

М.В. ЖУРАВЛЕВА¹, А.Ю. ЛЕБЕДЕВА^{1,2}¹ Департамент здравоохранения г. Москвы² ГКБ им. И.В. Давыдовского

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В г. МОСКВЕ

НА ПРИМЕРЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Орфанные заболевания являются жизнеугрожающими, хроническими прогрессирующими и приводящими к сокращению жизни или инвалидизации. Пациенты с редкими заболеваниями являются одной из незащищенных групп населения, что обусловлено сразу несколькими факторами: недостаточной осведомленностью практикующих врачей о таких заболеваниях, сложной и длительной диагностикой, а также несовершенством нормативно-правового регулирования в области лекарственного обеспечения орфанных заболеваний, когда определены только 24 орфанных заболевания («ПЕРЕЧЕНЬ 24»), лечение которых производится за счет средств субъектов РФ.

Несовершенство федерального законодательства в области орфанных заболеваний продемонстрировано на примере обеспечения пациентов ЛАГ-специфической терапией: только идиопатическая форма легочной гипертензии включена в федеральный «ПЕРЕЧЕНЬ 24», для пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), не входящей в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», отсутствует отлаженный механизм лекарственного обеспечения.

В статье описан успешный опыт обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями вне зависимости от включения нозологии в «ПЕРЕЧЕНЬ 24» в г. Москве за счет создания и внедрения прозрачного регламента медицинского и лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями, урегулировавшего процесс своевременного обеспечения пациентов необходимой терапией. В результате пациенты с ХТЭЛГ также имеют доступ к существующему патогенетическому лечению, которое способно продлить жизнь и повысить качество жизни таких пациентов.

Ключевые слова: орфанные (редкие) заболевания, легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, лекарственное обеспечение, ХТЭЛГ, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, иЛАГ, идиопатическая легочная гипертензия.

M.V. ZHURAVLEVA¹, A.Yu. LEBEDEVA^{1,2}¹ Moscow Health Department² Davydovsky City Clinical Hospital

ORGANIZATION OF PHARMACOLOGICAL SUPPORT OF PATIENTS WITH RARE DISEASES IN MOSCOW AS EXEMPLIFIED BY PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Orphan diseases are life-threatening, chronic, progressive and leading to a reduction in life expectancy or disability conditions. Patients with rare diseases are one of the vulnerable population groups, which is caused by several factors, such as insufficient awareness of practitioners about such diseases, complicated and lengthy diagnosis, and imperfection of legal environment in the area of pharmacological support of orphan diseases, when only 24 orphan diseases (List-24) are determined, which are treated at the expense of the RF subjects.

Imperfection of federal orphan diseases legislation is shown on the example of providing patients with PAH-specific therapy: only idiopathic form of pulmonary hypertension is included in the federal List-24, there is no well-established mechanism of pharmacological support for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) that is not included in the List-24.

The article describes the successful experience in providing patients with orphan diseases, regardless of the inclusion of nosology in List-24 in Moscow, through the creation and implementation of the transparent medical and pharmacological support regulation for patients with orthopaedic diseases, which settled the timely process of provision of patients with the necessary therapy. As a result, patients with CTEPH also have access to existing pathogenetic treatment that can prolong life and improve the quality of life of such patients.

Keywords: orphan (rare) diseases, pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, pharmacological supply, CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, iPAH, idiopathic pulmonary hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос организации и обеспечения пациентов с орфанными (редкими) заболеваниями не теряет своей актуальности с 80-х гг. прошлого века, когда впервые в США была представлена новая модель здравоохранения,

направленная на лечение орфанных заболеваний с использованием жизненно необходимых лекарственных средств [1]. Орфанными заболеваниями принято считать группу тяжелых редких заболеваний, встречающихся с определенной частотой, приводящих без лечения к смерти или инвалидизации больного. В разных странах принцип

отнесения того или иного заболевания в разряд орфанных различен. Согласно российскому законодательству распространенность орфанных заболеваний не должна составлять более 10 человек на 100 000 населения [2]. Во всем мире насчитывают от 6 000 до 8 000 различных редких заболеваний, 80% из которых обусловлены генетическими факторами [3]. Несмотря на название «редкие», общая распространенность таких заболеваний достигает от 27 до 36 млн человек по всей Европе, на территории Российской Федерации общее количество пациентов может достигать 1,5 млн человек по оценкам Медико-генетического научного центра ФАНО России (МГНЦ) [4, 5].

Орфанные пациенты являются одной из незащищенных групп населения, что обусловлено сразу несколькими факторами, такими как недостаточная осведомленность практикующих врачей о таких заболеваниях, поздняя диагностика, зачастую отсутствие патогенетического лечения и несовершенство нормативно-правового регулирования в области лекарственного обеспечения орфанных заболеваний. Вследствие этого редкие заболевания характеризуются высокой инвалидизацией, а также значительным снижением продолжительности и качества жизни пациентов, большинство из которых дети.

В нашей стране законодательное регулирование в сфере редких болезней предусмотрено Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2]. Согласно обновленным данным от 25 мая 2018 г., Перечень редких (орфанных) заболеваний, опубликованный на сайте Министерства здравоохранения РФ, в соответствии с частью 2 статьи 44 (не более 10 человек на 100 000 населения), насчитывает 226 заболеваний и нозологических групп [6]. Данный перечень включает в себя все редкие заболевания на территории России вне зависимости от наличия методов лечения и адекватной медикаментозной терапии этих болезней и может пополняться по мере выявления новых редких нозологий.

В то же время существует второй, более узкий Перечень, утвержденный Постановлением Правительства от 26.04.2012 г. №406 «О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». В данный перечень входит 24 орфанных заболевания (далее – «ПЕРЕЧЕНЬ 24») [7].

В соответствии с Федеральным законом №323-ФЗ обеспечение граждан зарегистрированными в установленном порядке на территории Российской Федерации лекарственными препаратами для лечения заболеваний, включенных в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», осуществляется за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации (часть 1, статья 16, часть 9, статья 83) [2].

В то же время пациенты с орфанными заболеваниями, не входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», имеют право на бесплатное лекарственное обеспечение только в том случае, если они являются инвалидами I группы и неработающими инвалидами II группы согласно Постановлению Правительства

РФ №890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Пациенты этой категории заболеваний обеспечиваются лекарственными препаратами из Перечня региональной льготы Территориальной программы государственных гарантий данного субъекта РФ [8, 9].

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИИ НА ПРИМЕРЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЛГ)

Предлагаем рассмотреть вопрос различий в процессе лекарственного обеспечения орфанных пациентов на примере легочной гипертензии.

Легочная гипертония (ЛГ) объединяет группу заболеваний различной этиологии, приводящих к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ЛА), перегрузке и гипертрофии правого желудочка (ПЖ) с исходом в правожелудочковую сердечную недостаточность [11]. Диагностическим критерием ЛГ является уровень среднего давления в ЛА (ДЛАСр.) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Современная классификация, предложенная на V Всемирном симпозиуме по ЛГ в 2013 г., включает 5 клинических групп, среди которых отдельно можно отметить идиопатическую легочную артериальную гипертензию (иЛАГ) и хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (ХТЭЛГ). Оба заболевания имеют схожую симптоматику, являются орфанными, однако в обеспечении пациентов лекарственными препаратами есть существенные различия [10, 11].

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (иЛАГ) наиболее часто встречается среди других форм ЛАГ (доля иЛАГ среди других форм ЛАГ составляет 46,2% [12]). По эпидемиологическим данным, распространенность иЛАГ составляет 5,9 случаев на 1 млн человек в мире, а заболеваемость – 1–2 случая на 1 млн населения в год [11, 13] (табл. 1).

Важно отметить, что иЛАГ встречается преимущественно у молодых женщин трудоспособного и репродуктивного возраста. Средний возраст пациента на момент установления диагноза составляет 31,2 года [11].

Согласно наблюдениям за больными с иЛАГ в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и анализу частоты выявления первых признаков иЛАГ и клинических симптомов при прогрессировании заболевания первым и наиболее частым проявлением болезни была одышка при выполнении физической нагрузки [14]. На начальном этапе иЛАГ может протекать и вовсе бессимптомно. В связи с этим период от дебюта заболевания до момента установления диагноза составляет около 2 лет [11].

Кроме того, иЛАГ является быстро прогрессирующим заболеванием, характеризуется тяжелой инвалидизацией и смертностью. Согласно данным медико-социального исследования за период 2013–2015 гг. Института ЕАЭС «Доступность медико-социальной помощи и лекарственно-

го обеспечения больных с редкими заболеваниями в Российской Федерации: реалии и пути решения проблем», уровень инвалидизации при иЛАГ – 72% в 2014 г. и 71,6% – в 2015-м. Среди пациентов с иЛАГ 9,9% – инвалиды I группы; 35,1% – инвалиды II группы; 20,5% – инвалиды III группы. Среди всех заболеваний из «ПЕРЕЧНЯ 24» иЛАГ находится на 8-м месте по показателю инвалидизации [15].

При отсутствии лечения происходит быстрое развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, в частности сердечной недостаточности, приводящей к смерти: медиана продолжительности жизни пациентов с ЛАГ без лечения с момента установления диагноза составляет 2,8 года [16].

Другой формой ЛГ является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Основной причиной ХТЭЛГ является окклюзия легочных сосудов организованными тромбами, что приводит к повышению давления в системе легочных артерий и перегрузке правых отделов сердца, однако на данный момент этиология и патогенез ХТЭЛГ до конца не изучены [17, 18]. Считается также, что развитию ХТЭЛГ способствует наличие предшествующей тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), наличие ТЭЛА в анамнезе отмечается у 40–50% пациентов с ХТЭЛГ. Заболеванию подвержены в равной степени мужчины и женщины трудоспособного возраста. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза, по данным Национального регистра, составляет $45,8 \pm 13,7$ года. Однако из-за сложности диагностического процесса выявляемость болезни выше у больных 40–65 лет. По данным последних регистров, заболеваемость ХТЭЛГ составляет 0,9 случаев на 1 млн человек, а распространенность – 3,2 на 1 млн человек [14, 18].

ХТЭЛГ также является прогрессирующим жизнеугрожающим заболеванием, которое характеризуется симптоматикой, схожей с таковой при иЛАГ, а также при ряде заболеваний легких или сердечно-сосудистой системы.

Неспецифические клинические симптомы могут включать одышку, повышенную утомляемость, боли в груди, пресинкопе и синкопе, сердцебиение и перебои в работе сердца, кашель и кровохарканье, отеки голени и стоп. По данным зарубежных исследований, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при ДЛАср. в диапазоне 31–40 мм рт. ст. составляет 50%; при ДЛАср. от 41 до 50 мм рт. ст. – 20%; при ДЛАср. более 50 мм рт. ст. – 5% [18]. Средняя продолжительность жизни без лечения составляет 6,8 года [19].

Несмотря на улучшение осведомленности врачей о клинических проявлениях и особенностях течения иЛАГ и ХТЭЛГ, диагноз часто устанавливается уже на поздней стадии из-за неспецифичности клинических симптомов, которые могут быть присущи многим распространенным заболеваниям. По данным национального регистра, более 50% пациентов с легочной гипертензией на момент постановки диагноза имели III или IV функциональный класс (ФК) согласно классификации Всемирной организации здоровья (ВОЗ), в т. ч. по причине поздней диагностики [13].

Необеспечение таких пациентов своевременной патогенетической терапией неизбежно ведет к стремительному ухудшению состояния больного и летальному исходу. Однако, как было обозначено выше, лечение не всех заболеваний, являющихся орфанными, обеспечивается государством.

Несмотря на то что согласно федеральному закону обе формы легочной гипертензии иЛАГ и ХТЭЛГ являются орфанными, только идиопатическая форма легочной артериальной гипертензии (иЛАГ) входит в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», а значит, пациенты с иЛАГ имеют право на получение лекарственных препаратов для лечения за счет региональных бюджетов, в то время как для пациентов с ХТЭЛГ такой возможности нет, т. к. ХТЭЛГ не входит в этот перечень.

Поскольку на сегодняшний день не существует понятного механизма лекарственного обеспечения пациентов

Таблица 1. Сравнение эпидемиологических, демографических и иных характеристик иЛАГ и ХТЭЛГ

Критерии	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (иЛАГ)	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)
Распространенность	5,9 случаев на 1 млн человек	3,2 случаев на 1 млн человек
Заболеваемость	1–2 случая на 1 млн человек	0,9 случаев на 1 млн человек
Симптомы	Одышка, застойные явления в большом круге кровообращения, повышенная утомляемость, боли в груди, пресинкопе и синкопе, сердцебиение и перебои в работе сердца, кашель и кровохарканье, отеки голени и стоп	
Средний возраст	31,2 года	$45,8 \pm 13,7$ года
Пол	Преобладают женщины	Равнозначно
Медиана продолжительности жизни без лечения с момента установления диагноза	2,8 года	6,8 года
Наличие препаратов для патогенетического лечения	Да	Да
Предоставление пациенту бесплатного лечения	Да – входит в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», Постановление Правительства от 26.04.2012 г. №406	Не входит в «ПЕРЕЧЕНЬ 24» Только инвалиды I группы, II неработающей группы, Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 №890

Таблица 2. Число пациентов, включенных в российский регистр ЛАГ и ХТЭЛГ

Диагноз	Первые данные регистра, март-2014						Актуальные данные, июль-2018		
	Всего в РФ	Мужчины	Женщины	На территории Москвы	Мужчины	Женщины	На территории Москвы	Мужчины	Женщины
иЛАГ	106	19	87	16	5	11	69	15	54
ХТЭЛГ	50	22	28	8	3	5	25	12	13

с редкими (орфанными) заболеваниями, не входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», единственным способом для пациента с ХТЭЛГ получить жизненно необходимое лечение бесплатно за счет средств регионального бюджета является наличие у пациента инвалидности [7, 8].

Такое правовое несоответствие формирует группы пациентов с разной степенью доступности патогенетической терапии, и, несмотря на сходство этих двух заболеваний, пациенты с ХТЭЛГ оказываются наименее защищенными, ведь при отсутствии лечения происходит быстрое развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, приводящей к инвалидизации и смерти.

Существующий дисбаланс в системе лекарственного обеспечения орфанных заболеваний ограничивает доступность пациентов к получению медицинской помощи на территории России, однако существуют регионы, которым удалось преодолеть этот барьер.

ОПЫТ МОСКВЫ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С начала 2012 г. на территории Российской Федерации был внедрен всероссийский национальный регистр пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), который включает пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Согласно первым опубликованным данным регистра, к 1 марта 2014 г. в него было включено 242 пациента (183 женщины и 59 мужчин), из которых у 79,3% имелась ЛАГ различной этимологии, в т. ч. у 43,8% иЛАГ (106 пациентов) и у 20,7% больных диагностирована ХТЭЛГ (50 пациентов) (табл. 2) [13].

Интересно отметить, что, согласно данным регистра, 32,2% пациентов проживают в Москве, 67,4% – в других регионах Российской Федерации [13]. Из них 20,5% приходится на иЛАГ и 10,2% – на ХТЭЛГ.

На сегодняшний день можно говорить о том, что выявляемость пациентов с ХТЭЛГ и иЛАГ на территории Москвы значительно возросла. Согласно данным Оргметодотдела ГКБ им. И.В. Давыдовского от 25.07.2018 в настоящее время выявлено 25 пациентов с ХТЭЛГ и 69 пациентов с иЛАГ. Все больные получают своевременную лекарственную терапию (табл. 2).

Возможно, такая разница в долевом соотношении выявляемости пациентов с легочной гипертензией связана в т. ч. с отсутствием или недостаточным оснащением диагностических центров в других регионах страны. Развитие таких экспертных центров на всей территории России крайне необходимо.

Существующие мировые практики внедрения ЛГ-центров убедительно доказывают свою эффективность. Например, в Великобритании, согласно последнему опубликованному отчету, внедрение ЛГ-центров позволило значительно сократить время диагностики заболевания, а также ускорить время назначения требуемой терапии и лечения [20].

В России на сегодняшний день формирование подобных центров находится на стадии развития. В некоторых субъектах РФ на функциональной основе уже созданы профильные ЛГ-центры, например, в Мурманской и Самарской областях.

В то же время в определенных регионах функционируют центры, занимающиеся диагностикой и ведением пациентов с заболеваниями, входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24» редких (орфанных). В частности, на территории Москвы с целью урегулирования процесса обеспечения орфанных пациентов был подписан Приказ ДЗ г. Москвы №139 от 21.02.2014 «О дальнейшем совершенствовании организации оказания медицинской помощи жителям г. Москвы, страдающим заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний» [21]. На основании данного Приказа пациенты с идиопатической легочной гипертензией (иЛАГ), входящей в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», на территории Москвы обеспечиваются необходимой лекарственной терапией из регионального бюджета в соответствии с четкой и понятной схемой оказания медицинской помощи орфанным больным, прописанной в данном документе.

В случае подозрения на наличие редкого заболевания у больного врач-специалист направляет его на дальнейшее обследование и консультацию к окружному и главному внештатному специалисту. После установления и подтверждения диагноза с привлечением комиссии врачей на базе диагностического центра главный специалист оформляет все необходимые документы для осуществления закупки необходимого препарата.

Обеспечение лекарственными препаратами за счет регионального бюджета осуществляется в профильных отделениях медицинских организаций, оказывающих стационарную помощь, а также в дневных стационарах, куда больной направляется для проведения планового лечения. В случае получения пациентом таблетированных и иных форм лекарственных препаратов, специализированных продуктов лечебного питания обеспечение ими допускается через аптечные учреждения (рис. 1) [21].

Преимуществом данного варианта реализации полномочий является возможность обеспечивать больных орфанными заболеваниями необходимыми лекарственными препаратами при оказании медицинской помощи как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара, лекарственные препараты закупаются централизованно из средств регионального бюджета. Таким образом, был оптимизирован процесс принятия решений, что позволило повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями, входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24».

Важно также отметить, что, помимо реестра медицинских и аптечных организаций государственной системы здравоохранения г. Москвы, состава главных внештатных специалистов, участвующих в обеспечении, проведении лечения и наблюдении за больными с редкими (орфанными) заболеваниями, в Приказе №139 также представлена номенклатура лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных с заболеваниями, включенными в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», включая иЛАГ.

Основным подходом к лечению иЛАГ является патогенетическая терапия, направленная на дилатацию стенки легочных сосудов, ведущая к их расширению и, следовательно, уменьшению нагрузки на правые камеры сердца. Для этого наиболее часто используемыми препаратами являются антагонисты рецепторов к эндотелину (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) и простаноиды, основными представителями которых являются бозентан, амбризентан, мацитентан, силденафил и ило-

прост ингаляционный. Часть их этих препаратов включена в номенклатуру лекарственных средств в соответствии с Приказом №139.

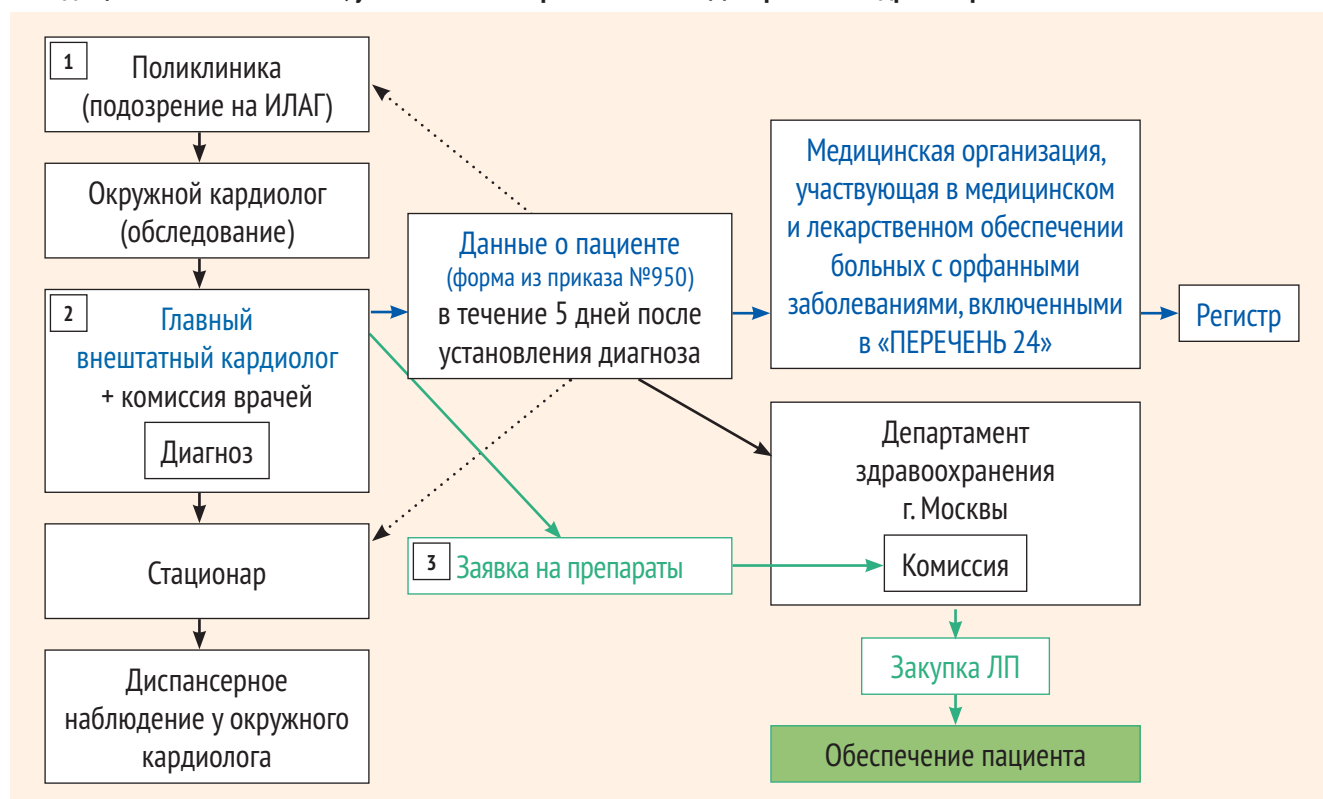
При этом алгоритм таргетной терапии ЛАГ подразумевает применение схемы последовательной комбинированной медикаментозной терапии. Это означает, что пациенты получают один, а затем второй и третий препарат из разных классов в последовательном режиме в случае неадекватного ответа на терапию [11].

Как известно, орфанные препараты дороги, а назначение двойной или тройной терапии сопровождается значительным увеличением экономического бремени лечения таких заболеваний. Более того, комбинированная терапия ЛАГ-специфических препаратов часто характеризуется клинически значимым фармакокинетическим/фармакодинамическим взаимодействием (некоторые комбинации), а также неблагоприятным профилем безопасности.

В подобной ситуации альтернативным инновационным подходом является перевод пациентов с иФДЭ-5 на риоцигуат вместо дальнейшей эскалации лечения. Риоцигуат – первый представитель новой группы препаратов для лечения ЛГ – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, обладающий принципиально иным механизмом действия по сравнению с имеющимися препаратами [22].

По результатам клинических испытаний риоцигуат эффективен у ранее не леченных пациентов и пациентов с отсутствием адекватного клинического ответа на терапию ЛАГ-специфическими препаратами, что было продемонстрировано в рандомизированном контролируемом

Рисунок 1. Регламент медицинского и лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями, входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», установленный Приказом №139 Департамента здравоохранения г. Москвы



исследовании PATENT-1 [23]. Перевод пациентов с иФДЭ-5 (например, силденафила) на риоцигуат был изучен в пилотном исследовании IIb фазы RESPITE. Терапия риоцигуатом привела к улучшению значимых функциональных, гемодинамических и биохимических показателей. Согласно результатам исследования RESPITE через 24 недели 31% пациентов достигли минимум II ФК по ВОЗ и улучшения по Д6МХ ≥ 30 м без клинического ухудшения [24].

Таким образом, для определенной части пациентов с иЛАГ может быть целесообразно назначение риоцигуата. Однако риоцигуат не входит в номенклатуру лекарственных средств по Приказу №139 ДЗ г. Москвы. Может ли пациент получить необходимую терапию в этом случае?

В Москве существует регламентированный порядок индивидуального обеспечения таких пациентов – Распоряжение Департамента здравоохранения г. Москвы №1452-р от 31.12.2015 (ред. от 26.05.2017) «Об утверждении порядка индивидуального обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными препаратами при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям): не входящих в стандарты медицинской помощи; по торговым наименованиям, а также изделиями медицинского назначения», предусматривающий проведение врачебной комиссии в случае, когда по жизненным показаниям пациент нуждается в индивидуальной терапии (рис. 2) [25].

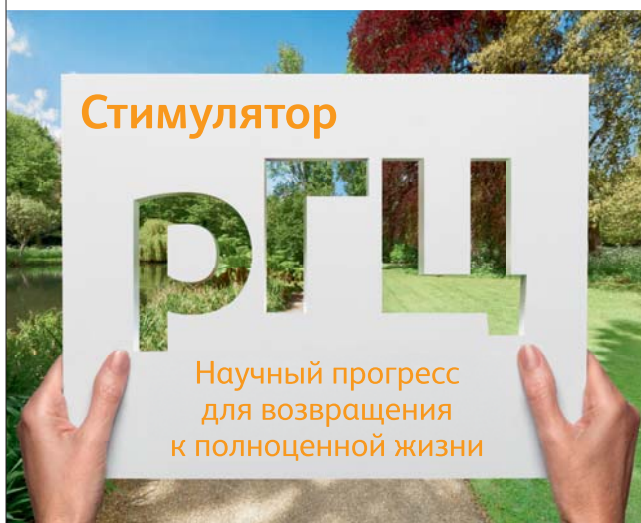
Таким образом, в случае, когда пациенту с иЛАГ (заболеванием, входящим в «ПЕРЕЧЕНЬ 24») необходим препарат, не включенный в номенклатуру Приказа №139, обеспечение осуществляется из регионального бюджета согласно Распоряжению №1452-р.

Важно отметить, что такой подход возможен не только в случае назначения препаратов, не предусмотренных номенклатурой лекарственных средств Приказа №139, но также и в случае лечения орфанных заболеваний, не вошедших в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», как, например, в случае с ХТЭЛГ.

Несмотря на то что для пациента с ХТЭЛГ хирургическое лечение (операция легочной тромбэндартерэктомии) рассматривается в качестве стандарта лечения, до половины всех больных по разным причинам признаются неоперабельными, и у <35% пациентов, которым выполняется тромбэндартерэктомия, после операции отмечается персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ [26]. Для неоперабельных пациентов и больных с постоперационными формами ХТЭЛГ консервативное медикаментозное лечение может рассматриваться как оптимальная терапевтическая опция.

По результатам исследований риоцигуат стал единственным препаратом, которому удалось продемонстрировать достоверную эффективность у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после операции в международном исследовании CHEST-1 и который имеет данное показание в США, Европе и России. Согласно результатам данного исследования препарат показал статистически значимое улучшение способности пациентов переносить физическую нагрузку по данным теста шестиминутной ходьбы, а также стабильно улучшил показатели сердечно-легочной гемодинамики,

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Адемпас®
риоцигуат

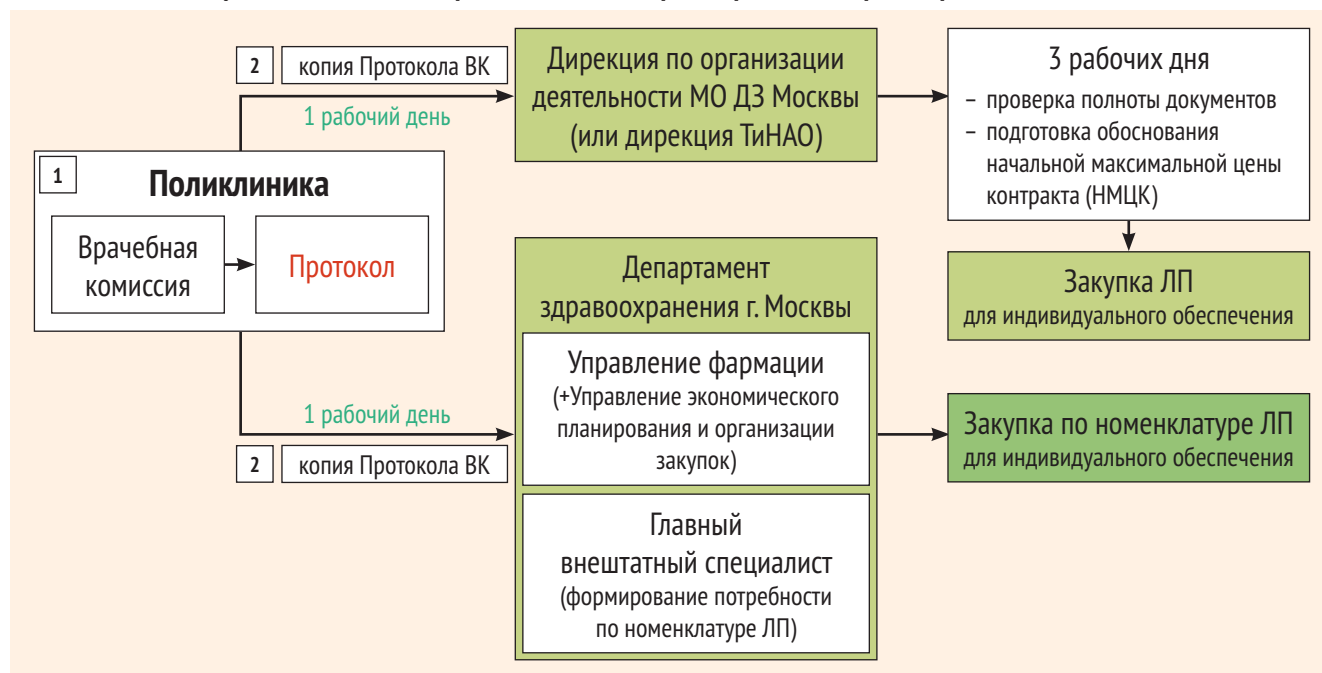
АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микроинкапсулированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ; неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как аминитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастрит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 05.10.2017. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®.
Материал для специалистов здравоохранения. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия;
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия;
РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200,
факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА
LRLJ.MKT.02.2017.0044

Рисунок 2. Регламент индивидуального обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями, не входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», установленный Распоряжением №1452-р Департамента здравоохранения г. Москвы



функциональный класс по классификации ВОЗ и связанные с заболеванием биомаркеры [27].

Таким образом, у пациента с ХТЭЛГ в г. Москве предусмотрен механизм обеспечения терапией риоцигуатом за счет средств регионального бюджета в соответствии с Распоряжением №1452-р, несмотря на то, что ХТЭЛГ не входит в «ПЕРЕЧЕНЬ 24».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На федеральном уровне существует неурегулированность вопроса между эпидемиологическими критериями отнесения к орфанным заболеваниям и практикой лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями. Ситуация с иЛАГ и ХТЭЛГ является ярким примером противоречия между формулировкой орфанного заболевания и лекарственным обеспечением только одной из форм легочной гипертензии. Несмотря на схожесть этих заболеваний, пациенты имеют разные права на лекарственную терапию.

В некоторой мере существующую проблему доступа к необходимой терапии решило бы включение лекарственных препаратов, предназначенных для лечения редких (орфанных) жизнеугрожающих заболеваний, в Перечень ЖНВЛП. Согласно данным Института ЕАЭС, на сегодняшний день в перечне ЖНВЛП присутствует немногим больше половины орфанных препаратов, что часто служит поводом для дополнительных аргументов организаторов здравоохранения против положительного решения в части бесплатного лекарственного обеспечения, особенно в стационарных условиях [15]. Так, в отношении ЛАГ-специфической терапии в Перечень ЖНВЛП входит только один препарат (МНН – бозентан), включенный в 2015 г., следо-

вательно, за прошедшие 3 года ПЖНВЛП не расширился ЛАГ-специфическими препаратами.

Включение препаратов в Перечень ЖНВЛП одновременно с государственной регистрацией максимальной отпускной цены производителя, а также обязательное снижение цен на воспроизведенные лекарственные препараты позволяет снизить нагрузку на бюджет здравоохранения. Положительные результаты государственного регулирования цен на лекарственные препараты можно рассмотреть на примере уже включенного в ПЖНВЛП бозентана. В 2017 г. за счет выхода воспроизведенного препарата бозентана произошло регулируемое снижение цены на воспроизведенный препарат. В результате, по расчетам экспертов, доля референтного лекарственного препарата бозентан в государственных закупках снизилась на 37%, что позволило сэкономить 108 млн руб. [28]. Таким образом, с учетом высвобождения финансовых средств в результате экономии при закупке воспроизведенного препарата бозентан возможно перераспределение ресурсов на другие препараты ЛАГ-специфической терапии, в т.ч. терапии ХТЭЛГ.

Отдельные субъекты РФ смогли внедрить успешный опыт разрешения этого противоречия, предоставляя право на лекарственное обеспечение как пациентам с орфанными заболеваниями, входящими в «ПЕРЕЧЕНЬ 24», так и за его пределами. Описанный в статье опыт Москвы по обеспечению пациентов с орфанными заболеваниями оптимизировал процесс принятия решений, позволил урегулировать и повысить прозрачность процесса своевременного обеспечения всех орфанных пациентов необходимой патогенетической терапией. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. Rare essential drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization*, 2016, 86(9): 746-751.
2. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» / Federal Law No. 323-FZ «On fundamental healthcare principles in the Russian Federation» of November 11, 2011 (as amended on 07.03.2018).
3. Donnart A, Viollet V, Roinet-Tournay M. Rare diseases, definitions and epidemiology. *Soins Pédiatrie, puericulture*, 2013, 274: 14-16.
4. Implementation report Health and Consumers on the Commission Communication on Rare Diseases: Europe's challenges and Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases no. Accessible through: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/2014_rarediseases_implementationreport_en.pdf
5. Гильдеева Г.Н., Картавцова Т.В. Правовое регулирование жизненного цикла орфанных препаратов. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*, 2014, 3: 38-42. / Gildeeva GN, Kartavtsova TV. Legal regulation of the orphan drug life cycle. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*, 2014, 3: 38-42.
6. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Электронный ресурс. Доступно по ссылке <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy/> / Electronic resource. Available at <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy/>.
7. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 №03 (ред. от 04.09.2012) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» / Resolution of the Government of the Russian Federation No. 403 «On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases, leading to reduced life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment» of April 26, 2012 (as amended on September 04, 2012).
8. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» / Resolution of the Government of the Russian Federation N 890 «On State Support for the Development of the Medical Industry and Improvement of Provision of the Population and Health Care Facilities with Drugs and Medical Products» of July 30, 1994 (as amended on 14.02.2002).
9. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 №1492 (ред. от 21.04.2018) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» / Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1492 «On the Program of State Guarantees of Free Medical Care to Citizens in 2018 and in the Planning Period of 2019 and 2020» of December 8, 2017 (as amended on 21.04.2018).
10. Simonneau G, Gatzoulis MA, Ian Adatia I et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll of Cardiol*, 2013, 62(Suppl): 34-41.
11. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия. МКБ 10: I27.0/ I27.8; 2016. Утвержденные Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/136/> / Clinical guidelines. Pulmonary hypertension. ICD 10: I27.0 / I27.8; 2016. Approved by the Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/136/>.
12. Badesch D, Raskob G, Elliott G et al. Pulmonary Arterial Hypertension. Baseline characteristics from the REVEAL Registry. *CHEST*, 2010, 137(2): 376-387.
13. Чазова И.Е. и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*, 2014, 9: 56-64. / Chazova IE et al. Pulmonary hypertension in Russia: the first results of the national registry. *Therapeutic archive*, 2014, 9: 56-64.
14. Легочная гипертензия. Под ред. Чазовой И.Е., Мартынюк Т.В. Практика, 2015. / Monograph «Pulmonary hypertension». Edited by Chazova IE, Martynyuk TV. Praktika, 2015.
15. Результаты медико-экономического исследования института ЕАЭС и RareDisExpert, при поддержке подкомитета по вопросам совершенствования организации здравоохранения Комитета Государственной Думы по охране здоровья, за период 2013-2015 гг. «Доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения больных с редкими заболеваниями в Российской Федерации: реалии и пути решения проблем». Доступно по ссылке <http://euras.center/Report.pdf/> / The results of the medical and economic study of the Institute of EEU and RareDisExpert, with the support of the Subcommittee on Improving Organization of Public Health of the State Duma Committee for Health Protection, for the period 2013-2015. «Accessibility of medical care and drugs for patients with rare diseases in the Russian Federation: realities and ways to solve problems». Available at <http://euras.center/Report.pdf/>.
16. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med*, 1991, 115: 343-9.
17. Pepke-Zaba J. Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art. *Eur Respir Rev*, 2010, 19: 55-8.
18. Клинические рекомендации. Хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия. МКБ 10: I27.8; 2016. Утвержденные Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/137/> / Clinical guidelines. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ICD 10: I27.8; 2016. Approved by the Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/137/>.
19. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T et al. Prognosis of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med*, 1999, 38: 543-6. Accessible via link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10435359>.
20. National Audit of Pulmonary Hypertension Great Britain, 2016-17. Accessible via link: https://files.digital.nhs.uk/pdf/h/8/national_audit_of_pulmonary_hypertension_8th_annual_report.pdf.
21. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 21.02.2014 №139 (ред. от 11.04.2017) «О дальнейшем совершенствовании организации оказания медицинской помощи жителям города Москвы, страдающим заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний» / Resolution of the Department of Health of the City of Moscow No. 139 «On further improvement of the organization of medical care to Moscow residents suffering from diseases included in the list of life-threatening and chronic progressive rare (orphanic) diseases» of February 21, 2014 (as amended on 11.04.2017).
22. Инструкция по применению лекарственного препарата Адемпас® для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002639. (от 05.10.2017) Доступно по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx?PatientPackageLeafletforAdempasforhumanuse.Registrationnumber:ЛП-002639.\(datedOctober10,2017\)Availableat:https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx](https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx?PatientPackageLeafletforAdempasforhumanuse.Registrationnumber:ЛП-002639.(datedOctober10,2017)Availableat:https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx)
23. Ghofrani H-A, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 330-40.
24. Hoepfer MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*, 2017, 50: 1602425 [https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016] + online supplementary material.
25. Распоряжение Департамента здравоохранения г. Москвы от 31.12.2015 №1452-р (ред. от 26.05.2017) «Об утверждении порядка индивидуального обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными препаратами при наличии медицинских показаний (индивидуальная переносимость, по жизненным показаниям): не входящих в стандарты медицинской помощи; по торговым наименованиям, а также изделиями медицинского назначения» / Resolution of the Moscow Department of Health No. 1452-r On the approval of the procedure for individual provision of certain categories of citizens entitled to receive government social assistance, with drugs in presence of medical indications (individual intolerance, on vital indications): not entering into medical care standards; by trade names, and with medical devices of December 31, 2015 (as amended on May 26, 2017).
26. Olsson KM et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111: 856-62.
27. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013 Jul 25, 369(4): 319-29.
28. Доступно по ссылке: <http://www.euras.center/Orphan.pdf/> / Available at <http://www.euras.center/Orphan.pdf/>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Журавлева Марина Владимировна — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, врач-клинический фармаколог ГКБ им. Давыдовского

Лебедева Анастасия Юрьевна — д.м.н., профессор, заместитель внештатного специалиста – кардиолога Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. Давыдовского