

Кто или что влияет на оптимальный выбор пути введения лекарственных средств – это решение клинициста, пациента или государства?

Новые и, казалось бы, неожиданные вопросы для российского здравоохранения

А.С.Колбин^{✉1,2}, Ю.М.Гомон¹, С.В.Хохлова³

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7/9;

³ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

За последнее десятилетие в лекарственном лечении хронических заболеваний появились новые возможности, которые включают разный выбор режимов терапии, а также места ее проведения (амбулаторно, на дому, в стационаре). Информированность пациента о наличии альтернативных возможностей – важный фактор успешности терапии в плане ее приверженности пациентами и сохранения их качества жизни. Целью данного исследования явилось изучение факторов, влияющих на выбор пути введения лекарств, используемых при различных нозологиях. С этой целью в базе данных PubMed проведен анализ всех публикаций в период с 1990 по 2016 г., посвященных вопросам сравнения эффективности, безопасности, фармако-экономики, предпочтений пациентов при разных путях введения одного и того же лекарства. В результате анализа литературы был бесспорно доказан тот факт, что основными критериями выбора лекарств являются эффективность, безопасность, фармакоэкономические аспекты, а также предпочтения пациента. При этом последнее – важный фактор в достижении высокой приверженности терапии, повышении показателей эффективности медицинской технологии и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: путь введения, эффективность, безопасность, предпочтения пациентов.

✉alex.kolbin@mail.ru

Для цитирования: Колбин А.С., Гомон Ю.М., Хохлова С.В. Кто или что влияет на оптимальный выбор пути введения лекарственных средств – это решение клинициста, пациента или государства? Новые и, казалось бы, неожиданные вопросы для российского здравоохранения. Современная Онкология. 2016; 18 (3): 12–18.

Who or what does influence the optimal choice of medication administration route? Is this the solution of clinician, patient or State?

New and it should seem unexpected questions for Russian Health Care

A.S.Kolbin^{✉1,2}, Yu.M.Gomon¹, S.V.Khokhlova³

¹I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;

²Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9;

³N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

New treatment options of chronic diseases, concerning the different selection of therapy regimens, as well as the system of drug administration (outpatiently, domiciliary, at hospital) started up over the last decade. The patient's awareness of the availability of treatment alternatives is an important benefit factor in terms of adherence of patients to treatment and preserving quality of life. The aim of this study was to examine the factors influencing the choice of medication administration route, used in case of various nosologies. In view of this we analyzed all publications in the PubMed database in the period of 1990 to 2016, concerning the comparison of efficacy, safety, pharmacoeconomic, patient preferences, in case of different medication administration route. As a result of the database analysis we incontestably proved that the basic criteria of medication selection were efficiency, safety, pharmacoeconomic aspects and patient preference. Patient preference is an important factor in achieving high adherence to treatment, increasing the efficiency of medical technology and enhancing quality of life.

Key words: administration route, efficiency, safety, patient preference.

✉alex.kolbin@mail.ru

For citation: Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Khokhlova S.V. Who or what does influence the optimal choice of medication administration route? Is this the solution of clinician, patient or State? New and it should seem unexpected questions for Russian Health Care. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (3): 12–18.

Актуальность

В соответствии с Федеральным законом №323 от 21.11.2011 вопрос о назначении того или иного лекарствен-

ного средства (ЛС) находится в компетенции врача [1]. Если врачи или врачебные комиссии посчитали необходимым использовать более простой, менее затратный и инвазив-

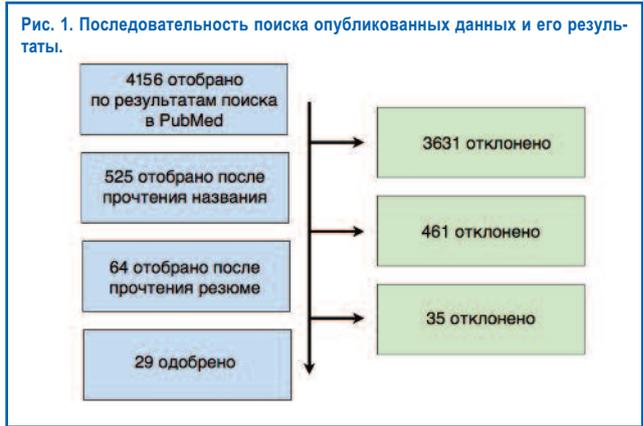
ный способ введения ЛС (лекарства зарегистрированного и включенного в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) – значит, они исходили из интересов больного, приняв во внимание эффективность и безопасность ЛС для пациента, удобство его использования (особенно в случае хронических патологий, требующих длительной терапии), что, в конечном счете, приведет к улучшению качества жизни пациента, улучшит результаты лечения [2]. В то же время, согласно последним реалиям, путь введения ЛС стал неожиданно diskutabelным со стороны «внемедицинского» сообщества, ответственных фармпроизводителей, стали в очередной раз обсуждаться вопросы взаимозаменяемости ЛС, несмотря на законодательно установленный регламент определения взаимозаменяемости [3–5]. В результате есть парадоксальное мнение, что выбор пути введения ЛС не является prerogative врача. В связи с этим, мы решили проанализировать основные критерии для выбора пути введения лекарств, а также факторы, которые влияют на данный выбор.

Методы
Стратегия поиска и поисковый запрос

Для обобщения сведений о критериях выбора пути введения ЛС был произведен поиск публикаций в базе данных MEDLINE (PubMed). Поиск публикаций осуществляли для периода с 1990 по 2016 г. Поиск релевантных публикаций осуществляли с использованием следующих комбинаций поискового запроса: [route of medication administration] OR [intravenous versus subcutaneous] OR [intravenous versus intramuscular] OR [intravenous versus oral] OR [patient's preferences]. К июлю 2016 г. таких публикаций было 4156. Критерии включения: любая статья, описывающая влияние разных факторов на выбор пути введения ЛС. Критерии исключения: публикации, в которых не было указаний на сравнение путей введения, на сравнение предпочтений пациентов при разных путях введения, а также статьи, для которых не представлены полнотекстовые версии (рис. 1).

Результаты

Из 4156 публикаций, отобранных при первичном поиске, в итоговый анализ было включено 29 статей, посвященных факторам влияния на выбор того или иного пути введения ЛС. Существует несколько путей введения лекарств, наиболее часто используемых из них: пероральный (per os), внутривенный (в/в), внутримышечный (в/м) и подкожный (п/к) [6]. У всех из них есть особенности фармакокинетики (ФК), свои преимущества и недостатки – от удобства для пациента, приносимой боли и дискомфорта до клинического эффекта лечения [6]. Так, прием ЛС per os наиболее прост, удобен для больного, не требует стерилизации и участия медицинского персонала [7]. В ряде случаев per os назначают ЛС, предназначенные для местного действия в просвете кишечника, например: антибиотики (для селективной контаминации) – полимиксин, гентамицин, неомицин; препараты ферментов. Вместе с тем прием per os имеет ряд ограничений: лекарства образуют с компонентами пищи невсасываемые комплексы. Например, антибиотики групп тетрациклина и левомицетина, сульфаниламиды связываются с ионами кальция и железа, алкалоиды осаждаются танином чая, кофе и фруктовых соков. Большинство ЛС рекомендуют принимать за 30–40 мин до еды или через 1,5–2 ч после еды, слабые основания запивают щелочной минеральной водой, раствором натрия гидрокарбоната [8]. Кроме того, при приеме per os возможно раздражающее влияние на желудок и кишечник (нестероидные противовоспалительные средства), такие ЛС принимают после еды. Лекарства подвергаются пресистемному метаболизму – инактивации ферментами слизистой оболочки тонкого кишечника и печени при первом пассаже, до поступления в артериальный кровоток (адреноблокаторы, нитроглицерин, противоритмическое средство – этmozин, блокатор кальциевых каналов – верапамил) [8]. Прием per os невозможен при резекции кишечника, синдроме мальабсорбции у пациентов с тяжелыми заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы, а также при рвоте, оказании неотлож-



ной помощи, бессознательном состоянии пациента, ограничен в раннем детском возрасте (как правило, твердые формы лекарств до 2 лет жизни). При приеме ЛС в положении лежа возможна их задержка в пищевом тракте с развитием изъязвлений. Также зачастую невозможно оценить приверженность пациентов терапии.

В/в путь введения имеет преимущества тогда, когда необходимо немедленный эффект проводимой терапии, кроме того, контролируются кратность введения и количество введенного ЛС. Он также необходим, когда по тем или иным причинам невозможен пероральный прием ЛС, а также необходимо одномоментное введение больших доз лекарства. Надо также отметить, что для проведения в/в инъекций требуется хорошо обученный медицинский персонал, в/в введение часто осложняется тромбозами, особенно при периодическом и длительном применении некоторых ЛС.

Преимуществом п/к пути введения является возможность проведения пациентами инъекций самостоятельно, в том числе на дому, большая мобильность пациентов, кроме того, этот путь введения возможен в случаях затруднений при осуществлении венозного доступа и не требует помощи высококвалифицированного медицинского персонала, что при экономии ресурсов приобретает большую значимость.

Разнообразие форм выпуска ЛС, дозировок и частоты назначения дает широкую возможность выбора терапевтических режимов, в том числе с учетом потребностей и предпочтений пациента. Появление новых технологий привело к тому, что часть ранее incurable заболеваний становятся хроническими, например, сахарный диабет, опухоли разных локализаций, что делает крайне важным правильный выбор приемлемого для пациента пути введения и терапевтического режима в общем [6]. Принятие во внимание подобных факторов может помочь решить проблему приверженности пациентов проводимой терапии.

Стоимость лечения – это еще один элемент, который надо принимать во внимание при выборе режима терапии [9]. Например, п/к введение трастузумаба в сравнении с в/в при таргетной терапии HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ) позволяет сэкономить за полный курс 2575,62 евро в Англии. Для Бельгии это более чем 10 тыс. новых случаев РМЖ в год это означает экономию в сумме до 4,6 млн евро в год [10]. Кроме прямых медицинских затрат, необходимо принять во внимание затраты пациента на его транспортировку в стационар для проведения в/в инъекций и связанные с этим пропуски рабочих дней как самим пациентом, так и членами его семьи.

Проведено много исследований по сравнению безопасности и эффективности одного и того же ЛС при разных путях введения. В международном рандомизированном клиническом исследовании H.Nanna (2012, 2015 г.), куда включали пациентов с HER2-позитивным РМЖ, сравнивали эффективность и безопасность 8 циклов неoadъювантной терапии совместно с трастузумабом, назначаемым каждые 3 нед либо в/в (из расчета 8 мг/кг нагрузочная доза, 6 мг/кг – поддерживающая), либо п/к в фиксированной дозе 600 мг. Химиотерапия включала 4 цикла доцетаксела (75 мг/м²), 4 цикла фторурацила (500 мг/м²), эпирубицина (75 мг/м²) и цикло-



фосфамида (500 мг/м²) каждые 3 нед [11, 12]. 299 пациенток получали трастузумаб в/в и 297 – п/к. Было показано, что трастузумаб, вводимый п/к в течение 5 мин, имеет фармакокинетический профиль, эффективность и безопасность, не уступающие стандартной в/в инфузии.

В исследовании J.Liu и соавт. (2015 г.) сравнивали эффективность и безопасность в/в и п/к введения биопрепаратов (антител к фактору некроза опухоли – анти-ФНО-препаратов) пациентам с болезнью Крона, в которое были включены более 1 тыс. пациентов. Авторами было показано, что отсутствуют статистически значимые различия в эффективности и безопасности между путями введения [13].

При сравнении per os и в/в введения ибандроновой кислоты у пациентов с метастатическим поражением костей (в/в 6 мг каждые 28 дней против 50 мг ежедневно per os) были получены сравнимые результаты касательно эффективности и безопасности ЛС при per os и в/в режиме введения [14].

Если лекарства терапевтически эквивалентны при нескольких путях введения, необходимо учитывать предпочтения пациента, что повлияет на приверженность пациента проводимой терапии и, в конечном счете, на ее результаты. Понимание предпочтений пациентов крайне важно в выборе тактики введения, особенно у пациентов с хронической патологией, которые будут получать терапию длительный период времени. При этом рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых оценивали предпочтения пациентов касательно пути введения лекарства, не так многочисленны. X.Pivot и соавт. (2014 г.) провели международное рандомизированное двухкогортное исследование (PrefHer) трастузумаба для п/к и в/в, включавшее 488 пациенток с HER2-позитивным РМЖ, которым в течение 4 циклов химиотерапии вводили трастузумаб в/в, затем в течение следующих 4 циклов – п/к либо наоборот. Оценивали предпочтения пациентов касательно пути введения трастузумаба. Было показано, что 88,9% пациентов предпочли п/к путь введения ввиду сокращения времени пребывания в стационаре, легкости введения, причинения меньшей боли и дискомфорта [15].

Без сомнения, основными принципами выбора пути введения являются безопасность и эффективность ЛС при конкретном пути введения, предпочтения пациента и фармакоэкономические преимущества одного пути введения перед другими. При этом эффективность и безопасность являются определяющими. Перед тем, как назначить лекарство, врач должен убедиться в том, что тот или иной путь введения не противопоказан для данного ЛС. Так инъекции кальция хлорида осуществляются только в/в, так как в/м и п/к введение приводит к некрозу мышц и клетчатки. Для прометазина гидрохлорида (Пипольфена) запрещен п/к путь введения, так как он также приводит к некрозу тканей в месте введения. Раствор норэпинефрина битартрата для инъекций согласно инструкции может быть разведен только раствором глюкозы. При этом использование п/к и в/м пути введения противопоказано из-за плохой абсорбции и

потенциальных некрозов в месте введения вследствие сосудосуживающего эффекта ЛС [16]. Введение раствора калия хлорида возможно только в длительных в/в инфузиях. Введение данного лекарства в/в струйно/болусно, п/к и в/м запрещено во избежание быстрого нарастания концентрации калия в кровеносном русле [17].

Кроме описанных выше принципов выбора пути введения, существуют и другие критерии выбора. Одни связаны с особенностями пациента, другие – с медицинскими факторами (рис. 2).

К факторам, связанным с особенностями пациента, относят:

• **Индекс массы тела.** В исследовании D.Shah и соавт. (2014 г.) была оценена ФК хорионического гонадотропина человеческого (ХГЧ) при в/м и п/к инъекциях у женщин с ожирением и нормальной массой тела, участвовали 22 женщины [18]. Оценивали пиковые сывороточные концентрации (C_{max}), площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и средние концентрации ХГЧ после в/м и п/к инъекций (все $p < 0,003$). Женщины с ожирением имели значимо меньшие C_{max} , AUC и средние концентрации ХГЧ после п/к инъекций в сравнении с таковыми у женщин с нормальной массой тела ($p = 0,02$, $p = 0,009$ и $p = 0,008$ соответственно). После в/м инъекций C_{max} , AUC и средняя концентрация были сравнимы в обеих группах ($p = 0,31$, $p = 0,25$ и $p = 0,18$ соответственно). Данные особенности Ф/К объяснимы большим объемом распределения у пациентов с ожирением при п/к пути введения в сравнении с в/м. Другим аспектом проблемы явился тот факт, что у 36% женщин с ожирением стандартная игла не достигала уровня мышечного слоя [18]. Более того, в ряде исследований было показано, что у пациентов с ожирением имеет место превышение толщины слоя подкожной клетчатки над длиной иглы для в/м инъекций в 50–98% случаев в/м инъекций, что ограничивает применимость указанного пути введения у данной группы пациентов, особенно при самостоятельных инъекциях [19, 20].

• **Возраст.** В 2010 г. Всемирная организация здравоохранения выпустила Формуляр лекарственных средств для детей [21]. В нем в том числе указаны основные принципы выбора пути введения ЛС. Прежде всего, путь зависит от особенностей ФК лекарств у детей. Так, у детей до 3 лет ограничено применение лекарств per os, и это относится не только к твердым формам (таблетки, капсулы), но и к растворам. Связано это с абсорбцией лекарства у детей при его приеме per os: более низкая кислотность желудочного сока у детей до 3 лет; повышенная биоусвояемость кислотоустойчивых ЛС (пенициллин); сниженная абсорбция ЛС со слабокислой реакцией (фенобарбитал, фенитоин, рифампицин); замедленное опорожнение желудка в 1-е недели жизни; все лекарства (кроме изониазида, каптоприла, феноксиметил-пенициллина, рифамицина и тетрациклинов) должны назначаться одновременно с приемом пищи для снижения раздражающего действия ЛС на слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и для повышения комплаенса. При рвоте и отказе от пищи возможен прием ЛС per rectum. Однако необходимо учитывать индивидуальную вариабельность фармакокинетических параметров, что, возможно, приведет к субтерапевтическим или, напротив, токсическим концентрациям ЛС. На выбор пути введения влияет также состав тела ребенка: изменяется процент воды в теле – от 80% при рождении до 60% у взрослого; изменяется процент жира в теле – от 12% при рождении (от 3% – у недоношенных) до 30% в первый год жизни и 18% у взрослого; требуются большие дозы водорастворимых ЛС (мг/кг), чем у взрослых при несовершенной функции печени и почек; более низкая концентрация и связывающая способность альбумина крови [21]. Безусловно, у детей есть существенные особенности метаболизма лекарств, так, незрелость ферментных систем печени у новорожденных приводит к сниженной метаболической активности, а следовательно – удлинению периода полувыведения ЛС (лидокаин, фенобарбитал, фенитоин, диазепам). С 1 до 10 лет отмечены больший размер печени относительно тела и ускоренное микросо-

Градация по степени значимости факторов, влияющих на выбор ревматологами и организаторами здравоохранения анти-ФНО-препаратов для лечения ревматоидного артрита [40].

Рейтинг	Ревматологи	Организаторы здравоохранения
1	Эффективность	Эффективность
2	Безопасность	Заключение договоров/возможность скидок
3	Собственный опыт	Безопасность
4	Путь введения	Путь введения
5	Частота введения	Доля ЛС на рынке
6	Простота получения выплат по страховке за пролеченного больного	Коэффициент использования в системе здравоохранения

мальное окисление, что приводит к укорочению периода полувыведения ЛС (фенобарбитал, фенитоин, теофиллин). Выбор пути введения, безусловно, зависит у детей от особенностей экскреции ЛС. Так, неоконченное созревание почек у новорожденных влияет на сниженную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до 3–6 мес и еще более длительно сниженную функцию канальцев нефрона [21]. Чем ниже гестационный возраст новорожденного (чем более недоношенным он является), тем ниже у него СКФ и тем больше период полувыведения водорастворимых ЛС (антибиотиков). Периоды полувыведения достигают «взрослых» значений примерно ко 2-му месяцу жизни [21].

- Состояние пациента.** Важность учета состояния пациента при выборе пути введения ЛС реализуется на примере ступенчатой терапии. В одном из РКИ сравнили клиническую эффективность, безопасность и стоимость терапии цефуроксимом и цефотаксимом у 305 пациентов с инфекциями разной локализации (в основном дыхательных путей) [22]. Цефуроксим натрия (по 750 мг в/в 2 раза в сутки) и затем цефуроксим аксетил (по 500 мг 2 раза в сутки per os) получил 151 пациент; у 154 больных проводили терапию цефотаксимом (по 1 г в/в 3 раза в сутки). В группе цефуроксима пациенты были переведены на второй этап ступенчатой терапии в среднем через 3,6 (0,6–9,5) сут, средняя продолжительность терапии в группе цефотаксима составила 5,6 (0,6–13,6) сут. Клиническая эффективность составила 82% в каждой группе. Нежелательные явления наблюдали у 27% пациентов в группе цефуроксима (в/в и per os) и 23% больных в группе цефотаксима. Анализ стоимости (стоимость антибиотика + стоимость его введения) показал преимущество ступенчатой терапии цефуроксимом перед применением цефотаксима: соответственно 84 и 105 фунтов стерлингов при назначении парентеральных форм антибиотиков в виде в/в инъекций и 125 и 163 фунтов стерлингов при назначении их в виде в/в инфузий. Таким образом, с экономической точки зрения ступенчатая терапия превосходила терапию цефотаксимом при равной клинической эффективности и переносимости [22].
- Представление пациента о безопасности терапии, удобстве пути введения, в том числе из прошлого опыта, восприятие внутренней картины болезни.** В систематическом обзоре K.Stoner и соавт. (2015 г.) собраны данные РКИ касательно предпочтительного пути введения у пациентов с разными нозологиями: введение гепарина при флеботромбозах; введение адалимумаба п/к или инфликсимаба в/в при болезни Крона; иммуноглобулинов при мультифокальной моторной нейропатии; трастузумаба при HER2-позитивном РМЖ; гидроморфина у пациентов в раннем послеоперационном периоде; терапия иммуноглобулинами при первичном иммунодефиците [2]. Большинство РКИ (4 из 6) продемонстрировали предпочтение п/к пути введения в/в. При этом доля пациентов, которые предпочли п/к путь введения, составила от 44 до 91%. Среди мотивов пациентов, выбравших п/к путь введения, были: возможность осуществлять инъекции са-

мостоятельно дома, уменьшение времени на манипуляции, в том числе за счет отсутствия необходимости посещения медицинских учреждений и длительных в/в введений, меньший дискомфорт, связанный с п/к инъекцией. Во время как мотивом выбора в/в пути введения был факт присутствия медицинского персонала во время выполнения манипуляции [2]. В то же время в исследовании G.Sylwestrzak и соавт. (2014 г.), посвященном изучению предпочтений пациентов при назначении анти-ФНО-препаратов, был показан низкий уровень информированности пациентов об альтернативных возможностях при назначении анти-ФНО-препаратов: менее 50% пациентов с разной патологией (ревматоидным артритом, болезнью Крона, псориазом, псориатическим артритом), которым проводили анти-ФНО-терапию, обсуждали со своим лечащим врачом возможности п/к введения лекарств на дому [23].

В 12-месячном многоцентровом проспективном нерандомизированном открытом исследовании предпочтений пациенток с постменопаузальным остеопорозом касательно пути введения ибандроновой кислоты было показано, что из 543 участниц исследования 147 (27,1%) предпочли per os в режиме 150 мг 1 раз в месяц и 396 (72,9%) – в/в путь в режиме 3 мг ежеквартально. При этом неработающих пациенток в группе в/в введения ЛС было достоверно больше (39,5% против 29%; $p > 0,021$). Приверженность терапии в группе per os использования ЛС составила 69,7%, а в группе в/в введения – 82,9%, что свидетельствует о высоком уровне приверженности терапии среди пациенток, самостоятельно выбравших приемлемый путь введения ЛС [24].

- Уровень образованности.** Социально-экономический статус пациента (способность платить). В исследовании J.Zhang и соавт. (2013 г.) касательно распространенности назначения разных лекарств из группы биопрепаратов для лечения ревматоидного артрита было показано, что для пациентов, застрахованных Medicare Part D, а в инфузии этих ЛС назначают чаще п/к инъекций (16–17% и 10–11% соответственно) [25].

При этом, несмотря на наименьшие показатели «затраты–эффективность» для инфликсимаба, вводимого в/в, в сравнении с другими биопрепаратами, в том числе адалимумабом, вводимым п/к, инфликсимаб был самым назначаемым среди пациентов, застрахованных по страховке Medicare Part B, в сравнении с пациентами, застрахованными по другим системам страхования. В 2009 г. инфликсимаб занял 4-е место среди всех ЛС по объему выплат в системе страхования [25].

- Медицинские факторы: анатомическое место инъекции.** Бортезомиб при п/к введении у пациентов с множественной миеломой менее нейротоксичен в сравнении с в/в введением при соблюдении режима смены мест инъекций. При этом местные реакции 2-й и более степени возникли в 12 (11,0%) из 109 инъекций в область бедра, и в 3 (1,6%) из 191 инъекции в область живота ($p < 0,001$) [26]. Также в РКИ (с плацебо) в/м и п/к введения эпинефрина у молодых добровольцев было показано, что концентрация эпинефрина в плазме значимо выше ($p < 0,01$) после введения эпинефрина в/м в область бедра, чем в/м или п/к в область предплечья. Этот факт крайне важно учитывать при введении данного ЛС при анафилаксии [27].

- Доза.** В фармакокинетической модели оценки концентрации ритуксимаба при в/в и п/к пути введения в разные участки (спина, живот, конечности) у крыс было показано, что биодоступность после п/к инъекции обратно зависит от дозы лекарства. В дозировке 1 мг/кг биодоступность достигает 70%, с более быстрой абсорбцией из конечностей (T_{max}) = 12 ч для конечностей в сравнении с 4,6 дня для спины) [28].

- Частота введения.** В исследовании L.Weiss и соавт. (2000 г.) было показано, что введение эритропозитина-β в режиме 1 раз в неделю п/к «равноэффективно» в плане поддержания уровня гемоглобина и «равнобезопасно» у пациентов на хроническом гемодиализе, как и 2- или 3-кратное разовое введение в равной суммарной дозировке. Выбор введения ЛС 1 раз в неделю позволяет избежать дополнительных 104 инъекций в год, сокращает время пребывания в клини-

ке для тех пациентов, кто не может самостоятельно вводить ЛС на дому, повышает приверженность терапии [29].

- **Особенности формулы.** П/к вводимый иммуноглобулин для лечения первичных иммунодефицитов равноэффективен вводимому в/в, имеет меньше системных реакций и может быть введен самостоятельно. Вводимый п/к, он требует смены места инъекции, большей частоты назначения вследствие малого объема инъекции. Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (гНuPH20) повышает проницаемость ЛС при п/к введении, а также его дисперсию и абсорбцию, что позволяет выполнять инъекцию п/к 1 раз в месяц в одно и то же место [30]. Сочетание трастузумаба с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой (гНuPH20) позволило создать ЛС с п/к путем введения, который доказал свою клиническую эффективность, безопасность и фармакоэкономические преимущества [11, 12].
- **Время введения.** Так, введение инсулина в длительных в/в инфузиях во время оперативного вмешательства приводит к лучшему гликемическому контролю и не дает преимуществ в сравнении с п/к инъекциями в пред- и постоперационном периоде [31].
- **Показания.** ЛС будесонид вводится интраназально при аллергических ринитах, ингаляционно – при бронхиальной астме [32]. Сульфасалазин в зависимости от уровня поражения ЖКТ при воспалительных заболеваниях кишечника вводится перорально (энтериты), в клизмах (проктосигмоидиты) [33].
- **Возможность перехода с одного способа введения на другой.** Примером является применение ступенчатой терапии при лечении инфекций разных локализаций: у пациентов в тяжелом состоянии применяется парентерально путь введения антибактериальных средств, при улучшении состояния используется переход на прием ЛС per os.
- **Знания специалистов здравоохранения о возможных преимуществах путей введения.** При анализе практики применения системных антибактериальных средств у пациентов с внегоспитальными пневмониями, госпитализированных в многопрофильные стационары России, было показано, что частота перехода с парентерального пути введения на per os составила только 18% [34].
- **Человеческие ресурсы.** E.De Cock и соавт. (2016 г.) проанализировали временные затраты медицинского персонала и пациентов в рамках уже упомянутого выше международного рандомизированного двухкогортного исследования (PreHer) сравнения трастузумаба для п/к и в/в введения [35]. Было показано, что п/к введение с использованием одноразового шприца экономит в среднем 57 мин на пациента в сравнении с в/в (в зависимости от страны: 47–86 мин; $p < 0,0001$). Для в/в введения трастузумаба требуется четкий расчет ЛС на 1 кг массы тела пациентки, что может осуществить только квалифицированный медперсонал, это не требуется для п/к инъекции. В другом исследовании было показано, что при использовании ритуксимаба в терапии неходжкинских лимфом уменьшение временных затрат медицинского персонала на проведение п/к инъекций в сравнении с в/в составило от 27 до 58%, что для одного пациента за год составляет от 1,1 до 5,2 ч [36].

Обсуждение

Во второй половине XX в. в фарминдустрии появились кодексы (иначе говоря – стандарты, практики) профессиональной деятельности. Вслед за основными: GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика), GLP (Good Laboratory Practice – Надлежащая лабораторная практика), GCP (Good Clinical Practice – Надлежащая клиническая практика) появилась GPP (Good Pharmacy Practice – Надлежащая фармацевтическая практика). Ее развитие привело к появлению нового понятия: «лекарственная (или фармацевтическая) помощь». В настоящее время фармацевтическая помощь (Pharmaceutical care – PhC) трактуется как ответственное предоставление фармакотерапии с целью достижения определенных результатов, улучшающих качество жизни пациентов [37]. Основные принципы сформированы в 6 позициях: максимально до-

стижимый эффект лечения; рациональное использование ЛС; координация работы врачей, провизоров, среднего медицинского персонала, организаторов здравоохранения; акцент на работу с пациентом; привлечение пациента к процессу принятия решений; просветительская работа с пациентами о практике применения и соблюдении режима лечения. В случае наличия альтернативных возможностей терапии пациенты должны быть проинформированы о возможных вариантах выбора самого ЛС, путей введения, а также других аспектов планируемой терапии [38]. При этом необходимо понимать, что представления врача о возможных предпочтениях пациента могут не совпадать с реальностью. Так, в исследовании P.Willeke и соавт. (2011 г.) было показано, что 94% ревматологов были уверены, что их пациенты считают предпочтительным п/к путь введения анти-ФНО-препаратов, в то время как 63% пациентов предпочли бы в/в путь [39]. Без сомнения, коммуникация врача и пациента – важный фактор в выборе предпочтительного режима терапии, что в последующем будет иметь значение для приверженности пациента терапии и, в конечном счете, скажется на результате лечения. Несмотря на наличие альтернатив, которые в большей степени могли бы отвечать предпочтениям самих пациентов, в дополнение к ограниченности предоставляемой пациенту информации в системе здравоохранения существуют барьеры для более широкого применения таких технологий. Так, например, в исследовании R.Greenapple (2012 г.) касательно выбора ревматологами и организаторами здравоохранения предпочтительных ЛС для проведения биологической терапии пациентам с ревматоидным артритом, было показано, что путь введения занимает только 4-е место в градации предпочтений в выборе ЛС (см. таблицу): для ревматологов первые 3 места заняли профиль эффективности и профиль безопасности, а также собственный опыт, а у организаторов здравоохранения – эффективность, заключение договоров/возможность скидок и безопасность [40].

При этом вопросы финансирования влияют на выбор предпочтительных ЛС как на рынке Medicare, так и на рынке коммерческого страхования в США. Для анти-ФНО-препаратов врачам приходится делать выбор в пользу в/в пути введения, так как страховые компании склонны только частично оплачивать п/к введение ЛС, и это приводит к росту личных расходов пациента [25].

Предпочтения пациента в выборе режима терапии остаются интегральным фактором в выборе как самого ЛС, так и предпочтительного пути введения, что, в общем, приводит к большей приверженности пациента терапии и в конечном счете к лучшим результатам лечения.

Выводы

1. Вопросы необходимости назначения разных лекарственных форм одного ЛС это не вопросы взаимозаменяемости оригинальных и генериковых ЛС с одним международным непатентованным названием в одной лекарственной форме.
2. Решение о назначении лекарства в определенной лекарственной форме принимает лечащий врач, при возможности в обсуждении с пациентом.
3. Для хронических заболеваний, предполагающих проведение длительной/пожизненной терапии при наличии альтернативных методик лечения, предполагающих сравнимую эффективность, безопасность, а также фармакоэкономические показатели, право выбора медицинской технологии должно быть оставлено за пациентом.

Рекомендации

1. При формировании национальной политики по государственному регулированию ЛС необходимо учитывать не только позиции фармацевтического бизнеса, национального производителя, надзорных органов, но и мнение медицинского сообщества и пациентских организаций.
2. Необходимо внедрение в отечественную систему обращения лекарств не только таких кодексов, как GMP, GLP, GCP, но и PhC, именно в которой пациент является основополагающей целью.

Литература/References

1. <https://rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html>
2. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ et al. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient* 2015; 8: 145–53.
3. Постановление Правительства РФ от 28 октября 2015 г. № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». www.rlsnet.ru/Files/na/1154.pdf / *Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28 oktjabria 2015 g. № 1154 "O poriadke opredeleniia vzaimozameniaemosti lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia"*. www.rlsnet.ru/Files/na/1154.pdf [in Russian]
4. Приказ ФАС России от 28.04.2010 N 220 (ред. от 23.11.2015) "Об утверждении Порядка проведения анализа состояния конкуренции на товарном рынке". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103446/ / *Prikaz FAS Rossii ot 28.04.2010 N 220 (red. ot 23.11.2015) "Ob utverzhdenii Poriadka provedeniia analiza sostoiianiia konkurentsii na tovatom rynke"*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103446/ [in Russian]
5. Федеральный Закон №135 "О защите конкуренции" от 26.07.2006 в редакции от 04.07.2016. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61763/ / *Federal'nyi Zakon №135 «O zashchite konkurentsii» ot 26.07.2006 v redaktsii ot 04.07.2016*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61763/ [in Russian]
6. Jin J et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient preference and adherence* 2015; 9: 923–42.
7. Кукес ВГ. Клиническая фармакология. М: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / *Kukes V.G. Klinicheskaia farmakologiya*. М: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
8. Arthur J, Atkinson Jr, Darrell R. Abernethy etc. Principles of Clinical Pharmacology. Academic Press, 2006.
9. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.И. М: Издательство ОКИ, 2013. / *Osnovnye poniatiiia v otsenke meditsinskikh tekhnologii: metod. posobie*. Pod red. Kolbina AS, Zyrianova SK, Belousova D.Iu. М: Izdatel'stvo OKI, 2013. [in Russian]
10. PaPadmitriou K et al. The socio-economical impact of intravenous (IV) versus subcutaneous (SC) administration of trastuzumab: future perspectives. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7 (3): 176–80.
11. Ismael G et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncology*. 2012; 13 (9): 869–78.
12. Jackisch C et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol* 2015; 26: 320–5.
13. Lui J et al. Intravenous Versus Subcutaneous Anti-TNF-Alpha Agents for Crohn's Disease: A Comparison of Effectiveness and Safety. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21 (7): 559–66.
14. Mystakidou K et al. Oral versus intravenous ibandronic acid: a comparison for metastatic bone disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134 (12): 1303–10.
15. Pivov X, Gligorov J, Müller V et al. PreHer Study Group. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PreHer study. *Ann Oncol* 2014; 25 (10): 1979–87. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2581.htm
16. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2581.htm
17. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4539.htm
18. Shab DK, Missmer SA, Correia KF et al. Pharmacokinetics of human chorionic gonadotropin injection in obese and normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (4): 1314–21.
19. Nisbet AC. Intramuscular gluteal injections in the increasingly obese population: retrospective study. *BMJ* 2006; 332 (7542): 637–8.
20. Zaybak A, Gunes UY, Tamsel S et al. Does obesity prevent the needle from reaching muscle in intramuscular injections? *J Adv Nurs* 2007; 58 (6): 552–6.
21. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: WHO model formulary for children 2010. Based on the second model list of essential medicines for children 2009.
22. Miller A, Hancock F. Sequential therapy for significant infection: a comparison of the efficacy, safety profile and cost of intravenous cefuroxime followed by oral cefuroxime axetil versus cefotaxime. In: Abstracts of the 7th ECCMID, Vienna, Austria, 1995, 128.
23. Sylwesterzak G et al. Considering patient preferences when selecting anti-tumor necrosis factor therapeutic options. *American Health Drug Benefits* 2014; 7 (2): 71–81.
24. Lewiecki EM et al. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month open-label, prospective evaluation. *Clin Ther* 2008; 30 (4): 605–21.
25. Zhang J et al. Trends in the Use of Biologic Agents Among Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in the US Medicare Program. *Arthritis Care Res* 2013; 65 (11): 1743–51.
26. Kamimura T, Miyamoto T, Yokota N et al. High incidence and severity of injection site reactions in the first cycle compared with subsequent cycles of subcutaneous bortezomib. *Int J Hematol* 2013; 98 (6): 694–701.
27. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5): 871–3.
28. Kagan L, Turner MR, Balu-Iyer SV et al. Subcutaneous absorption of monoclonal antibodies: role of dose, site of injection, and injection volume on rituximab pharmacokinetics in rats. *Pharm Res* 2012; 29 (2): 490–9.
29. Weiss LG et al. The efficacy of once weekly compared with 2 or 3 times weekly subcutaneous epoetin-: results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2014–9.
30. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR et al; IGSC, 10% with rHuPH20 Study Group. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (4): 951–7.e11.
31. Pezzarossa A, Taddei F, Cimicchi MC et al. Perioperative management of diabetic subjects. Subcutaneous versus intravenous insulin administration during glucose-potassium infusion. *Diabetes Care* 1988; 11 (1): 52–8. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5689.htm
32. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5689.htm
33. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3026.htm
34. Рачина СА и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. фармакология и антимикроб. химиотерапия*. 2009; 11 (1): 66–78. / *Rachina SA. i dr. Analiz antibakterial'noi terapii gospiitalizirovannykh patientsov s vnebolnichnoi pneimoniei v razlichnykh regionakh RF: uroki mnogotsentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia*. *Klin. farmakologiya i antimikrob. khimioterapiia*. 2009; 11 (1): 66–78. [in Russian]
35. De Cock E et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Medicine* 2016; 5 (3): 389–97.
36. De Cock E et al. Time Savings with rituximab subcutaneous injection versus rituximab intravenous infusion: a time and motion study in eight countries. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0157957.
37. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533–43.
38. *Pharmaceutical Care – Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System is published by the Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM)*. Ed. Dr S. Keitel Page layout and cover: EDQM European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Printed on acid-free paper at the Council of Europe. 62 p.
39. Willeke P et al. Patient/rheumatologist evaluation of infusion treatment for rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2011; 70 (3): 232–4.
40. Greenapple R. Trends in Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis: Results from a Survey of Payers and Providers. *Am Health Drug Benefits* 2012; 5 (2): 83–92.

Сведения об авторах

Колбин Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; проф. каф. фармакологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Гомон Юлия Михайловна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: gomond@yandex.ru

Хохлова Светлана Викторовна – д-р. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина