения.

*Ключевые слова:* иммуноонкология, иммуноонкологические лекарственные препараты, онкологические заболевания, сканирование горизонтов, показания по медицинскому применению лекарственных препаратов, организация фармацевтического дела.

# RESULTS OF SCANNING HORIZONS OF IMMUNO-ONCOLOGICAL DRUGS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Yagudina R.I., Kulikov V.A.

First Moscow State medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Research objective:** scanning horizons of innovative healthcare technologies in the field of immuno-oncological drugs to assess the release of new drugs on the Russian pharmaceutical market in the next 18 months.

**Methods:** an information search was conducted on immuno-oncological drugs in open sources of information, on the basis of which a comparison was made of existing health technologies in the domestic pharmaceutical market with technologies approved abroad; studied clinical trials for new indications for the use of this group of drugs, and also examined new molecules of drugs not previously registered in any country in the world.

**Results:** in the next 18 months, 6 new INN immuno-oncological drugs can be registered on the territory of the Russian Federation: dinutuximab, durvalumab, tisagenleclel, siliboseb axigen, blinatumomab and avelumab. At the same time, it is expected that eight new indications for medical use will be registered in immuno-oncological drugs previously registered in the Russian Federation. In the longer term, more than 100 new immuno-oncological INN drugs can be registered in the world, with more than 40 molecules undergoing the third phase of clinical trials and more than 60 molecules are at the stage of completion of the second phase of RCTs.

**Conclusions:** the analysis of horizon scanning showed that in the near future it is possible for new drugs to enter the domestic market, which may cause the market for immuno-oncological drugs to grow by more than 100%. Such development of immuno-oncological drugs can have a big impact on existing treatment regimens and the budget of the healthcare system as a whole, which requires a systematic assessment of new technologies by clinical specialists, and the potential economic impact to make the right decisions for healthcare regulators.

*Keywords:* immuno-oncology, immuno-oncological drugs, oncological diseases, horizon scanning, indications for the medical use of drugs, organization of pharmaceutical business.

DOI: <https://doi.org/10.30809/solo.1.2020.1>

## Введение

Стремительное развитие иммуноонкологических лекарственных препаратов (ЛП) приводит к тому, что данные ЛП активно входят в клиническую практику. Однако высокая стоимость лекарственной терапии и широкий спектр показаний к медицинскому применению иммуноонкологических ЛП не позволяет быстро и эффективно внедрить их в систему здравоохранения за один раз, так как регистрация новых ЛП и расширение показаний к медицинскому применению оказывают большое влияние на существующие рекомендации по лечению онкологических заболеваний, добавляя новые линии терапии, продлевая жизнь пациентам, что отражается и на бюджете

системы здравоохранения. Одной из характерных особенностей иммуноонкологических ЛП является наличие множества показаний к применению. Стоит отметить, что в условиях, когда ЛП уже зарегистрирован в стране по нескольким показаниям одновременно, параллельно ведутся РКИ и по другим новым показаниям. Процесс сканирования горизонтов является хорошим инструментом для отслеживания новых технологий здравоохранения, области их будущего применения, текущих стадий РКИ, планов по регистрации новых показаний, что может существенно помочь эффективно адаптировать новую технологию здравоохранения в систему здравоохранения в будущем.



## Цель и методы исследования

Сканирование горизонтов – многогранный процесс, включающий в себя накопление, систематизацию, и оценку новых технологий, поддерживаемый коммуникацией между компанией – производителем, специалистами, проводящими сканирование горизонтов, медицинским сообществом и регулятором системы здравоохранения [1].

Целью проведения данного исследования являлась попытка сканирования горизонтов инновационных технологий в области иммуноонкологических ЛП для оценки выхода новых ЛП на российский фармацевтический рынок во временном горизонте 18 месяцев, а также более отдаленных перспектив, исходя из наличия доступных данных. Проведение сканирования горизонтов производилось согласно методологии проведения сканирования горизонтов инновационных технологиях [1]. На первом этапе сканирования горизонтов было проведено определение предметной области поиска информации о новых технологиях, а именно онкологические заболевания с применением иммуноонкологических ЛП. Лекарственная терапия должна соответствовать критериям иммуноонкологического лекарственного препарата ( механизм действия препарата, где ЛП прикрывает PD-L1, CTLA-4 и PD-1, тем самым Т-лимфоцит обнаруживает злокачественную клетку и организм уничтожает ее самостоятельно без прямого воздействия препарата на опухолевую клетку) [2].

В качестве критерия отбора для проведения сканирования горизонтов входили новые технологии здравоохранения, которые не были зарегистрированы в РФ на начало 2020 года, включая иммуноонкологические МНН, находящиеся на второй и третьей стадии РКИ. Однако, из-за особенностей иммуноонкологических ЛП, а именно множества показаний к медицинскому применению (более 4-5 показаний у каждого ЛП), из которых большинство еще не зарегистрировано, процесс сканирования горизонтов можно разделить на две отдельные категории:

1. новые лекарственные средства, которые могут быть зарегистрированы в течении 18 месяцев в РФ;
2. новые показания к применению, которые могут быть зарегистрированы в течении 18 месяцев в РФ.

На 20.02.2020 в РФ зарегистрированы 4 иммуноонкологических ЛП по 16 показаниям к применению: пембролизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, атезолизумаб [3]. Согласно информационному поиску в мире зарегистрировано 10 иммуноонкологических ЛП: авелумаб, дурвалумаб, динутксимаб, пембролизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, атезолизумаб, тисагенлеклейсел, аксиктаген силлейсел, блинатумомаб [4]. Одобрённые FDA 6 иммуноонкологических ЛП, не зарегистрированные в РФ, имеют 5 новых показаний к применению и использование в педиатрической практике, что характеризует необходимость включения их в базу данных как инновационных технологий. ЛП блинатумомаб был одобрен FDA в качестве экспериментальной терапии В-клеточного острого лимфобластного лейкоза в течении первой или второй полной ремиссии (данная терапия требует еще дополнительной доказательной базы об эффективности и безопасности). В таблице 1 отражены иммуноонкологические ЛП и показания к применению, зарегистрированные в РФ согласно инструкциям по применению, размещенным на сайте государственного реестра лекарственных средств [3]. Также, в таблице отражены иммуноонкологические ЛП и показания к применению, одобренные Food and Drug Administration (FDA), которые могут быть зарегистрированы на отечественном рынке в ближайшие 18 месяцев [4].

Данные по инновационным технологиям необходимо обновлять не реже, чем один раз в квартал. Одним из критериев включения в базу сканирования горизонтов иммуноонкологических ЛП может являться не только факт регистрации на фармацевтическом рынке в России или за рубежом, но и нахождение ЛП на второй и третьей фазе клинических исследований. Более 900 иммуноонкологических молекул в настоящий момент находятся в разработке, из которых у более 100 молекул была проведена вторая и третья фаза клинических испытаний. Согласно данным, полученным на официальных сайтах разработчиков и из открытых информационных источников более 60 иммуноонкологических молекул находятся на второй фазе и более 40 молекул на третьей фазе РКИ, при этом молекулы проходят клинические испытания не только в виде монотерапии, но и в комбинации с уже существующими иммуноонкологическими ЛП. Например, в настоящее время проходит вторая

**Таблица 1.** Зарегистрированные иммуноонкологические ЛП и их показания по медицинскому применению в Российской Федерации и в США

Зарегистрированы в РФ и одобрены FDA		Не зарегистрированы в РФ, но одобрены FDA	
Наименование ЛП	Показания к применению	Наименование ЛП	Показания к применению
Пембролизумаб	<p>1. Неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых</p> <p>2. Адьювантная терапия после хирургического лечения у пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов</p> <p>3. В комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK);</p> <p>4. В комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого;</p> <p>5. В качестве монотерапии 1-й линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 <math>\geq 1\%</math> опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK;</p> <p>6. В качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 <math>\geq 1\%</math> опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруд®.</p> <p>7. Для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого (МЛР), которые ранее получали две или более линии терапии.</p> <p>8. Для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины.</p> <p>9. Для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии.</p> <p>10. Для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) <math>\geq 10</math>) по данным валидированного теста, а также у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1;</p> <p>11. Для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины.</p> <p>12. Для лечения пациентов с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищевода/желудочного перехода с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) <math>\geq 1</math>) по данным валидированного теста. У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu.</p> <p>13. Для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию.</p> <p>14. Для лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).</p> <p>15. Для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS <math>\geq 1</math>) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии.</p> <p>16. В комбинации с акситинибом в качестве 1-й линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР).</p>	Аксибтаген силолейсел	<p>Для лечения взрослых пациентов с рецидивом или рефрактерная крупная В-клеточная лимфома после двух или более линий системной терапии,</p> <p>включая диффузную крупную В-клеточную лимфому (DLBCL), не указанную иным образом,</p> <p>первичные средостенные крупные В-клеточные лимфомы, В-клеточные лимфомы высокого уровня и DLBCL, возникающий из фолликулярной лимфомы</p>

Ипилимумаб	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых +Ниволумаб</li> <li>2. Распространенный очечно-клеточный рак у взрослых с промежуточным или плохим диагнозом ранее не получавшие лечение</li> <li>3. Метастатический колоректальный рак с высоким уровнем микросателлитной нестабильности или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов</li> </ol>	Тисагенлеклейсел	<p>Пациенты до 25 лет с острым лимфобластным предшественником В-клеток лейкоз, который является рефрактерным при втором или более позднем рецидиве.</p> <p>Взрослые пациенты с рецидивирующей или рефрактерной крупной В-клеточной лимфомой после двух или более линий системной терапии, включая диффузную крупную В-клетку лимфома, не указанная иным образом, В-клетка высокой степени лимфома, возникающие из фолликулярной лимфомы</p>
Ниволумаб	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых, независимо от мутации гена BRAF</li> <li>2. Аджьювантная терапия пациентов с меланомой и поражением лимфотических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации гена BRAF</li> <li>3. Местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых после платиносодержащей химиотерапии</li> <li>4. Метастатический немелкоклеточный рак легкого у взрослых после платиносодержащей химиотерапии</li> <li>5. Метастатический мелкоклеточный рак легкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии</li> <li>6. Распространенный почечно-клеточный рак после предшествующей системной терапии</li> <li>7. Рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина у взрослых после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линии системной терапии</li> <li>8. Рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи после платиносодержащей терапии</li> <li>9. Местнораспространенный неоперабельный или метастатический уротелиальный рак после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течении 12 месяцев после неадьювантной или адьювантной платиносодержащей терапии</li> <li>10. Гепатоцеллюлярный рак после предшествующей терапии с сорафенибом</li> <li>11. Метастатический колоректальный рак с высоким уровнем микросателлитной нестабильности или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых</li> <li>12. Распространенный или рецидивирующий рак желудка или пищеводно-кишечного перехода после 2-х и более системных терапий</li> </ol>	Блинатумомаб	<p>В-клеточный предшественник острого лимфобластного лейкоза в течении первой или второй полной ремиссии с минимальным остаточным заболеванием больше или равен 0,1%. Это указание утверждено в рамках ускоренного утверждения основанный на частоте ответа MRD и гематологической безрецидивной выживаемости.</p> <p>Дальнейшее утверждение этого указания может зависеть от проверки и описания клинической эффективности в подтверждающих исследованиях.</p> <p>Рецидивирующий или рефрактерный В-клеточный предшественник острого лимфобластного лейкоза</p>
Атезолизумаб	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Метастатический и местнораспространенный уротелиальный рак</li> <li>2. Мелкоклеточный рак легкого</li> <li>3. Тройной негативный рак молочной железы</li> </ol>	Дурвалумаб	Местно-распространенный или метастатический уротелиальный рак
		Динутуксимаб	Педиатрические пациенты с нейробластомой высокого риска
		Авелумаб	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Метастатическая карцинома</li> <li>2. Уротелиальный рак у взрослых</li> <li>3. В терапии с акситиниб для лечения почечно-клеточного рака</li> </ol>

фаза РКИ молекулы ABBV-428 в качестве монотерапии и в комбинации с ЛП ниволумаб у пациентов с распространенными солидными опухолями [5].

Вторая категория проведения сканирования горизонтов иммуноонкологических ЛП включает в себя иммуноонкологические ЛП, зарегистрированные в РФ по нескольким показаниям к применению, однако, они не являются окончательными и в настоящее время производители проводят клинические испытания по новым показаниям к применению. Согласно информационному поиску, производители проводят множество РКИ в целях исследования эффективности и регистрации новых показаний к применению. Основываясь на данных клинических исследований иммуноонкологических ЛП, зарегистрированных в РФ, в настоящее время на второй стадии клинических испытаний находятся восемь показаний к применению у 4 иммуноонкологических ЛП и на третьей стадии находится одиннадцать показаний к применению у 3 иммуноонкологических ЛП (таблица 2) [5,6,7].

### Выводы

Согласно данным сканирования горизонтов, можно сделать следующие выводы, что в следующие 18 месяцев:

1. Ожидается регистрация 6 иммуноонкологических ЛП, одобренных FDA, на отечественном фармацевтическом рынке в ближайшее время.
2. Более 100 иммуноонкологических молекул могут завершить клинические испытания и перейти в стадию регистрации, что может привести к притоку новых ЛП на фармацевтические рынки.
3. Иммуноонкологические ЛП зарегистрированные в РФ получают новые показания к применению.

### Заключение

Рынок иммуноонкологических ЛП непрерывно растет, как в количестве ЛП, так и в количестве показаний к применению. Проведенный анализ сканирования горизонтов дает понять, что, в ближайшее время возможно поступление новых иммуноонкологических ЛП на отечественный рынок и может вызвать рост рынка иммуноонкологических ЛП более чем на 100%. Такое развитие иммуноонкологических ЛП может оказать большое влияние на существующие схемы лечения и бюджет системы здравоохранения, что потребует системной оценки новых технологий со стороны клинических специали-

**Таблица 2.** Исследуемые в настоящее время новые медицинские показания зарегистрированных иммуноонкологических ЛП в Российской Федерации

Клинические испытания зарегистрированных в РФ препаратов		
Наименование ЛП	Фаза испытания по показаниям к применению	
	2 фаза РКИ	3 фаза РКИ
Ниволумаб	1.Фолликулярная лимфома 2.Диффузная b-клеточная лимфома 3.Рак яичника	1.Глиобластома 2.Рак головы и шеи 3.Рак пищевода 4.Адьювантная терапия опухолей ЖКТ 5.Неоперабельный немелкоклеточный рак легкого
Ниволумаб + Ипилимумаб	1.Рак простаты 2.Твердые опухоли	1.Рак мочевого пузыря 2.Рак пищевода 3.Рак головы и шеи 4.Немелкоклеточный рак легкого 5.Адьювантная терапия меланомы
Пембролизумаб	1.Фолликулярная лимфома	1.Рак головы и шеи
Атезолизумаб	1.Плоскоклеточный рак головы и шеи 2.Немелкоклеточный рак легкого	1. Нет данных

стов, потенциального экономического влияния для принятия верных решений регуляторов здравоохранения.

### Список литературы

1. Ягудина Р.И., Куликов В.А. Сканирование горизонтов, как инструмент для информирования регуляторов здравоохранения об инновационных технологиях. Современная организация лекарственного обеспечения. 2019. №3 С 5-10. DOI: [https://doi.org/10.30809/solo.3.2019.1](https://doi.org/10.30809/solo.3.2019.1//YAgudina R.I., Kulikov V.A. Skanirovanie gorizontov, kak instrument dlya informirovaniya regulyatorov zdavoohraneniya ob innovacionnyh tekhnologiyah. Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya. 2019. №3 S 5-10. DOI: https://doi.org/10.30809/solo.3.2019.1)
2. Marshall HT, Djamgoz MBA. Immunology: Emerging Targets and Combination Therapies. *Front Oncol.* 2018;8:315. Published 2018 Aug 23. doi:10.3389/fonc.2018.00315
3. U.S. Food & Drug Administration. [Электронный ресурс]: <https://www.fda.gov/> (дата обращения: 29.02.2020)
4. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 29.02.2020) // Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. [Elektronnyj resurs]: <http://grls.rosminzdrav.ru/>
5. База данных клинических исследований. [Электронный ресурс]: <https://clinicaltrials.gov/> Baza dannyh klinicheskikh issledovanij. [Elektronnyj resurs]: <https://clinicaltrials.gov/> (дата обращения: 25.02.2020)
6. Электронная база клинических исследований [Электронный ресурс]: [https://www.medicinenet.com/clinical\\_trials///Elektronnaya\\_baza\\_klinicheskikh\\_issledovanij](https://www.medicinenet.com/clinical_trials///Elektronnaya_baza_klinicheskikh_issledovanij) [Elektronnyj resurs]: [https://www.medicinenet.com/clinical\\_trials/](https://www.medicinenet.com/clinical_trials/) (дата обращения: 19.02.2020)
7. National Institutes of Health. [Электронный ресурс]: <https://www.nih.gov/> (дата обращения: 23.02.2020)



# ДЕТЕРМИНАНТЫ И РИСКИ ИМПОРТА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Панаедова Г.И.<sup>1</sup>, Бородин А.И.<sup>2</sup>

1 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»

2 ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии

**В статье рассматривается состояние, структура и тенденции развития национального фармацевтического рынка. Проанализирована динамика внешнеторгового оборота, структура и динамика импорта в Российскую Федерацию, дана оценка его влияние на национальную экономическую безопасность страны. Исследована нормативно-правовая база, рассмотрены используемые инструменты государственного регулирования импорта лекарственных средств и фармацевтических субстанций и дана оценка их эффективности. Предложены рекомендации, направленные на обеспечение национального рынка фармацевтической продукции и совершенствование системы государственного регулирования импорта лекарственных средств и фармацевтических субстанций в Российской Федерации.**

*Ключевые слова: фармацевтический рынок, внешнеторговый оборот, импорт, лекарственные средства, фармацевтические субстанции, Евразийский экономический союз (ЕАЭС), таможенно-тарифное и нетарифное регулирования, фармацевтический кластер*

# DETERMINANTS AND RISKS OF IMPORT OF HIGH-TECH PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Panaedova G.I.<sup>1</sup>, Borodin A.I.<sup>2</sup>

1 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "North Caucasus Federal University", Vladikavkaz

2 All-Russian Research Institute of Phytopathology, Moscow region

**The article discusses the state, structure and development trends of the national pharmaceutical market. The dynamics of foreign trade turnover, the structure and dynamics of imports to the Russian Federation are analyzed, its impact on the national economic security of the country is evaluated. The regulatory framework is examined, the tools used for state regulation of the import of medicines and pharmaceutical substances are examined, and their effectiveness is evaluated. Recommendations are proposed aimed at ensuring the national market for pharmaceutical products and improving the system of state regulation of the import of medicines and pharmaceutical substances in the Russian Federation.**

*Keywords: pharmaceutical market, foreign trade turnover, import, pharmaceuticals, pharmaceutical substances, Eurasian Economic Union (EAEU), customs and tariff and non-tariff regulation, pharmaceutical cluster.*

DOI: <https://doi.org/10.30809/solo.1.2020.2>

Повышение продолжительности и рост качества жизни населения являются важнейшими целями регулирования экономики любого государства. Непосредственное влияние на продолжительность жизни оказывает уровень заболеваемости населения, который является одним из важных показателей, определяющих экономическое состояние страны. Соответственно, чем меньшее значение имеет данный показатель, тем выше качество жизни людей. В значительной мере показатель заболеваемости населения зависит от возможностей их лечения, наличия лекарств, поступающих за счет производства отечественными предприятиями фармацевтической промышленности и импорта лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций.

По результатам исследований, на фармацевтическом рынке страны 70% лекарственных препаратов и 80% фармацевтических субстанций составляют импортные средства, что обусловлено несколькими факторами: недостаточно развитым национальным фармацевтическим производством, отсутствием научных разработок инновационных лекарственных средств, сложившейся практикой импортирования фармацевтической продукции.

Данная ситуация в фармацевтической отрасли оказывает существенное негативное воздействие на обеспечение национальной лекарственной безопасности государства и указывает на необходимость ускоренного развития фармацевтической промышленности, защиту внутреннего рынка от некачественных и фальсифицированных лекарственных средств.

Предметом исследования выступает система государственного регулирования импорта лекарственных средств и фармацевтических субстанций в Российской Федерации.

Объектом исследования является российский фармацевтический рынок и российский импорт лекарственных средств и фармацевтических субстанций, как фактор развития фармацевтического рынка России.

Целью исследования является анализ российского фармацевтического рынка, современного состояния государственного регулирования импорта фармацевтической продукции и разработка рекомендаций по его совершенствованию.

Проведенный обзор опубликованных исследований показал, что экономика фармацевтики – это новое направление в экономической науке, получившее развитие в конце XX века, в связи с переходом на принципы рыночной экономики. Вопросам, относящимся прямо или косвенно к теме исследования, посвящено значительное количество трудов, которые можно разделить на несколько групп. Вопросы экономики и управления фармацией рассмотрены в работах ведущих зарубежных авторов: Э. Деминга, Д. Джурана, П. Друкера, Т. Конти, К. Мацусита, М. Ротера, Г. Тагути, В. Шухарта и отечественных ученых А.И. Балашова, В.Л. Багирова М.А. Гетьман, М.Н. Денисова. Проблемы государственного регулирования оборота лекарственных средств и фармацевтических субстанций представлены в исследованиях И.И. Дюмулена, С.А. Новикова, Н.А. Ромакиной. Различные аспекты управления фармацевтической отраслью в стране и регионах представлены в научных трудах С.В. Соколовой, Д.В. Слепнева, А.И. Иванова.

Несмотря на значительное количество работ, затрагивающих проблемы развития фармацевтической отрасли недостаточно полно исследованы проблемы обеспечения страны фармацевтической продукцией. Отсутствие системности в изучении проблем развития фармацевтического рынка и регулирования внешнеторговой деятельности вызывает необходимость разработки теоретических и эмпирических положений. Недостаточная разработанность проблем обеспеченности фармацевтической продукцией, ее высокая практическая значимость обусловили выбор темы исследования, его объект и предмет, постановку цели и задач.

Информационная база работы включает: нормативно-правовые акты стран ЕАЭС, данные Федеральной службы государственной статистики России, Федеральной таможенной службы РФ, международных организаций. В качестве эмпирической базы использованы данные международной аналитической компании «IMS Health» (исследование мирового фармацевтического рынка); маркетингового агентства «DSM Group» (аналитические базы данных по фармацевтическому рынку); аналитические исследования компании «RMBС»; издания и электронные базы данных группы компаний «Ремедиум».

Исследование осуществлено на основе применения методов обобщения, факторного, сравнительного, статистического, экономического анализа и экспертных оценок.

Российский фармацевтический рынок на протяжении последних лет считается одним из наиболее перспективных и активно развивающихся. Так, значительное улучшение позиций на общемировом рынке и довольно высокие темпы роста: на +15%, +14%, +30% и +10% демонстрировалось, соответственно, с 2011 по 2014 год. За рассматриваемый период увеличение показателя объема рынка возросло с 12.3 млрд долл. США до 20 млрд долл. США. Однако, с 2015 года наметилась тенденция замедления динамики роста рынка. Основными факторами, влияющими на снижение данного показателя, стали: общие макроэкономические факторы, отсутствие индексации цен на препараты, ценообразование которых регулировалось государством. [8] По итогам 2018 года общий объем фармацевтического рынка лекарственных препаратов Российской Федерации составил 1,3 трлн руб., что на 3,0% больше в стоимостном и на 3,3% ниже в натуральном выражении показателей 2017 года. Основной причиной роста рынка в рублевом выражении являлась инфляция, в натуральном выражении продолжилась негативная тенденция снижения продаж лекарств в упаковках. [11]

Вместе с тем, на фармацевтическом рынке Российской Федерации на протяжении анализи-

руемого периода соотношение импортных и отечественных лекарственных средств, в стоимостном выражении, характеризовалось высоким уровнем импортной продукции. Представим это на основе анализа товарооборота фармацевтической продукции с использованием статистических данных Федеральной таможенной службы Российской Федерации – рисунок 1.

Исходя из данных рисунка 1 можно сделать вывод, что за период 2013-2018 гг. товарооборот фармацевтической продукции составил 70.2 млрд. долл. США, весовые итоги за анализируемый период равнялись 1191 тыс. тонн. Максимального значения товарооборот фармацевтической продукции достиг в 2013 году, в последующие годы на фоне общих экономических проблем товарооборот в Российской Федерации снизился. Так, в 2018 году по сравнению с 2013 годом снижение составило 24,6%, с 15.1 млрд. долл. США до 11.4 млрд долл. США. Причинами уменьшения объемов товарооборота в стоимостном выражении являются: сокращение объема ассигнований федерального бюджета для лекарственного обеспечения населения, девальвация рубля по отношению к ведущим валютам, снижение покупательной способности граждан страны, регулирование цен на жизненно важные лекарственные препараты. [11]

Далее проведем исследование динамики структуры товарооборота группы фармацевтической продукции – таблица 1.

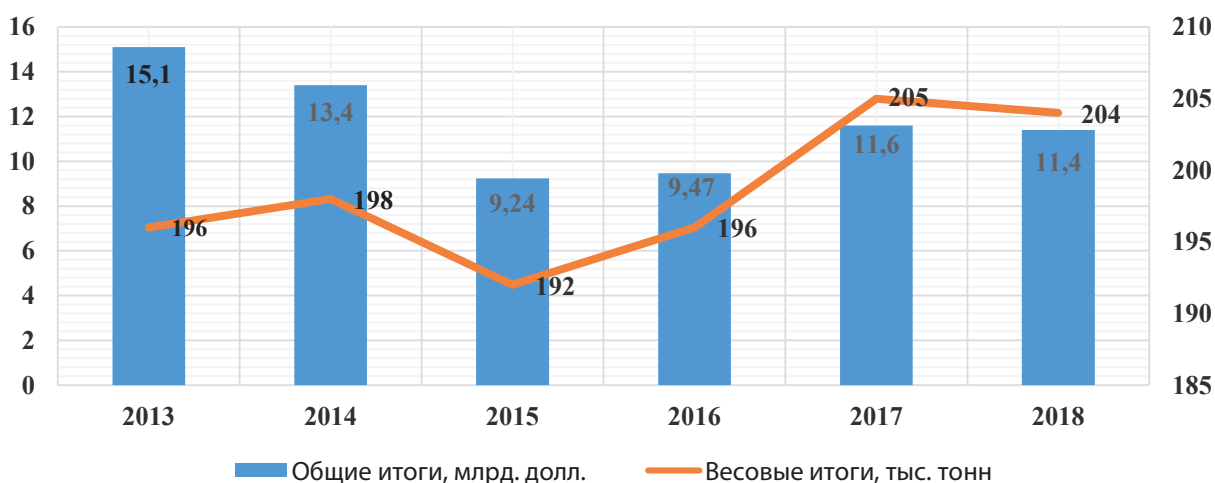


Рисунок 1. Динамика внешнеторгового оборота товаров 30 группы «фармацевтическая продукция» по Товарной номенклатуре ВЭД в РФ за период 2013-2018 гг.



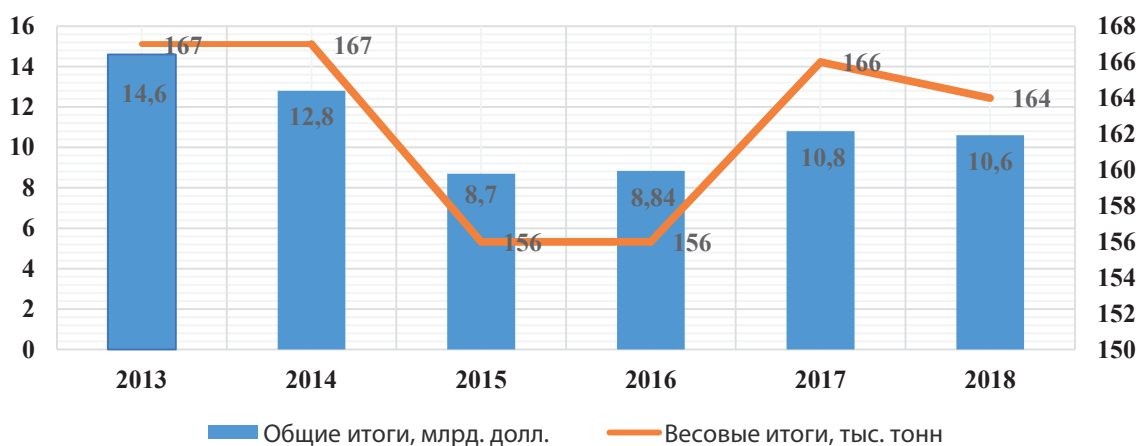
**Таблица 1** Динамика структуры товарооборота РФ группы 30 Товарной номенклатуры ВЭД «фармацевтическая продукция» за период 2013-2018 гг., долл. США

Группа товара	2013	2018	Изм. %	Доля, %	Σ, млрд. (2013-2018)
06 3001: железы, экстракты желез, прочие органы, млн	35.7	37.6	5	0.3	200
06 3002: кровь человеческая; кровь животных; сыворотки иммунные, млрд	2.32	2.2	5	16.9	11.9
06 3003: лекарственные средства, состоящие из смеси двух или более компонентов, млн	181	284	57	1.4	988
06 3004: лекарственные средства, состоящие из смешанных или несмешанных продуктов, млрд	12	8.33	31	77.2	54.2
06 3005: вата, марля, бинты и аналогичные изделия, млн	109	74.6	31	0.7	468
06 3006: фармацевтическая продукция, упомянутая в примечании 4 к данной группе, млн	466	447	4	3.5	2.48
<b>Итого:</b> млрд	15.1	11.4	75.4	100	70.2

Анализ структуры товарооборота фармацевтической продукции в Российской Федерации показал, что основу его составляют лекарственные средства, состоящие из смешанных или несмешанных продуктов – 77%; кровь человеческая, кровь животных, сыворотки иммунные – 17%. В 2018 году объем товарооборота снизился по сравнению с 2013 годом на 24.6%. Общая сумма товарооборота за 2013-2018 гг. составила 70.2 млрд. долл. США. Анализ структуры товарооборота по выявил страны поставщиков-лидеров: первое место занимает Германия с долей рынка – 19.7%, на втором месте фармацевтические компании Франция, занимающие 8.5% российского рынка. [11]

Для оценки состояния рынка фармацевтической продукции в России необходимо рассмотреть основные параметры импорта лекарственных средств и фармацевтических субстанций в Российскую Федерацию, так как импорт, является одним из основных факторов развития российского фармакологического рынка, обеспечивает поступление на рынок инновационных разработок в сфере фармацевтики, является источником поступлений денежных средств в бюджеты различных уровней за счет налоговых и таможенных сборов.

Импорт в Российскую Федерацию товаров группы «фармацевтическая продукция» за период 2014-2018 гг. составил 51.8 млрд. долл. США, общим весом 810 тыс. тонн – рисунок 2. [11]



**Рисунок 2. Динамика импорта товаров группы 30 Товарной номенклатуры ВЭД стран ЕАЭС «фармацевтическая продукция» в РФ за период 2015-2018 гг.**

Как следует из приведенных данных рисунка 2, динамика импорта товаров группы 30 «фармацевтическая продукция» показала разнонаправленные тенденции. Так, в 2015 году на динамику объемов ввозимой фармацевтической продукции больше влияли экономические факторы: ослабление рубля, снижение покупательной способности. В результате объем импорта сократился на треть по отношению к 2014 году. После максимального значения импорта в стоимостном объеме в 2013 году (14,6 млрд. долл. США) наблюдалось значительное снижение показателя в 1,7 раз в 2015 году.

В последующем, до 2017 года наблюдался рост по сравнению с 2016 годом на 25,9% или в денежном выражении на 2,2 млрд. долл. США. По итогам 2018 года стоимость ввозимых товаров группы 30 Товарной номенклатуры ВЭД равнялась 10,6 млрд. долл. США, что составило 74% от значения 2013 года. Весовые итоги также за 2013-2016 гг. показали снижение со 167 тыс. тонн в 2013 году до 156 тыс. тонн в 2016 гг. с последующим ростом до 164 тыс. тонн в 2018 году. Общая сумма импортируемых товаров группы фармацевтической продукции в РФ за период 2015-2018 гг. составила 66.3 млрд. долл. США и весом 977.0 тыс. тонн.

В структуре товаров группы 30 Товарной номенклатуры ВЭД ЕАЭС большая доля товаров перемещенных в 2013-2018 гг. приходилась на

товары товарной позиции 3004: лекарственные средства, состоящие из смешанных или несмешанных продуктов – 78%. На втором месте товарная позиция 3002: кровь человеческая; кровь животных; сыворотки иммунные, на которую приходилось 16,4 % товарооборота. [12, 26, 27]

Более подробно рассмотрим статистику импорта и экспорта фармацевтической продукции Товарной номенклатуры внешнеэкономической деятельности ЕАЭС в разрезе товарных позиций –таблица 2.

Анализ структура импорта товаров группы 30 «фармацевтическая продукция» выявил, что на протяжении последних шести лет наиболее высокие показатели выявлены по импорту товаров позиции 06 3004: лекарственные средства, состоящие из смешанных или несмешанных продуктов – 78%; 06 3002: кровь человеческая; кровь животных; сыворотки иммунные – 17%. Общая сумма закупленных товаров по данной группе за отчетный период равнялась 66.3 млрд. долл. США. В 2013 году максимальные показатели импорта составили 14.6 млрд. долл. США. В целом, снижение импорта товаров группы 30 за анализируемый период составило 27.4%.

Далее рассмотрим доли основных торговых партнеров товарами, входящими в группу 30 Товарной номенклатуры ВЭД ЕАЭС – рисунок 3. [24]

**Таблица 2.** Структура импорта товаров группы 30 «фармацевтическая продукция» по видам в РФ за период 2016-2018 гг., долл. США

Группа товара по ТН ВЭД ЕАЭС	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Изм. %	Доля %
06 3001: железы, экстракты желез, прочие органы, млн	17.2	15.5	10	11.2	11.6	20.6	20	0.1
06 3002: кровь человеческая; кровь животных; сыворотки иммунные, млрд	2.19	2.06	1.43	1.42	1.78	1.97	10	16.4
06 3003: лекарственные средства, состоящие из смеси двух или более компонентов, млн	176	101	74.2	114	186	261	48	1.4
06 3004: лекарственные средства, состоящие из смешанных или несмешанных продуктов, млрд	11.6	10.1	6.8	6.89	8.4	7.83	33	77.9
06 3005: вата, марля, бинты и аналогичные изделия, млн	83.9	70.7	50.9	51.5	56.9	62.5	25	0.6
06 3006: фармацевтическая продукция, упомянутая в примечании 4 к данной группе, млн	457	442	329	352	405	433	5	3.6
Итого, млрд	14.6	12.8	8.7	8.84	10.8	10.6	72.6	100

Источник <https://ru-stat.com/date-Y2013-2018/RU/trade/DE/0630>

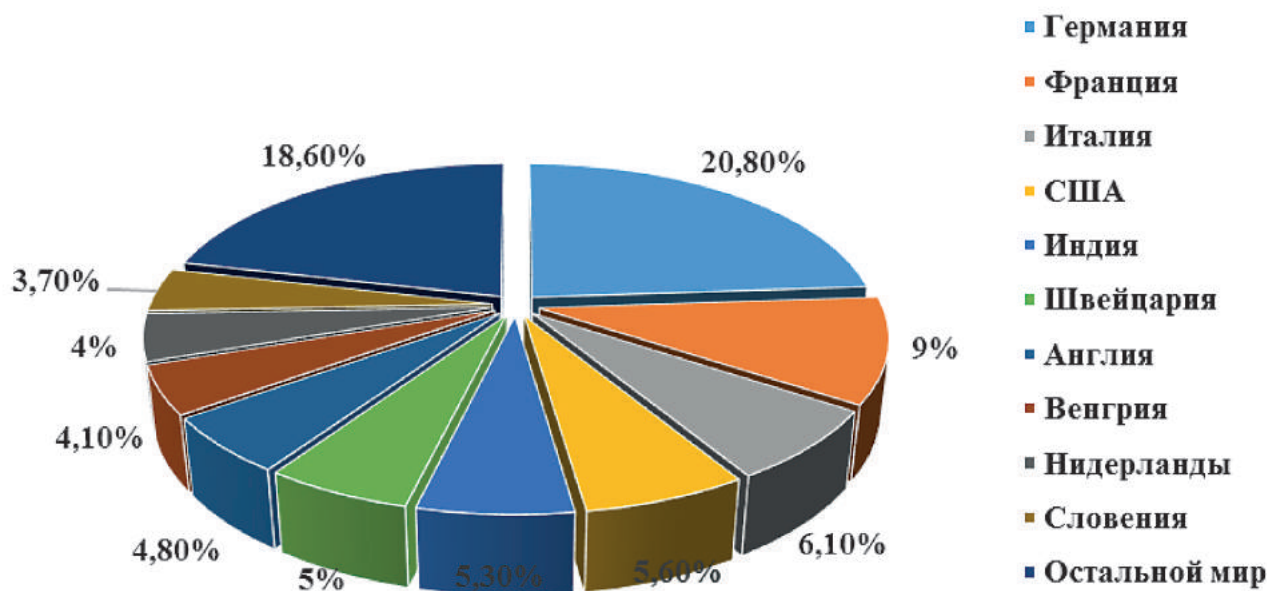


Рисунок 3. Импорт на российский рынок фармацевтической продукции по странам происхождения, 2018 г.

Исходя из данных рисунка 3, следует, что основными поставщиками фармацевтических препаратов являются Германия, Нидерланды, Бельгия, Швейцария, Франция. В структуре импорта товаров из группы «фармацевтическая продукция» по странам на первом месте Германия с долей рынка – 21%, на втором месте Франция – 9%. Среди представителей азиатского региона, на первом месте по импорту лекарств традиционно находится Индия. Традиционно в основном импортировались «лекарственные средства, состоящие из смешанных или несмешанных продуктов» – 77%, «кровь человеческая; кровь животных; сыворотки иммунные» – 17%. Таким образом, импорт лекарственных средств можно считать монополизированным, так как на двадцать крупнейших экспортеров приходится свыше двух третей рынка. [11]

Кроме того, Российская Федерация является крупным импортером фармацевтических субстанций, которые включены в перечень средств, в отношении которых установлен разрешительный порядок перемещения через таможенную границу ЕАЭС и классифицируемых в группе 30 Товарной номенклатуры внешнеэкономической деятельности ЕАЭС. Перечень крупнейших поставщиков фармацевтических субстанций представлен в таблице 3. [14, 24]

Таблица 3. Топ-5 крупнейших поставщиков фармацевтических субстанций в стоимостном и натуральном выражениях в 2018 г. и их прирост

Рейтинг	Страна	Доля, %	
		долл.	кг.
1	Servier	14,00	1,40
2	КРКА-РУС	13,00	1,50
3	Gedeon Richter	5,80	0,50
4	Sanofi	5,80	0,00
5	Pfizer	5,30	0,00

Источник: <http://www.cliphar.ru/products/cliphar-import-export>

Из данной таблицы видно, что по итогам 2018 г. крупнейшим импортером субстанций лекарственных средств в денежном и в натуральном выражении стала международная фармацевтическая компания «Servier» (Франция), объем поставок продукции которой в России составил порядка 190 млн долл. за 191 тыс. кг. При этом, в денежном выражении темп прироста импортера увеличился по сравнению с 2017 г. незначительно +2%, в натуральном выражении снизился - 4%.

Вторым крупнейшим поставщиком по объему импорта субстанций является компания по производству дженериков «КРКА-РУС» (Словения). По итогам 2018 года компания импортировала

продукцию на сумму 177 млн долл. США, весом 205 тыс. кг. Третью позицию в рейтинге занимает венгерская мультинациональная фармацевтическая и биотехнологическая компания «Gedeon Richter», показавшая высокие темпы роста импортируемых субстанций в денежном выражении +72% и в натуральном +92% показателя.

Для французской фармацевтической компании «Sanofi», занимающей четвертую позицию в разрезе представленного рейтинга, был зафиксирован максимальный прирост объемов поставок субстанций в стоимостном выражении +232% и в натуральном +362%, что свидетельствует о значительном увеличении объемов импорта и закупки более дорогостоящего сырья по сравнению с 2017 г.

Аналогичная ситуация характерна для американской фармацевтической компании «Pfizer», замыкающей рейтинг. Показатели прироста объемов поставок субстанций лекарственных средств в натуральном и стоимостном выражении составили +17% и +83%, соответственно. Удельный вес топ-5 крупнейших поставщиков субстанций в 2018 г. составил 43,9% поставок в денежном и 3,4% в натуральном выражении. В целом, за 2018 г. увеличилось количество импортеров, поставляющих фармакопейные субстанции в Россию с 625 до 775 единиц. В общем объеме импорта доля 10 основных субстанций лекарственных средств в денежном выражении составила 29,8%. [20]

Выявленные проблемы в обеспечении национального рынка лекарственными средствами и фармацевтическими субстанциями вызывают необходимость исследования государственного регулирования рынка фармацевтической продукции и ее импорта в страну. Эмпирический опыт показывает, что драйверами роста фармацевтического рынка является государственная политика, для которой данная проблема составляет приоритетную задачу в решении социально-экономических задач. Государственное регулирование национального фармацевтического рынка осуществляется с помощью законодательных, административных и бюджетно-финансовых инструментов воздействия, способствует развитию социально-экономической системы и поддержанию национальной безопасности.

Основными нормативными актами, регулирующими состояние фармацевтического рынка страны и порядок перемещения товаров через таможенную границу Евразийского экономического союза составляют: «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», Договор о Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) от 29 мая 2014 года, Таможенный кодекс ЕАЭС (ТК ЕАЭС), Товарная номенклатура внешнеэкономической деятельности ЕАЭС (ТН ВЭД ЕАЭС). [5, 9]

В соответствие с Договором о Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) от 29 мая 2014 года и пунктами 4 и 37 Протокола о мерах нетарифного регулирования в отношении третьих стран Коллегия Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) решила ввести на таможенной территории Союза такие единые меры нетарифного регулирования как:

- запрет ввоза на таможенную территорию ЕАЭС и (или) вывоза с таможенной территории ЕАЭС определенного перечня товаров;
- разрешительный порядок перемещения через таможенную границу Союза определенного перечня товаров, который реализуется посредством лицензирования и (или) применения иных административных мер регулирования внешнеторговой деятельности. [1]

Таможенный кодекс ЕАЭС устанавливает нормы мест перемещения товаров, соблюдения запретов и ограничений при перемещении через таможенную границу, таможенного контроля и др. Разрешительный порядок ввоза на таможенную территорию ЕАЭС, реализуется посредством введения лицензирования или применения иных административных мер регулирования внешнеторговой деятельности. [2]

В перечень лекарственных средств, в отношении которых предусмотрен ограничительный порядок ввоза на таможенную территорию Союза и вывоза с такой территории входят товары различных групп Товарной номенклатуры ВЭД ЕАЭС, но основными являются некоторые



товарные позиции 30 «Фармацевтическая продукция» Товарной номенклатуры ВЭД. Товары 30 группы (фармацевтическая продукция) относятся к VI разделу Товарной номенклатуры ВЭД ЕАЭС: «Продукция химической и связанных с ней отраслей промышленности». К этой группе относятся лекарственные препараты для использования в медицине, хирургии, стоматологии или ветеринарии, стерильные материалы и средства, вещества и органы человеческого, животного происхождения для использования в терапевтических, профилактических, диагностических целях.

Лекарственные средства относятся к 30 группе, а именно к товарным позициям 3003 и 3004. В товарную позицию 3003 включены лекарственные средства, применяемые для внутреннего или наружного употребления или для профилактики заболеваний человека или животных и получают их смешиванием двух или более компонентов. В товарную позицию 3004 включены: лекарственные средства, расфасованные в виде дозированных лекарственных форм (таблетки, ампулы, капсулы, капли или пастилки, в виде порошка, предназначенные в терапевтических или профилактических целях).

Важным направлением государственного регулирования является регламентирование импорта фармацевтической продукции, которое можно разделить на две группы: методы прямого и косвенного корректирования. К прямым методам относятся методы тарифной регуляции и установление порядка взимания таможенных пошлин.

Воздействие нетарифных инструментов на ход международной торговли невозможно оценить количественно, так как их влияние не носит явно выраженного характера. В отличие от тарифного регулирования, устанавливаемого в законодательном порядке, нетарифные ограничения могут вводиться по решению органов исполнительной и местной власти. По заключению экспертов ЮНКТАД, в общем объеме нетарифных мер количественные ограничения занимают до 20%, столько же составляют налоговые меры (внутренние и пограничные), несколько меньше технические нормы и правила.

В Российской Федерации под нетарифным регулированием в таможенном деле понимаются

различного рода меры контроля, которые создают препятствие для осуществления внешней торговли. К методам косвенной регламентации относятся следующие меры, предусмотренные Договором о Евразийском экономическом союзе [1]:

- запрет ввоза и (или) вывоза товаров;
- количественные ограничения ввоза и (или) вывоза товаров;
- исключительное право на экспорт и (или) импорт товаров;
- разрешительный порядок ввоза и (или) вывоза товаров.

Рассматривая особенности прямого таможенного регулирования импорта фармацевтической продукции следует отметить, что порядок ввоза лекарственных средств на территорию РФ установлен: нормами Таможенного кодекса ЕАЭС, Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС (23.12.2014), ратифицированного ФЗ № 5-ФЗ от 31.01.2016 г., Федеральным законом № 61 «Об обращении лекарственных средств» (в ред. от 3.07.2016 г.) и ФЗ № 350 2016 г., Постановлением Правительства РФ от 29.09.2010 № 771. [2, 4, 5, 6]

Важным элементом управления является порядок взимания таможенных пошлин. В зависимости от классификационного кода товаров применяются ввозные таможенные пошлины в размерах от 3% до 5%. С сентября 2015 года ставки ввозных таможенных пошлин были изменены в сторону уменьшения, в среднем они снизились на 2%. Данные изменения были связаны с повышением курса доллара США и евро, необходимостью минимизации сокращения импортной фармацевтической продукции и субстанций.

Методы косвенного регулирования при ввозе лекарственных средств на территорию РФ устанавливают следующие требования:

- ввозимые в РФ лекарственные средства должны быть включены в государственный реестр лекарственных средств (ввоз в РФ юридическими лицами незарегистрированных лекарственных средств допускается только в том случае, если данные лекарственных средств необходимы для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента);
- при ввозе лекарственных средств в РФ в таможенные органы РФ наряду с документами,

представление которых предусмотрено таможенным законодательством Таможенного союза и (или) законодательством РФ о таможенном деле, должны также представляться:

– сертификат производителя лекарственных средств, удостоверяющий соответствие ввозимого лекарственных средств требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа; разрешение на ввоз конкретной партии лекарственных средств. [2].

Кроме данных форм секвестрования, государством довольно ограничен список лиц, правомочных ввозить лекарственные средства на территорию РФ. К ним относятся: производители лекарственных средств, иностранные разработчики лекарственных средств, организации оптовой торговли лекарственных средств, научно-исследовательские организации, образовательные центры и производители лекарственных средств, медицинские организации.

Одним из основных отраслевых приоритетов государственной политики последних лет является устойчивое развитие российского фармацевтического рынка. Основная задача государственной политики – сокращение импортной зависимости, создание международных научных центров и заводов по разработке и производству эффективных и безопасных препаратов в сотрудничестве с ведущими мировыми производителями. Исполнение представленных задач в стране осуществляется по двум направлениям:

1. реализацией Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»;
2. формированием фармацевтических кластеров.

Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» выделено финансирование общим бюджетом 188 млрд. руб., из них внебюджетных средств – 65 млрд. руб. Бюджетное финансирование НИОКР составит 77% программы, из которых 21% планируется направить на капитальные вложения. В результате исполнения Федеральной целевой программы доля отечественной

фармацевтической продукции на национальном рынке должна увеличиться с 30% до 50%.

В рамках реализации программы отечественные фармацевтические компании ориентированы на разработку и производство собственных субстанций. Так, российские производители «НоваМедика» и «Фармсинтез» приступили к осуществлению в течение 1,5-2 лет совместного проекта по производству препаратов в области анестезиологии и гастроэнтерологии, с полным циклом производства локализованным в России.

Важной тенденцией, является изменение структуры и возрастающее использование инновационных технологий в глобальной фармацевтической индустрии. При этом, отрасль характеризуется специфичными инновационными процессами, сложной структурой, значительным числом высокотехнологичных рабочих мест, существенной инвестиционной привлекательностью при этом, инвестиции в фармацевтике имеют долгосрочный характер и могут быть эффективны в новых труднопрогнозируемых направлениях.

Вторым направлением по сокращению импортной зависимости является формирование фармацевтических кластеров. В настоящее время в мировой фармации прослеживается устойчивая тенденция перехода к инновационному развитию посредством создания и функционирования передовых мировых фармацевтических кластеров, обеспечивающих эффективное взаимодействие крупнейших производителей, поставщиков, инвесторов и иных экономических агентов.

В 2012 году Правительством Российской Федерации был определен перечень из 8 инновационных отраслевых кластеров: два кластера в Московской области, по одному – в Санкт-Петербурге, Алтайском крае, Томской, Новосибирской, Калужской и Ленинградской областях. За 2013-2015 гг. на поддержку этих кластеров из средств федерального и региональных бюджетов было выделено почти 2 млрд. руб. В структуру фармацевтических кластеров включают:

- группу географически локализованных взаимосвязанных инновационных фирм – разработчиков лекарств;
- производственные компании, поставщики оборудования, комплектующих, специализированных услуг;

— объекты инфраструктуры: научно-исследовательские институты, вузы, технопарки, бизнес-инкубаторы и другие организации, дополняющие и усиливающие конкурентные преимущества отдельных компаний и кластера в целом. [23]

Обзор фармацевтических кластеров Российской Федерации показал, что в настоящее время в стране сформированы 9 фармацевтических кластеров, находящихся на разных стадиях развития – таблица 4. [23]

Фармацевтические кластеры страны объединяют 266 участников, на которых работает более 100 тыс. сотрудников (32% из них занято в сфере создания инновационных лекарств). В рамках данных кластеров в различной степени локализовались мировые лидеры фармацевтической отрасли – компании: «Novartis», «Pfizer», «Teva», «AstraZeneca», «Novo Nordisk», «Sanofi» и др. Иностранные компании отходят от практики

импорта готовых лекарственных средств и переходят к строительству заводов полного цикла: от производства субстанций до упаковки лекарственных средств. Во многом это стало возможно благодаря эффективным мерам государственного регулирования фармацевтической отрасли: постепенного увеличения импортных пошлин и предоставления более выгодных условий для компаний, частично или полностью локализовавших производство в России. [12]

Территориальное размещение фармацевтических кластеров Российской Федерации представлено на рисунке 4.

Из представленных фармацевтических кластеров наиболее крупным системообразующим является Калужский фармацевтический кластер, объединяющий 63 участников: международные и российские фармацевтические концерны «Хемофарм», «АстраЗенека», «Ниармедик», «БерлинХеми/Менарини», «НовоНордиск», «ШТА-

**Таблица 4.** Перечень фармацевтических кластеров Российской Федерации

	Название кластера	Год создания	Число участн.	Числен. работн.	Уровень развития
1	Алтайский биофармацевтический кластер	2008	29	6673	средний
2	Байкальский фармацевтический кластер, Иркутская область	2014	37	7188	начальный
3	Инновационный территориальный кластер «Фармацевтика, медицинская техника и информационные технологии Томской области	2013	52	12622	начальный
4	Инновационный территориальный кластер «ФИЗТЕХ XXI», Московская область	2012	25	46075	начальный
5	Кластер биофармацевтики, Белгородская область	2014	22	2498	начальный
6	Кластер медицинской, фармацевтической промышленности, радиационных технологий Санкт-Петербурга, г. Санкт-Петербург	2011	13	3626	средний
7	Фармацевтика, биотехнологии и биомедицина, Калужская область	2011	63	11259	высокий
8	Фармацевтический кластер, Рязанская область	2014	10	4360	начальный
9	«ФармДолина» Краснодарский край, Московская область	2017	15	5892	начальный

Источник: Российская кластерная обсерватория НИУ ВШЭ, Инвестиционный портал Калужской области



Рисунок 4. Локализация фармацевтических кластеров Российской Федерации

ДА СиАйЭс», средние и малые инновационные компании, ведущие научно-исследовательские и образовательные центры. Объем инвестиций многонациональной израильской и американской фармацевтической компании «Teva» в строительство кластера составил 2 млрд руб. Крупнейшая азиатская фармацевтическая компания «Takeda» (Takeda Pharmaceutical Company Limited) инвестировала свыше 3 млрд руб. Компания «AstraZeneca» оценивает свои финансовые вложения в развитие калужского кластера в размере 150 млн. долл. США. [14, 23]

Отраслевой специализацией кластера является проведение доклинических и клинических исследований, разработка, синтез и внедрение в производство фармацевтических субстанций и радиофармпрепаратов, промышленное производство лекарственных средств и фармацевтических субстанций, инфузионных растворов и парентерального питания. Фармацевтические предприятия выпускают 154 наименований продукции, более 80% продукции кластера – готовые лекарственные средства. Численность работников организаций-участников кластера 11259 человек.

Таким образом, проведенное исследование современного состояния фармацевтического рынка страны и импорта лекарственных средств и фармацевтических субстанций показало наличие следующих особенностей и проблем:

- рассмотрение соотношения доли импортных препаратов на российском фармацев-

тическом рынке позволяет сделать вывод о том, что, Российская Федерация остается импортозависимой страной по обеспечению страны лекарственными средствами и фармацевтическими субстанциями;

- недостаточно эффективна государственная поддержка отрасли и несовершенен механизм взаимодействия бизнеса и государства по инновационному развитию фармацевтической отрасли;
- низок уровень инвестиций в российскую фармацевтическую промышленность для разработки инновационных препаратов;
- прослеживается существенное доминирование зарубежных производителей инновационных лекарственных средств в российском фармацевтическом комплексе;
- наблюдается дефицит прорывных отечественных разработок и существенное отставание российской фармацевтической отрасли от уровня развитых стран по номенклатуре выпускаемой продукции.

Выявленные вызовы развития фармацевтической отрасли страны и обеспеченность лекарственными средствами и фармацевтическими субстанциями актуализируют необходимость применения следующих регуляторных инструментов:

- поддержка государством национальной фармацевтической отрасли инвестициям в капитальное строительство, модернизацию и инфраструктуру, с целью сокраще-



- ния технологического разрыва в проведении и реализации результатов научных исследований и разработок инновационных препаратов;
- стимулирование импорта высокотехнологичных оригинальных лекарственных средств и фармацевтических субстанций, при уменьшении цены на внутреннем рынке и сокращении импорта морально устаревших и низкокачественных препаратов;
  - увеличение доли импорта востребованных на рынке современных дженериковых препаратов с учетом интересов развития отечественной фармацевтической промышленности;
  - в целях повышения эффективности использования таможенно-тарифного инструментария регулирования импорта лекарств и субстанций ввести дифференцированную ставку таможенного тарифа на импортные готовые лекарственные средства в зависимости от степени их морального устаревания, определяемой сроком истечения патента на препараты;
  - усиление контроля качества импортируемых лекарственных средств и фармацевтических субстанций для предотвращения рисков здоровью российских потребителей, связанных с поступлением на рынок фальсифицированных лекарственных средств.

### Литература

1. Договор о Евразийском экономическом союзе (Подписан в г. Астане 29.05.2014) // «КонсультантПлюс». URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru).
2. Таможенный кодекс Евразийского экономического союза // «КонсультантПлюс». Электронный ресурс // Режим доступа: URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Дата обращения: 20.12.2019.
3. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.04.2015 №30 «О мерах нетарифного регулирования» // «Консультант-Плюс». URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Дата обращения: 24.11.2019.
4. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23.12.2014 // «КонсультантПлюс». Электронный ресурс // Режим доступа: URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Дата обращения: 24.11.2019.
5. Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 г. Дата обращения: 20.12.2019.
6. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // «КонсультантПлюс». URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Дата обращения: 20.12.2019.
7. Постановление Правительства РФ от 29.09.2010 №771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации» // «КонсультантПлюс». URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Дата обращения: 20.12.2019.
8. Постановление Правительства РФ от 01.12.2009 №982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии» // «Консультант-Плюс». Электронный ресурс // Режим доступа: URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Дата обращения: 20.12.2019.
9. Номенклатура лекарственных форм // URL: Электронный ресурс // Режим доступа: <http://www.eurasiancommission.org>. Дата обращения: 27.12.2019.
10. Аналитическая справка о состоянии конкуренции на мировом фармацевтическом рынке. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://fas.gov.ru/p/presentations/317>. Дата обращения: 21.02.2020.
11. Балашов А.И. Формирование механизма устойчивого развития фармацевтической отрасли: теория и методология: Монография. СПб.: СПбГУЭФ, 2012. 160 с.
12. Внешняя торговля товарами. Статистика Евразийского экономического союза. 2018 год. Статистический бюллетень. Электронный ресурс // Режим доступа: URL: [http://www.eurasiancommission.org/ru/act/integr\\_i\\_makroec/dep\\_stat/tradestat/analytics/Documents/2018/Analytics\\_E\\_201812.pdf](http://www.eurasiancommission.org/ru/act/integr_i_makroec/dep_stat/tradestat/analytics/Documents/2018/Analytics_E_201812.pdf). Дата обращения: 27.12.2019.
13. Жминько Н.С. Сокращение доли импорта лекарственных средств на российском фармакологическом рынке как фактор эконо-

- мической безопасности России. // Научный журнал КубГАУ. №106(02). 2015. Электронный ресурс // Режим доступа: <http://ej.kubagro.ru/2015/02/pdf/062.pdf> Дата обращения: 27.12.2019.
14. Инвестиционный портал Калужской области [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://investkaluga.com/media/news/kaluzhskiy-farmklaster-stabilnyu-rost-i-uvlichenie-urovnya-lokalizatsii/> Дата обращения: 27.12.2019.
15. Калинина Н. Импорт фармацевтических субстанций по итогам 2018 года. Электронный ресурс // Режим доступа: [remedium.ru/state/Import\\_farmatsevticheskikh\\_substantsiy\\_po\\_itogam\\_2018\\_goda/](http://remedium.ru/state/Import_farmatsevticheskikh_substantsiy_po_itogam_2018_goda/). Дата обращения: 27.12.2019.
16. Марченко Ю.О. Совершенствование механизма государственной поддержки фармацевтической промышленности в России и импорта лекарственных средства // Социально-экономические науки и гуманитарные исследования. 2014. № 3. С. 19-29
17. Назаренкова А. Нетарифное регулирование фармацевтической отрасли в контексте формирования единого рынка лекарственных средств ЕАЭС. Электронный ресурс // Режим доступа: <http://eurasian-studies.org/archives/1681> Дата обращения: 27.02.2020.
18. Николаева А.М. Выявление рисков несоблюдения таможенного законодательства в области классификации товаров медицинского назначения // URL: <http://www.lib.tpu.ru>. Дата обращения: 20.12.2019.
19. Ноздрачёв М.А. Национальная лекарственная безопасность и национальная лекарственная независимость: сущность и роль в обеспечении национальной безопасности государства // Вестник Государственного университета управления. 2012. № 4. С. 242-246.
20. Юмашева И.П. Фармацевтический рынок: проблема фальсификации лекарственных средств // Вестник ТГУ. 2016. №3. С. 897-901.
21. Родина О.В., Михайлов А.И. Ввоз лекарственных средств на территорию РФ. // Мировая экономика и социум: современные тенденции и перспективы развития. 2016. С. 192-195.
22. Ромакина Н.А. Влияние глобализационных процессов на развитие мировой и отечественной фармацевтической индустрии. Дисс. канд. экон. наук. Москва: 2017.
23. Российская кластерная обсерватория. Электронный ресурс // Режим доступа: <https://cluster.hse.ru/> Дата обращения: 20.02.2019.
24. Слепнев Д.Е., Иванов А.И. Кластерное развитие отечественной фармацевтической промышленности // Экономика и управление: научно-практический журнал. 2015. № 4. С. 39-43
25. Стрекалова Н.С., Кузнецов Д. А. Анализ нормативно-правового регулирования фармацевтической деятельности // Вестник Тамбовского университета. 2016. Электронный ресурс // Режим доступа: URL: <http://cyberleninka.ru> Дата обращения: 20.12.2019.
26. Фармацевтический рынок РФ. Декабрь 2018. [Электронный ресурс] //Режим доступа: [https://alpharm.ru/sites/default/files/alpharm\\_farmaceuticheskiy\\_rynokm\\_12182018.pdf](https://alpharm.ru/sites/default/files/alpharm_farmaceuticheskiy_rynokm_12182018.pdf) Дата обращения: 20.02.2020.
27. База данных «Клифар» [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.cliphar.ru/products/cliphar-import-export>. Дата обращения: 20.12. 2019.
28. Базы данных международной компании «IMS Health» Электронный ресурс // Режим доступа: <https://www.sd.imshealth.com/ru/AboutUs/Pages/who.aspx>
29. База данных группы компаний «Ремедиум» Электронный ресурс // Режим доступа: <https://www.remedium.ru/> Дата обращения: 20.02.2020.
30. Данные маркетингового агентства «DSM Group» Электронный ресурс // Режим доступа: <https://marketing.rbc.ru/author/77/> Дата обращения: 20.02.2020.
1. Dogovor o Evrazijskom ekonomicheskom soyuze (Podpisan v g. Astane 29.05.2014) // «Konsul'tantPlyus». URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru).
2. Tamozhennyj kodeks Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza // «Konsul'tantPlyus». Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Data obrashcheniya: 20.12.2019.
3. Reshenie Kollegii Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 21.04.2015 №30 «O merah netarifnogo regulirovaniya» // «Konsul'tant-Plyus». URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Data obrashcheniya: 24.11.2019.
4. Soglashenie o edinyh principah i pravilah

- obrashcheniya lekarstvennyh sredstv v ramkah Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza ot 23.12.2014 // «Konsul'tantPlyus». Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Data obrashcheniya: 24.11.2019.
5. Strategiya razvitiya farmacevticheskoy promyshlennosti RF na period do 2020 g. Data obrashcheniya: 20.12.2019.
6. Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 №61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» // «Konsul'tantPlyus». URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Data obrashcheniya: 20.12.2019.
7. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 29.09.2010 №771 «O poryadke vvoza lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya na territoriyu Rossijskoj Federacii» // «Konsul'tantPlyus». URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Data obrashcheniya: 20.12.2019.
8. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 01.12.2009 №982 "Ob utverzhdenii edinogo perechnya produkcii, podlezhashchej obyazatel'noj sertifikacii, i edinogo perechnya produkcii, podtverzhdenie sootvetstviya kotoroj osushchestvlyayetsya v forme prinyatiya deklaracii o sootvetstvii" // «Konsul'tantPlyus». Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: URL: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Data obrashcheniya: 20.12.2019.
9. Nomenklatura lekarstvennyh form // URL: Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: <http://www.eurasiancommission.org>. Data obrashcheniya: 27.12.2019.
10. Analiticheskaya spravka o sostoyanii konkurencii na mirovom farmacevticheskom rynke. [Elektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: <https://fas.gov.ru/p/presentations/317>. Data obrashcheniya: 21.02.2020.
11. Balashov A.I. Formirovanie mekhanizma ustojchivogo razvitiya farmacevticheskoy otrasli: teoriya i metodologiya: Monografiya. SPb.: SPbGUEF, 2012. 160 s.
12. Vneshnyaya trgovlya tovarami. Statistika Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza. 2018 god. Statisticheskij byulleten'. Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: URL: [http://www.eurasiancommission.org/ru/act/integr\\_i\\_makroec/dep\\_stat/tradestat/analytics/Documents/2018/Analytics\\_E\\_201812.pdf](http://www.eurasiancommission.org/ru/act/integr_i_makroec/dep_stat/tradestat/analytics/Documents/2018/Analytics_E_201812.pdf). Data obrashcheniya: 27.12.2019.
13. ZHmin'ko N.S. Sokrashchenie doli importa lekarstvennyh sredstv na rossijskom farmakologicheskom rynke kak faktor ekonomicheskoy bezopasnosti Rossii. // Nauchnyj zhurnal KubGAU. №106(02). 2015. Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: <http://ej.kubagro.ru/2015/02/pdf/062.pdf> Data obrashcheniya: 27.12.2019.
14. Investicionnyj portal Kaluzhskoj oblasti [Elektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: <https://investkaluga.com/media/news/kaluzhskiy-farmklaster-stabilnyy-rost-i-uvlichenie-urovnya-lokalizatsii/> Data obrashcheniya: 27.12.2019.
15. Kalinina N. Import farmacevticheskikh substancij po itogam 2018 goda. Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: [remedium.ru/state/Import\\_farmatsevticheskikh\\_substantsiy\\_po\\_itogam\\_2018\\_goda/](http://remedium.ru/state/Import_farmatsevticheskikh_substantsiy_po_itogam_2018_goda/). Data obrashcheniya: 27.12.2019.
16. Marchenko YU.O. Sovershenstvovanie mekhanizma gosudarstvennoj podderzhki farmacevticheskoy promyshlennosti v Rossii i importa lekarstvennyh sredstva // Social'no-ekonomicheskie nauki i gumanitarnye issledovaniya. 2014. № 3. S. 19-29
17. Nazarenkova A. Netarifnoe regulirovanie farmacevticheskoy otrasli v kontekste formirovaniya edinogo rynka lekarstvennyh sredstv EAES. Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: <http://eurasian-studies.org/archives/1681> Data obrashcheniya: 27.02.2020.
18. Nikolaeva A.M. Vyyavlenie riskov nesoblyudeniya tamozhennogo zakonodatel'stva v oblasti klassifikacii tovarov medicinskogo naznacheniya // URL: <http://www.lib.tpu.ru>. Data obrashcheniya: 20.12.2019.
19. Nozdrachyov M.A. Nacional'naya lekarstvennaya bezopasnost' i nacional'naya lekarstvennaya nezavisimost': sushchnost' i rol' v obespechenii nacional'noj bezopasnosti gosudarstva // Vestnik Gosudarstvennogo universiteta upravleniya. 2012. № 4. S. 242-246.
20. YUmasheva I.P. Farmaceuticheskij rynek: problema fal'sifikacii lekarstvennyh sredstv // Vestnik TGU. 2016. №3. S. 897-901.
21. Rodina O.V., Mihajlov A.I. Vvoz lekarstvennyh sredstv na territoriyu RF. // Mirovaya ekonomika i socium: sovremennye tendencii i perspektivy razvitiya. 2016. S. 192-195.
22. Romakina N.A. Vliyanie globalizacionnyh processov na razvitie mirovoj i otechestvennoj farmacevticheskoy industrii. Diss. kand. ekon. nauk. Moskva: 2017.
23. Rossijskaya klasternaya observatoriya. Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: <https://cluster.hse.ru/> Data obrashcheniya: 20.02.2019.

24. Slepnev D.E., Ivanov A.I. Klasternoe razvitie otechestvennoj farmacevticheskoj promyshlennosti // *Ekonomika i upravlenie: nauchno prakticheskij zhurnal*. 2015. № 4. S. 39-43
25. Strekalova N.S., Kuznecov D.A. Analiz normativno-pravovogo regulirovaniya farmacevticheskoj deyatel'nosti // *Vestnik Tambovskogo universiteta*. 2016. Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: URL: <http://cyberleninka.ru> Data obrashcheniya: 20.12.2019.
26. Farmaceuticheskij rynek RF. Dekabr' 2018. [Elektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: [https://alpharm.ru/sites/default/files/alpharm\\_farmaceuticheskij\\_rynokm\\_12182018.pdf](https://alpharm.ru/sites/default/files/alpharm_farmaceuticheskij_rynokm_12182018.pdf) Data obrashcheniya: 20.02.2020.
27. Baza dannyh «Klifar» [Elektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: <http://www.cliphar.ru/products/cliphar-import-export>. Data obrashcheniya: 20.12.2019.
28. Bazy dannyh mezhdunarodnoj kompanii «IMS Health» Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: <https://www.sd.imshealth.com/ru/AboutUs/Pages/who.aspx>
29. Baza dannyh gruppy kompanij «Remedium» Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: <https://www.remedium.ru/> Data obrashcheniya: 20.02.2020.
30. Dannye marketingovogo agentstva «DSM Group» Elektronnyj resurs // Rezhim dostupa: <https://marketing.rbc.ru/author/77/> Data obrashcheniya: 20.02.2020.



# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Гайнитдинова В.В., Махнач Г.К., Бурдунина А.А.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Актуальность:** сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой сосуществующей с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) патологией, оказывают влияние на течение ХОБЛ, качество жизни пациентов, частоту обострений, прогноз и смертность.

**Цель исследования:** изучить при ХОБЛ частоту встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, их влияние на клинические проявления и особенности базисной терапии в реальной практике.

**Материалы и методы:** в исследование включены 138 пациентов с обострением ХОБЛ (II-IV степени тяжести по GOLD, мужчин 133, женщин 5, средний возраст  $62,7 \pm 8,12$  лет, индекс курения (ИК)  $32,6 \pm 9,93$  пачек-лет, индекс массы тела (ИМТ)  $28,2 \pm 5,01$  кг/м<sup>2</sup>). Распространенность ССЗ и используемая при поступлении в стационар базисная терапия изучались у всей когорты исследуемых больных. Далее, в зависимости от наличия сочетания с сердечно-сосудистыми заболеваниями пациенты были разделены на три группы: 1-я – ХОБЛ (n=16), 2-я – ХОБЛ в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\geq 50\%$ , n=32), 3-я группа – ХОБЛ с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с ФВ ЛЖ  $< 49\%$ , n=32).

**Результаты:** показано, что сочетание ХОБЛ с ИБС и ХСН наблюдается у лиц более старшего возраста, с большей интенсивностью курения, большим ИМТ, приводит к усилению нарушений функции внешнего дыхания, клинических проявлений, снижению переносимости физических нагрузок, увеличению длительности сохранения симптомов обострения ХОБЛ, **Заключение:** сочетание ХОБЛ с ИБС и ХСН усиливает выраженность клинических симптомов ХОБЛ, снижение переносимости физических нагрузок, приводит к увеличению длительности сохранения симптомов обострения.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, клинические проявления.

## CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Gainitdinova V.V., Makhnach G.K., Burdunina A.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

**Relevance:** Cardiovascular disease (CVD) is the most common pathology coexisting with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), it affects the course of COPD, the quality of life of patients, the frequency of exacerbations, prognosis and mortality.

**Objective:** to study the frequency of occurrence of cardiovascular diseases in COPD, their effect on clinical manifestations and the characteristics of basic therapy in real practice.

**Materials and methods:** the study included 138 patients with exacerbation of COPD (II-IV severity according to GOLD, 133 men, 5 women, average age  $62.7 \pm 8.12$  years, smoking index (IR)  $32.6 \pm 9.93$  packs-years, body mass index (BMI)  $28.2 \pm 5.01$  kg / m<sup>2</sup>). The prevalence of CVD and the basic therapy used when admitted to the hospital were studied in the entire cohort of the studied patients. Further, depending on the presence of a combination with cardiovascular diseases, the patients were divided into three groups: 1st — COPD (n = 16), 2nd — COPD in combination with coronary heart disease (stable angina of functional class II-III (FC) ) with the ejection fraction of the left ventricle (LVEF)  $\geq 50\%$ , n = 32), group 3 - COPD with chronic heart failure (CHF) with LVEF  $< 49\%$ , n = 32).

**Results:** it was shown that the combination of COPD with IHD and CHF is observed in older people, with higher smoking intensity, greater BMI, leads to increased dysfunction of external respiration, clinical manifestations, reduced exercise tolerance, increased duration of symptoms of acute COPD,

**Conclusion:** the combination of COPD with IHD and CHF enhances the severity of the clinical symptoms of COPD, reduces the tolerance of physical activity, leads to an increase in the duration of the symptoms of exacerbation.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, clinical manifestations.

DOI: <https://doi.org/10.30809/solo.1.2020.3>

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [1,2]. Наиболее частой сосуществующей с ХОБЛ патологией являются сердечно-сосудистые заболевания, которые оказывают влияние на течение ХОБЛ, качество жизни пациентов, частоту обострений, прогноз и смертность [3].

Существует ряд общих факторов патогенеза – курение, системное воспаление, оксидативный стресс, старение, малоподвижный образ жизни и т.д., влияющих на их совместное развитие [4]. Ишемическая болезнь сердца является значимым фактором, оказывающим влияние на смертность от всех причин при ХОБЛ [5]. Кроме того, терапия ХОБЛ может быть связана с потенциальным риском развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [6].

Проблема диагностики и лечения больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ в настоящее время является актуальной и все еще недостаточно изученной. В связи с этим, целью данного исследования явилось изучение при ХОБЛ частоты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, их влияния на клинические проявления заболевания и

особенности базисной терапии в реальной практике.

### Материалы и методы

В исследование включены 138 пациента с обострением ХОБЛ (II-IV степени тяжести по GOLD, мужчин 133, женщин 5, средний возраст  $62,7 \pm 8,12$  лет, индекс курения (ИК)  $32,6 \pm 9,93$  пачек-лет, индекс массы тела (ИМТ)  $28,2 \pm 5,01$  кг/м<sup>2</sup>), которые находились на лечении в пульмонологическом отделении Университетской клинической больницы №4 Сеченовского университета. Распространенность ССЗ и используемая базисная терапия изучались у всей когорты исследуемых больных. Далее, в зависимости от наличия сочетания с сердечно-сосудистыми заболеваниями пациенты были разделены на три группы: 1-я – ХОБЛ (n=16), 2-я – ХОБЛ в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\geq 50\%$ , n=32), 3-я группа – ХОБЛ с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с ФВ ЛЖ  $< 49\%$ , n=32). Сравнительная характеристика больных ХОБЛ представлена в таблице 1.

Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD [1]. У всех больных оценивались демографические показатели, индекс курения, индекс массы тела, симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования, определялись сопутствующие

**Таблица 1.** Частота встречаемости сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХОБЛ

Наименование осложнения	Частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ (n= 138), %
Острый инфаркт миокарда	2,9
Остановка сердца	1,4
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	53,6
Левожелудочковая сердечная недостаточность	30,4
Мерцательная аритмия	21,7
Артериальная гипертензия	84
Периферическая ишемия (хроническая ишемия головного мозга, нижних конечностей)	17,4
Атеросклероз (сонных артерий, коронарных артерий, клапанов сердца, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей)	75,4

заболевания, число обострений в течение последнего года. Для оценки выраженности симптомов использовался модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire) и тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)), переносимость физической нагрузки оценивалась с помощью 6-минутной шаговой пробы (6МШП) с последующим определением тяжести одышки по шкале Borg [1].

Для исследования функции внешнего дыхания проводилась спирометрия с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Измерения проводились на оборудовании «Master Screen Body» (Erich Jaeger, Германия).

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводилось на 6-канальном электрокардиографе ЭКЗТ «MAC 1200 ST» в состоянии покоя пациента, регистрировались 12 отведений с последующей оценкой стандартных параметров.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) сердца проводилось на аппарате Philips En Visor CHD (Голландия) с применением стандартных доступов, изучались стандартные параметры гемодинамики. Оценка диастолической функции желудочков проводилась с помощью импульсно-волновой доплерографии. Контрольный объем устанавливался в полости левого желудочков на уровне концов створок митрального (МК) и трикуспидального (ТК) клапанов. Определение максимального систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводилось с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Систолический градиент давления между ПЖ и ПП рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Согласно рекомендациям ESC/ERS (2016), критерием ЛГ считали СДЛА  $\geq 40$  мм рт.ст. [7].

#### **Характеристика групп исследования**

**ХОБЛ без сердечно-сосудистых заболеваний:** включены пациенты, в анамнезе и медицинской документации которых не было указаний на имеющиеся ССЗ.

**ХОБЛ и ИБС:** включены пациенты с типичными клиническими проявлениями стенокардии, ранее подтвержденной инструментальными методами исследования (нагрузочные тесты с физической нагрузкой, ХМ ЭКГ, коронарография).

**ХОБЛ и ХСН:** хроническая сердечная недостаточность определялась в соответствии с критериями клинических рекомендаций по ХСН [8]. ХСН с фракцией выброса левого желудочка  $< 49\%$ , устанавливалась на основании характерных симптомов и клинических признаков; объективных данных обследования, свидетельствующих о дисфункции сердца (в покое), исключения других заболеваний/состояний, имеющих сходную клиническую картину; данных инструментального обследования (ЭКГ, Допплер ЭхоКГ).

#### **Математико-статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ Statistica V.7.0 (Statsoft Inc, США). Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае, если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения 3 групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу–Уоллису. В случае, если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде Mean (M)  $\pm$  SD или Mediana (M) с 25–75% интерквартильным размахом (IQR) и в абсолютных числах с указанием процентов. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты**

У пациентов с обострением ХОБЛ (n= 138) сопутствующая сердечно-сосудистая патология была представлена атеросклерозом сосудов (сонных артерий, коронарных артерий, клапанов сердца, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей), ИБС (стенокардия напряжения, ФК II-III, острый инфаркт миокарда (ОИМ), постинфарктный

кардиосклероз (ПИКС), фибрилляция предсердий), гипертонической болезнью, ХСН (таблица 1). В подавляющем большинстве случаев ИБС протекала совместно с артериальной гипертензией.

Среди других сопутствующих заболеваний были: бронхиальная астма, ожирение, сахарный диабет 2 типа, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки.

Наиболее частыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями были гипертоническая болезнь (в 84% случаев), атеросклероз (в 75,4 % случаев), ИБС (в 53,6% случаев) и хроническая сердечная недостаточность – в 30,4 % случаев, Периферическая ишемия (хроническая ишемия головного мозга, нижних конечностей) зарегистрирована в 17,4% случаев, мерцательная аритмия (пароксизмальная и постоянная формы) – в 21,7% случаев.

Анализ используемой в качестве базисной терапии у исследуемых пациентов при поступлении показал, что наиболее часто использовались фиксированная комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) – в 42 % случаев и длительно действующие антихолинергики (ДДАХ) – в 37,7% случаев. Фиксированные комбинации коротко действующих антихолинергиков (КДАХ) и  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) получали 28,9% пациентов, ДДАХ/ДДБА - 20,3% пациента, таблица 2.

**Таблица 2.** Препараты, которые получали исследуемые пациенты при поступлении в пульмонологическое отделение (данные историй болезни)

Фармакотерапевтическая группа	Доля пациентов с обострением ХОБЛ (%), которые получали терапию данными препаратами
Короткодействующие $\beta_2$ -агонисты	5,8
Длительно действующие $\beta_2$ -агонисты	1,4
Короткодействующие антихолинергики	10,1
Длительно действующие антихолинергики	37,7
Фиксированные комбинации КДАХ/КДБА	28,9
Ингаляционные глюкокортикостероиды	1,4
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА	20,3
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА	42
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	2,9

Примечание: КДАХ – коротко действующие антихолинергики, КДБА – коротко-действующие  $\beta_2$ -агонисты, ДДАХ- длительно действующие антихолинергики, ДДБА- длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты, ИГКС- ингаляционные глюкокортикостероиды

Из фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБА использовались Гликопиррония бромид/Индакатерол (в 11,6% случаев) и Тиотропия бромид/Олодатерол (в 8,7% случаев), таблица 3.

На следующем этапе исследования изучались особенности клинических проявлений ХОБЛ в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний.

Группы пациентов не различались только по длительности заболевания. Средний возраст (в 1-й группе – 58,2±9,35 лет, во 2-й – 63,4±9,09 лет; в 3-й - 66,4 ±7,96 лет,  $p_{1-2}=0,03$ ,  $p_{1-3}=0,04$ ); ИК (в 1-й группе – 28,1±10,59 пачка-лет, во 2-й – 32,2±11,72 пачка-лет; в 3-й - 37,7 ± 9,82,  $p_{1-2}=0,05$ ,  $p_{1-3}=0,05$ ;  $p_{2-3}=0,03$ ) и ИМТ (в 1-й группе – 24,5±4,98 кг/м<sup>2</sup>, во 2-й – 31,5±6,37 кг/м<sup>2</sup>; в 3-й - 28,6 ± 5,22,  $p_{1-2}=0,01$ ,  $p_{1-3}=0,02$ ;  $p_{2-3}=0,04$ ) у больных ХОБЛ с ССЗ были статистически значимо выше, чем в группе больных ХОБЛ без сочетанной сердечно-сосудистой патологии.

Частота обострений в течение года и функциональный класс по GOLD также были статистически значимо выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов с ХОБЛ и ХСН наблюдались более значимые изменения описанных показателей, по сравнению с пациен-



**Таблица 3.** Потребность в комбинированной терапии ДДБА/ДДАХ

ДДБА/ДДАХ	Доля пациентов (%), которые использовали терапию комбинированными ДДБА/ДДАХ
Аклидиния бромид/Формотерол	-
Гликопиррония бромид/Индакатерол	11,6
Тиотропия бромид/Олодатерол	8,7
Умеклидиния бромид/Вилантерол	-

тами с ХОБЛ и ИБС без снижения сократительной функции левого желудочка ( $p_{2-3}=0,03$  и  $p_{2-3}=0,002$ , соответственно). Сравнительная характеристика больных ХОБЛ представлена в таблице 4.

Средние показатели функции внешнего дыхания в группах ХОБЛ и ХОБЛ с ИБС согласно спирометрической классификации (GOLD, 2019) соответствовали III (тяжелой) степени: в 1-й группе ФЖЕЛ составляла  $65,7 \pm 19,14\%$ ,  $ОФВ_1 - 43,9 \pm 15,57\%$ , во 2-й -  $63,8 \pm 17,16\%$ ,  $38,2 \pm 14,58\%$ . В то же время, большее снижение бронхиальной проходимости отмечено в группе больных ХОБЛ и ИБС ( $p_{1-2}=0,05$ ). В группе ХОБЛ и ХСН бронхиальная обструкция соответствовала крайне-тяжелой степени: ФЖЕЛ составляла  $49,7 \pm 15,88\%$ ,  $ОФВ_1 - 27,2 \pm 13,72\%$ .

Тяжесть симптомов по результатам вопросника mMRC и теста оценки САТ более выражена у пациентов 2-й и 3-й исследуемых групп, чем у пациентов с ХОБЛ без сердечно-сосудистых заболеваний ( $p_{1-2}=0,06$ ,  $p_{1-3}=0,001$ ;  $p_{1-2}=0,009$ ,  $p_{1-3}=0,007$ , соответственно). В группе ХОБЛ с ХСН показатели mMRC и САТ были статистически значимо выше, чем в группе ХОБЛ с ИБС ( $p_{2-3}=0,001$  и  $p_{2-3}=0,001$ , соответственно).

Проведение 6МШП и последующее определение одышки по Borg показало, что переносимость физической нагрузки была статистически значимо выше у пациентов 1-й группы по сравнению с аналогичными данными больных 2-й и 3-й групп. Результаты 6МШП и выраженность одышки по Borg в среднем составили соответственно  $238,8 \pm 43,38$  м и  $5,36 \pm 0,63$  баллов в 1-й группе;  $227,3 \pm 48,95$  м и  $5,62 \pm 0,80$  баллов во 2-й группе и  $194,2 \pm 37,91$  м и  $6,7 \pm 0,73$  баллов в 3-й группе, соответственно. В группе ХОБЛ с ХСН толерантность к физической нагрузке (6МШП, одышка по Borg) была статистически значимо ниже, чем в группе ХОБЛ с ИБС и сохранной систолической

функцией ЛЖ ( $p_{2-3}=0,001$  и  $p_{2-3}=0,001$ , соответственно).

Кроме того, у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией (в большей степени у больных ХОБЛ и ХСН) отмечено значимое увеличение сроков сохранения симптомов обострения: в среднем этот показатель составил  $10,1 \pm 2,31$  дней в группе ХОБЛ;  $13,5 \pm 2,11$  дней в группе ХОБЛ и ИБС;  $18,4 \pm 3,03$  дней – у пациентов ХОБЛ и ХСН ( $p_{1-2}=0,001$ ,  $p_{1-3}=0,001$ ;  $p_{2-3}=0,001$ ).

### Обсуждение

В настоящем исследовании изучены распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, используемая базисная терапия (при поступлении в стационар) и особенности клинического течения ХОБЛ в сочетании с ИБС и ХСН. Было отмечено, что средний возраст, ИК, ИМТ, частота обострений у больных ХОБЛ с ИБС и ХСН, в большей степени у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка были статистически значимо выше, чем в группе больных ХОБЛ без сочетанной сердечно-сосудистой патологии.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее часто встречаемыми коморбидными состояниями у пациентов ХОБЛ. В исследовании Antonelli-Incalzi R. и кол. было показано, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у больных ХОБЛ были артериальная гипертензия, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца. Есть данные о том, что повреждение миокарда проходит незамеченным, следовательно, имеет место гиподиагностика ИБС у пациентов с ХОБЛ [9].

Сосуществование сердечной недостаточности (СН) и хронической обструктивной болезни легких также широко исследовано в последние годы. Около 30% пациентов с ХСН имеют ХОБЛ и аналогичная распространенность сердечной недостаточности была зарегистрирована в больших популяциях пациентов с ХОБЛ [10,11]. Про-

**Таблица 4.** Сравнительная клиничко-инструментальная характеристика больных ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ с ИБС	ХОБЛ с ХСН	p		
	(n=16)	(n=32)	(n=32)	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
Возраст, годы	58,2 ± 9,35	63,4 ± 9,09	66,4 ± 7,96	0,03	0,04	0,09
Муж/женщины	22	42/2	32/1			
Длительность ХОБЛ, лет	13,2 ± 5,77	12,4 ± 5,72	12,9 ± 6,43	0,33	0,59	0,78
ИК, пачка-лет	28,1 ± 10,59	32,2* ± 11,72	37,7 ± 9,82	0,05	0,004	0,03
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,5 ± 4,98	31,5 ± 6,37	28,6 ± 5,22	0,02	0,01	0,04
Частота обострений в год	1,9 ± 0,92	2,1 ± 1,04	2,9 ± 0,88	0,45	0,03	0,03
GOLD, n (%):						
II	7 (31,8%)	6 (14,2%)	2 (9,1%)			
III	8 (36,4%)	18 (42,9%)	10 (45,5%)			
IV	7 (31,8%)	18 (42,9%)	10 (45,5%)			
ФЖЕЛ, %	65,7 ± 19,14	63,8 ± 17,16	49,7 ± 15,88	0,34	0,002	0,001
ОФВ <sub>1</sub> , %	43,9 ± 15,57	38,2 ± 14,58	27,2 ± 13,72	0,05	0,001	0,002
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	48,8 ± 13,07	47,7 ± 15,16	46,2 ± 13,10	0,12	0,97	0,35
ФВ ЛЖ, %	62,4 ± 3,21	61,4 ± 3,34	43,4 ± 5,21	0,16	0,001	0,001
mMRC, баллы	3,1 ± 0,41	3,32 ± 0,49	3,9 ± 0,32	0,06	0,001	0,001
САТ, баллы	24,1 ± 6,30	29,5 ± 5,62	30,3 ± 4,78	0,009	0,007	0,57
б МШП, м	238,8 ± 43,38	227,3 ± 48,95	194,2 ± 37,91	0,04	0,001	0,001
Borg, м	5,36 ± 0,63	5,62 ± 0,80	6,7 ± 0,73	0,07	0,001	0,001
SpO <sub>2</sub> , %	94,03 ± 3,50	89,2 ± 3,19	85,4 ± 4,99	0,001	0,001	0,001
ЧДД, в мин	20,3 ± 2,34	23,0 ± 2,01	25,1 ± 4,04	0,04	0,02	0,05
ЧСС, в мин	98,5 ± 12,78	99,0 ± 15,52	107,6 ± 10,90	0,74	0,001	0,001
САД, мм.рт.ст.	119,3 ± 8,41	127,3 ± 8,42	119,3 ± 7,68	0,006	0,68	0,006
ДАД, мм.рт.ст.	68,3 ± 4,77	79,2 ± 5,08	73,5 ± 5,14	0,001	0,001	0,001
Креатинин, мкмоль/л	77,4 ± 6,96	78,3 ± 5,11	82,7 ± 5,53	0,55	0,08	0,002
Длительность сохранения симптомов обострения, дни	10,1 ± 2,31	13,5 ± 2,11	18,4 ± 3,03	0,001	<0,001	0,001

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

гностическое влияние этого сочетания является неблагоприятным: ХОБЛ независимо связана с увеличением от 20% до 30% как госпитализации, так и смертности у пациентов с ХСН [10, 12].

Согласно литературным данным, заболеваемость ХОБЛ, ИБС и ХСН прогрессивно нарастает с возрастом и у пациентов после 40 лет наблюдается достаточно частое их сочетание. У больных ХОБЛ в возрасте 50-60 лет встречаемость ИБС

в 2,5 раза превышала аналогичный показатель пациентов моложе 50 лет [13]. В свою очередь, курение является не только основной причиной ХОБЛ, но и значительным фактором риска развития ишемической болезни сердца [14].

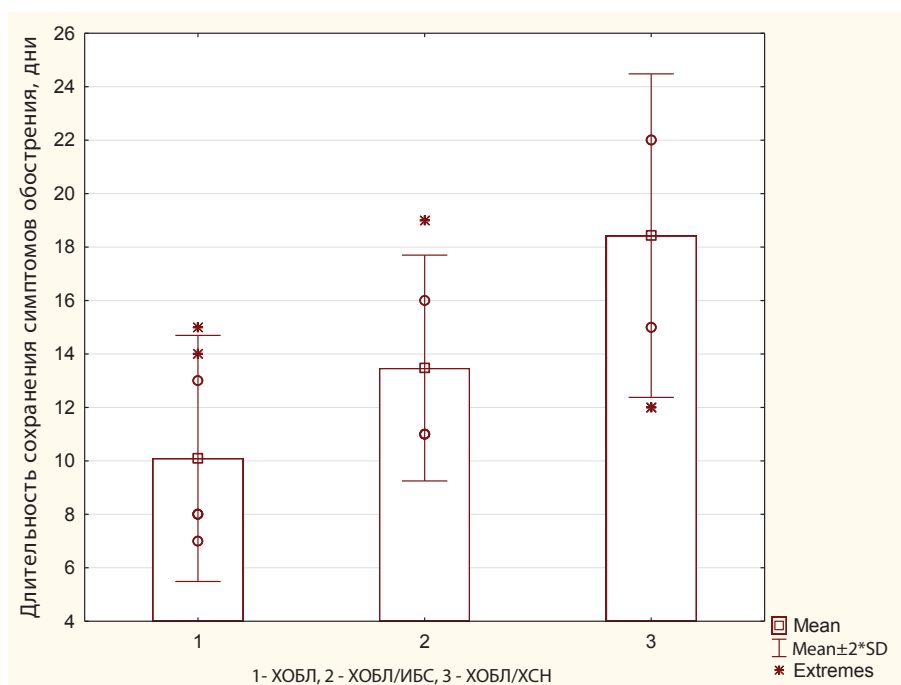
Причины, лежащие в основе связи между ХОБЛ и ХСН изучены не полностью и до сих пор являются предметом дискуссии. В дополнение к общим патогенетическим механизмам, включая старение,

малоподвижный образ жизни, добавляется системное воспаление. Это может ухудшить работу сердца и функциональное состояние пациентов, а также способствует ускорению развития атеросклеротического процесса и нарушению гемодинамического статуса сосудистой системы. Недостаточное использование препаратов для лечения ХСН при ХОБЛ также может опосредовать эти ассоциации [11].

Анализ используемой в качестве базисной терапии при поступлении у исследуемых нами пациентов показал, что наиболее часто использовались фиксированная комбинация ИГКС/ ДДБА и ДДАХ. Фиксированные комбинации КДАХ/

жительную бронходилатацию у пациентов со стабильной ХОБЛ, демонстрируя преимущества по сравнению с использованием изолированно аклидиния и формотерола [17].

Существует мнение, что применение длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергиков (ДДАХ) связано с потенциальным риском развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ) со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ. Результаты сетевого мета-анализа показали, что терапия фиксированной комбинацией (ФК) ДДБА/ДДАХ характеризуется отличным про-



КДАБ получали 28,9% пациентов, ДДАХ/ДДБА - 20,3% пациента.

Препаратами первой линии терапии у большинства пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) являются длительно действующие бронходилататоры – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) [1]. Комбинация ДДБА/ДДАХ оказывает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели легочной функции и качество жизни пациентов по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХ [15,16].

Фиксированная комбинация аклидиния/формотерола обеспечивает быструю и продол-

филем безопасности для сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ [18].

Результаты вышеуказанного анализа [18,19] и развитие сердечно-сосудистых нежелательных явлений редко/нечасто, отмеченное в настоящем мета-анализе, позволяют предположить, что у отдельных пациентов сердечно-сосудистый ответ на блокаду мускариновых рецепторов и стимуляцию  $\beta_2$ -адренорецепторов может отличаться, что не типично для каких-либо препаратов ДДАХ или ДДБА. Возможно, редкие явления полиморфизма в регуляторе G-белковой сигнализации 2 типа, предполагаемом регуляторе мускаринового рецептора типа  $M_3$ , могут быть связаны с развитием аритмии [20].

Авторы мета-анализа предположили, что у отдельных пациентов возможен разный ответ со стороны сердечно-сосудистой системы на применение любой ФК ДДБА/ДДАХ. Следовательно, важно приложить все возможные усилия для заблаговременного определения пациентов, подверженных риску развития СНЯ со стороны сердечно-сосудистой системы при применении ФК ДДБА/ДДАХ.

Частота развития острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в исследованиях AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD при лечении аклидинием/фомотеролом была низкой и не отличалась от таковой в группе монотерапии [21].

У исследуемых нами больных ХОБЛ снижение форсированной жизненной емкости легких и выраженность бронхиальной обструкции были более значимыми у больных при сочетании ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов ХОБЛ и ХСН степень снижения бронхиальной проходимости была статистически выше, чем у пациентов ХОБЛ и ИБС. Появление коморбидности при ХОБЛ в виде присоединения ИБС и/или АГ способствует более быстрому прогрессированию нарушений ФВД, выражающихся в нарастании бронхиальной обструкции, даже без учета проводимой терапии [13,22]. В нашем исследовании замечено, что изменения ФВД происходят однонаправленно и параллельно с изменениями систолической функции сердца, что не противоречит данным других исследований [12].

У пациентов с ХОБЛ и ССЗ, как правило, наблюдается их взаимоотношающееся влияние друг на друга, что увеличивает риск инвалидизации и смертности [5, 23]. Переносимость физической нагрузки при коморбидности ХОБЛ с ИБС и/или АГ снижается, особенно при одновременном сочетании ХОБЛ с ИБС и АГ [22]. В настоящем исследовании выраженность одышки по данным шкал mMRC и Borg была значительно выше у больных ХОБЛ с сочетанием ИБС и ХСН, в большей степени при ХОБЛ и ХСН. Соответственно, отмечалось и значимое снижение переносимости физической нагрузки по результатам теста с 6- минутной ходьбой у больных этой группы. Кроме того, у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией отмечалось увеличение длительности сохранения симптомов обострения ХОБЛ.

Таким образом, ХОБЛ в сочетании с ИБС и ХСН чаще встречается у лиц более старшего возраста, протекает с частыми обострениями, характеризуется усугублением клинических проявлений и увеличением длительности обострений ХОБЛ.

### Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2019. [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/)
2. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017;27(1):13-20 [Aysanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of COPD: an algorithm for making clinical decisions. *Pulmonology*. 2017;27(1):13-20 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
3. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В., Нуралиева Г.С., Байтемерова И.В. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 35–42. // Gajnitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V., Nuralieva G.S., Bajtemerova I.V. Vliyanie soputstvuyushchih serdechno-sosudistyh zabolevanij na techenie i prognoz hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 35–42. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42.
4. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155-61. doi: 10.1164/rccm.201201-0034oc
5. Cavaille's A., Brinchault G., Dixmier A. Rabin Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 454–475. doi: 10.1183/09059180.00008612
6. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Safety considerations with dual bronchodilator therapy in COPD: an update. *Drug Saf.* 2016;39(6):501–508. doi:10.1007/s40264-016-0402-4
7. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment



- of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J* 2016; 37 (1): 67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
8. Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН\_РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. // Mareev V.YU., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendacii OSSN\_RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': hronicheskaya (HSN) i ostraya dekompenirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-158doi:10.18087/cardio.2475
  9. Antonelli-Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2794–2800. doi: 10.1183/09031936.97.10122794
  10. Canepa M, Temporelli PL, Rossi A, et al. Prevalence and prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-HF trial. *Cardiology* 2017;136:128–37. doi: 10.1159 / 000448166
  11. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013;34:2795–803. doi: 10.1093 / eurheartj / eht192
  12. Ахметзянова Э.Х., Гайнитдинова В.В., Шарафутдинова Л.А. Ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией на фоне тяжелого течения ХОБЛ в фазе обострения. РМЖ. 2014. Т. 22. № 2. С. 138-143.// Ahmetzyanova E.H., Gajnitdinova V.V., SHarafutdinova L.A. Vedenie pacientov s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu s sohrannoy sistolicheskoy funkciej na fone tyazhelogo techeniya HOBL v faze obostreniya. RMZH. 2014. T. 22. № 2. S. 138-143.
  13. Козлова Л.И., Бузунов Л.И., Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение. *Терапевтический архив.* 2001; 3; 27-32.// Kozlova L.I., Buzunov L.I., CHuchalin A.G. Hronicheskie obstruktivnye bolezni legkih u bol'nyh ishemicheskoy bolezniyu serdca: 15-letnee nablyudenie. Terapevticheskij arhiv. 2001; 3; 27-32.
  14. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br. Med. J.* 1997; 315: 973–980. doi: 10.1136/bmj.315.7114.973
  15. Van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patientcentred outcomes. *Prim Care Respir J.* 2012;21:101-8. doi: 10.4104 / pcrj.2011.00102
  16. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2019; 3: 76-85.// Avdeev S.N., Trushenko N.V. Novye vozmozhnosti dvojnoj bronhodilacionnoj terapii u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezniyu legkih. Terapevticheskij arhiv. 2019; 3: 76-85 doi: 10.26442/00403660.2019.03.000136
  17. D'Urzo T, Donohue JF, Price D, Miravittles M, Kerwin E. Dual bronchodilator therapy with aclidinium bromide/formoterol fumarate for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med.* 2015;9(5):519-32. doi: 10.1586 / 17476348.2015.1081065
  18. Rogliani P., Matera M. G., Ora J, Cazzola M, Calzetta L. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis *International Journal of COPD* 2017;12 3469–3485. doi: 10.2147/COPD.S146338
  19. D'Urzo AD, Kerwin EM, Chapman KR, et al. Safety of inhaled glycopyrronium in patients with COPD: a comprehensive analysis of clinical studies and post-marketing data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1599–1612. doi: 10.2147 / COPD.S81266
  20. Zhang P, Mende U. Functional role, mechanisms of regulation, and therapeutic potential of regulator of G protein signaling 2 in the heart.

Trends Cardiovasc Med. 2014;24(2):85–93. doi: 10.1016 / j.tcm.2013.07.002

21. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/ formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:178. doi: 10,1186 / 1471-2466-14-178
22. Кубажи К., Соловьева А.В., Ракита Д.Р. Сравнительное исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией. *Современные вопросы науки и образования.* 2012; 2; 22./Kubazhi K., Solov'eva A.V., Rakita D.R. Sravnitel'noe issledovanie funkicii vneshnego dyhaniya u bol'nyh HOBL v sochetanii s IBS i arterial'noj gipertenziej. *Sovremennye voprosy nauki i obrazovaniya.* 2012; 2; URL: www.science-education/102-5880.
23. Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б. Клинико-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии хронической сердечной недостаточности. *Пульмонология.* 2008; 2: 62-67.// SHojhet YA.N., Klester E.B. Kliniko-funkcional'nye narusheniya serdechno-sosudistoj sistemy u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj boleznu legkih pri nalichii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti. *Pul'monologiya.* 2008; 2: 62-67.



