

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1497>

Оценка клинико-экономической эффективности профилактического назначения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у взрослых и детей с аллергическим ринитом с целью предотвращения развития бронхиальной астмы



В.А. Лемешко¹, С.С. Ратушняк², Ф.В. Горкавенко², Е.В. Назарова³, Н.И. Ильина³,
В.В. Омеляновский^{1, 2, 4}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

² Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Российская Федерация

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Аллергический ринит является самым распространённым хроническим аллергическим заболеванием во всём мире, а бронхиальная астма — одним из самых тяжёлых осложнений аллергического ринита. Применение сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии, по данным клинических исследований, позволяет снизить частоту развития бронхиальной астмы у детей и взрослых, однако является достаточно дорогостоящим методом лечения и не возмещается за счёт государства.

ЦЕЛЬ — оценка затратной эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей и взрослых пациентов с аллергическим ринитом и/или аллергическим риноконъюнктивитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Гипотеза исследования обоснована результатами работы Р. Devillier и соавт. (2019), согласно которой частота развития бронхиальной астмы составляла 13,7 и 17,0% в группах комбинированной сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии/симптоматической терапии и симптоматической терапии в монорежиме (отношение шансов 0,776; 95% доверительный интервал 0,622; 0,968). Моделирование результатов выполнено с использованием модели дерева решений. Перечень учтённых затрат: на сублингвальную аллергенспецифическую иммунотерапию, симптоматическую терапию; диагностику и плановые посещения врачей по причине бронхиальной астмы; амбулаторную лекарственную терапию бронхиальной астмы; госпитализации в связи с бронхиальной астмой. Горизонт моделирования составил 5 лет, включая 2 года сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии и 3 года наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Затраты на одного пациента при применении сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в комбинации с симптоматической терапией составили 166 711,93 руб., при симптоматической терапии — 101 700,35 руб. Показатель «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio) для сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в комбинации с симптоматической терапией составил 193 177,20 руб. на 1 предотвращённый случай бронхиальной астмы, для симптоматической терапии — 122 530,55 руб. Таким образом, стоимость 1 предотвращённого случая бронхиальной астмы при применении сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в комбинации с симптоматической терапией на 57,7% больше, чем при симптоматической терапии в монорежиме. По результатам инкрементального анализа, показатель стоимости «затраты-полезность» (incremental cost-utility ratio) за дополнительный год жизни с поправкой на её качество (quality adjusted life years) при проведении сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в комбинации с симптоматической терапией по сравнению с симптоматической терапией в монорежиме у детей и взрослых составил 567 365,48 руб., что меньше значения рассчитанного порога готовности платить (2 248 898,50 руб.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам сравнения стоимости 1 добавленного года жизни с поправкой на её качество с порогом готовности платить можно сделать вывод, что сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией потенциально является экономически эффективной у детей и взрослых с аллергическим ринитом.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ; затраты-эффективность; затраты-полезность; сублингвальная аллергенспецифическая терапия; бронхиальная астма; аллергический ринит

Для цитирования: Лемешко В.А., Ратушняк С.С., Горкавенко Ф.В., Назарова Е.В., Ильина Н.И., Омеляновский В.В. Оценка клинико-экономической эффективности профилактического назначения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у взрослых и детей с аллергическим ринитом с целью предотвращения развития бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 5–17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1497>

Pharmacoeconomic analysis of bronchial asthma prophylaxis in adults and children with allergic rhinitis by means of sublingual allergen-specific immunotherapy

V.A. Lemeshko¹, S.S. Ratushnik², F.V. Gorkavenko², E.V. Nazarova³, N.I. Ilina³, V.V. Omelyanovskiy^{1,2,4}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² The Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center- Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Scientific and research financial institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Allergic rhinitis is the most common chronic allergic disease worldwide, and bronchial asthma (BA) is one of the most severe complications of allergic rhinitis. Clinical studies reported that sublingual allergen-specific immunotherapy can reduce the incidence of bronchial asthma in children and adults. However, allergen-specific immunotherapy is rather expensive and is not reimbursed by the state, which transfers the cost of this therapy to patients. **AIMS:** To evaluate the cost-effectiveness of allergen-specific immunotherapy in children and adults with allergic rhinitis and/or allergic rhinoconjunctivitis

MATERIALS AND METHODS: The study hypothesized based on study results by Devillier P. et al. in 2019, to which the incidence of asthma was 13.7% and 17.0% in the sublingual allergen-specific immunotherapy + symptomatic therapy and the symptomatic therapy group, respectively (odds ratio: 0.776, 95% confidence interval [0.622; 0.968]). Pharmacoeconomic study based on decision tree model. Costs taken into account are the following: allergen-specific immunotherapy, symptomatic therapy, diagnostics, and routine follow-up visits due to bronchial asthma, outpatient bronchial asthma drug therapy, and hospitalization due to bronchial asthma. The modeling horizon was 5 years, including 2 years of allergen-specific immunotherapy therapy and 3 years of follow-up.

RESULTS: The cost per patient when using allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy was 166,711.93 rubles, whereas with symptomatic therapy was 101,700.35 rubles. The cost-effectiveness ratio for allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy was 193,177.20 rubles per 1 prevented case of asthma, whereas 122,530.55 rubles for symptomatic therapy for 1 prevented case of bronchial asthma. Thus, the cost of 1 averted bronchial asthma case when using allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy is 57.7% higher than with symptomatic therapy. The cost-benefit analysis result revealed that the incremental cost-utility ratio for an additional year of life adjusted for its quality when performing sublingual allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy compared with symptomatic therapy alone in children and adults was 567,365.48 rubles, which is less than the calculated willingness to pay threshold (RUB 2,248,898.50).

CONCLUSIONS: The comparison results of the cost of 1 added quality adjusted life years and willingness to pay threshold concluded that sublingual allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy compared to symptomatic therapy alone is potentially cost-effective in children and adults with allergic rhinitis.

Keywords: Economics, pharmaceutical; costs and cost analysis; cost-benefit analysis/methods; sublingual immunotherapy; asthma/therapy, rhinitis, allergic

For citation: Lemeshko VA, Ratushnik SS, Gorkavenko FV, Nazarova EV, Ilina NI, Omelyanovskiy VV. Pharmacoeconomic analysis of bronchial asthma prophylaxis in adults and children with allergic rhinitis by means of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):5–17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1497>

Статья поступила 12.11.2021
Received: 12.11.2021

Принята к печати 20.12.2021
Accepted: 20.12.2021

Опубликована 22.12.2021
Published: 22.12.2021

Обоснование

Аллергический ринит (АР) является самым распространённым хроническим аллергическим заболеванием во всём мире. АР характеризуется опосредованным иммуноглобулином Е (IgE) воспалением слизистой оболочки полости носа в ответ на воздействие аллергенов и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма (БА) [1]. Бремя АР связано не только с его симптомами. Установлено, что наличие АР достоверно ассоциировано с повышенным риском развития БА, которая может оказывать заметно большее влияние на состояние пациента по сравнению с АР [2, 3]. У 15–38% пациентов с АР развивается БА, 55–85% пациентов с БА отмечают симптомы АР, при этом риск развития БА повышается с увеличением тяжести АР, количества аллергенов, к которым сенсibilизирован пациент, а также у пациентов с персистирующим течением АР в сравнении с интермиттирующим [4–6]. В среднем БА развивается спустя 4 года после развития АР, при этом с возрастом промежутки времени постепенно увеличивается до 6 лет у пациентов в возрасте 41–50 лет [5].

Эффективным средством лечения АР является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), которая способна снизить выраженность симптомов АР и потребность в фармакотерапии, обладает способностью к снижению риска развития БА у взрослых и детей, а также оказывает длительный профилактический эффект [7–10]. АСИТ — основной метод патогенетического лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного пациента. АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллергенспецифической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности. Благодаря АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, стимулируется выработка регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении аллергенов. Существуют подкожный (пАСИТ) и сублингвальный (сАСИТ) методы проведения АСИТ [11]. Сравнивая между собой пАСИТ и сАСИТ, в качестве преимуществ второго варианта можно выделить большее удобство применения, от-

сутствие неприятных ощущений в момент введения, возможность амбулаторного лечения, а также более благоприятный профиль безопасности.

К настоящему времени сАСИТ не нашла широкого применения в отечественной клинической практике, что может быть связано, в частности, с высокой стоимостью лечения в сочетании с отсутствием препаратов для сАСИТ в перечнях препаратов, возмещаемых за счёт государства, что перекладывает бремя финансирования сАСИТ на плечи пациентов. Анализ литературы выявил наличие ряда отечественных клинико-экономических исследований АСИТ, однако в них либо оценивались пАСИТ [12–15], либо не учитывался профилактический эффект сАСИТ в отношении развития БА [16]. Таким образом, для обоснования более широкого внедрения сАСИТ существует потребность в проведении клинико-экономического исследования, которое позволило бы оценить экономические аспекты внедрения сАСИТ с учётом профилактического эффекта в отношении развития БА.

Цель — оценить клинико-экономическую эффективность применения сАСИТ при АР или аллергическом риноконъюнктивите в смешанной популяции детей и взрослых.

Материал и методы

Обоснование клинической модели для экономического анализа

Проведён поиск и отбор исследований по оценке клинической эффективности сАСИТ у взрослых и детей с АР по критерию «частота развития БА». Систематический поиск клинических данных проводился в четырёх базах данных: Научная электронная библиотека (eLibrary.ru), Кокрановская библиотека, Medline (PubMed) и регистр клинических исследований clinicaltrials.gov. Временной диапазон поиска не имел ограничений. Дата проведения поиска — 29.06.2020.

В ходе поиска на Medline (PubMed) использовался следующий поисковый запрос: (SLIT) OR (sublingual immunotherapy) OR (Allergen immunotherapy) OR (Allergen specific immunotherapy) OR (OIT) OR (oral immunotherapy) AND ((administration, oral[MeSH Terms]) OR (administration, sublingual[MeSH Terms])) AND ((allergic rhinoconjunctivitis) OR (allergic rhinitis) OR (Perennial rhinitis) OR (Seasonal rhinitis)).

Критериями включения являлись изучение эффективности сАСИТ в любой лекарственной форме по сравнению со стандартной фармакотерапией в смешанной популяции детей и взрослых с АР или риноконъюнктивитом. В качестве одного из критериев оценки клинической эффективности должна была быть использована оценка влияния сАСИТ на частоту развития БА. Клиническое исследование должно было быть сравнительным, при этом

тип и язык публикации не являлись критериями исключения исследований. Строгим критерием исключения являлось исходное наличие БА у всех или отдельных участников исследования. Систематический поиск проводился независимо двумя исследователями. Отбор исследований и извлечение данных также проводились двумя исследователями независимо, при этом в случае разногласий консенсус достигался путём привлечения третьего исследователя.

В результате систематического поиска были выявлены 4 публикации по результатам 4 исследований (рис. 1). Все отобранные исследования являлись ретроспективными когортными и представляли собой анализ реестров выписанных рецептов [7, 9, 10] или реестров случаев оказания медицинской помощи [8]. Работы J. Schmitt и соавт. (2015) [8] и U. Wahn и соавт. (2019) [10] не отвечали требованиям клинико-экономического анализа (КЭИ), так как в них анализ эффективности сАСИТ проводился на совокупности препаратов для проведения сАСИТ, часть из которых не зарегистрирована в Российской Федерации. Из оставшихся источников [7, 9] в основу КЭИ была положена работа P. Devillier и соавт. (2019) [9] благодаря наличию в ней данных о структуре назначений симптоматической терапии в сравниваемых группах, что позволяло провести более точные расчёты и учесть изменение структуры

назначения симптоматической терапии. Так, по результатам ретроспективного когортного исследования P. Devillier и соавт. (2019) [9], частота развития БА в течение приблизительно 5 лет в группе сАСИТ оказалась статистически значимо ниже, чем в группе симптоматической терапии — 13,7 против 17,0% (отношение шансов 0,776; 95% доверительный интервал 0,622; 0,968).

На основании результатов исследования P. Devillier и соавт. (2019) [9] в рамках КЭИ использованы методы «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». Для проведения клинико-экономического моделирования разработана модель дерева решения (рис. 2).

Клинико-экономическое моделирование

После применения одной из двух сравниваемых альтернатив, с определённой вероятностью у части пациентов произойдёт, у остальных — не произойдёт развитие БА. Каждая ветвь дерева решений, выходящая из узлов, представляет собой возможные пути течения АР у взрослых и детей после применения сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией (альтернатива 1) или только симптоматической терапии (альтернатива 2). Модель дерева решений была разработана на базе Microsoft Excel.

С каждой ветвью дерева решений ассоциированы затраты на течение АР по конкретному сценарию.



Рис. 1. Диаграмма отбора клинических исследований по оценке сравнительной эффективности и/или безопасности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии по сравнению с плацебо и/или стандартной терапией у взрослых и детей с аллергическим ринитом в отношении частоты развития бронхиальной астмы или её симптомов.

Fig. 1. Selection chart of clinical trials evaluating the comparative efficacy and/or safety of sublingual immunotherapy versus placebo and/or standard therapy in adults and children with allergic rhinitis in relation to the incidence of bronchial asthma or its symptoms.

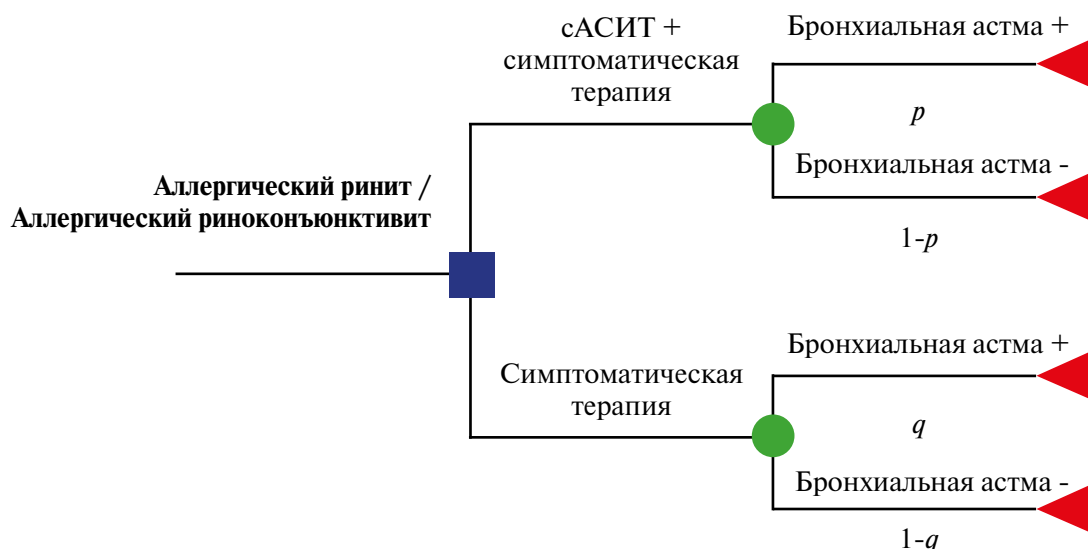


Рис. 2. Модель древа решений.

Примечание. p , q — коэффициенты, отражающие вероятность развития бронхиальной астмы в соответствующей группе. сАСИТ — сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия.

Fig. 2. Decision tree model.

Note. p , q — probability of patient getting into the symptomatic therapy group or the sublingual immunotherapy + symptomatic therapy group. сАСИТ — sublingual allergen-specific immunotherapy.

Затраты пути равны сумме затрат на терапию АР (сравниваемые альтернативы: сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией или симптоматическая терапия) и при наличии БА — затрат на оказание медицинской помощи в условиях стационара и на амбулаторном этапе с применением лекарственной терапии БА. Ожидаемые затраты на сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией и на симптоматическую терапию рассчитывались путём взвешивания стоимости каждой ветви относительно соответствующей вероятности ветви.

Для проведения клинико-экономической оценки сАСИТ были определены показатели эффективности (для анализа «затраты-эффективность») и показатели полезности (для анализа «затраты-полезность»). Показатели эффективности (5-летняя вероятность развития БА) были извлечены из ретроспективного когортного исследования P. Devillier и соавт. (2019) [9], в котором наличие БА как исхода определялось по имеющимся в базе данных записям о выписке двух и более противоастматических препаратов в течение одного года или двух лет подряд. Временной горизонт оценки эффективности в исследовании составил 5 лет (2 года применения сАСИТ и 3 года наблюдения). При этом необходимо отметить, что 2 года применения сАСИТ и 3 года наблюдения являются допущением, так как, согласно данным публикации исследования, оценка эффективности сАСИТ проводилась в течение не менее 2 лет активного лечения и до 2,92 лет (35 мес) наблюдения. Таким образом, 5-летняя вероятность развития БА на фоне сАСИТ в комбинации с сим-

птоматической терапией, по данным ретроспективного когортного исследования P. Devillier и соавт. (2019) [9], составила 13,7% (p на рис. 2), 5-летняя вероятность развития БА на фоне симптоматической терапии — 17,0% (q на рис. 2).

Показатели полезности, в частности число лет жизни с учётом её качества (англ. quality adjusted life years, QALY), были рассчитаны по следующей формуле:

$$QALY = ЧЛЖ \times кжсАСИТ,СТ \times p_{БА-} + p_{БА+} \times 2,5 \times кжсАСИТ,СТ + 2,5 \times кжсАРиБА,$$

где ЧЛЖ — число лет жизни, равное продолжительности горизонта моделирования (5 лет); $кжсАСИТ,СТ$ — качество жизни пациентов с АР на терапии сАСИТ или качество жизни пациентов с АР на симптоматической терапии; $p_{БА-}$ — вероятность отсутствия БА; $p_{БА+}$ — вероятность развития БА; 2,5 — время до начала БА равное 2,5 годам (допущение); $кжсАРиБА$ — качество жизни пациентов с АР и БА.

Значения качества жизни (utility) для пациентов с АР, получающих сАСИТ и симптоматическую терапию, были извлечены из публикации С.Д. Poole и соавт. (2014) [17], а для пациентов с АР и БА — из публикации Р.В. Sullivan и соавт. (2020) [18].

Стоимость сравниваемых альтернативных подходов к терапии АР учитывала следующие затраты: затраты на препараты для сАСИТ (группа сАСИТ); затраты на симптоматическую терапию АР и риноконъюнктивита (группа сАСИТ и группа симптоматической терапии); затраты на терапию БА, которые

включали затраты на лекарственную терапию в амбулаторных условиях, затраты на госпитализацию при обострениях БА и затраты на амбулаторные посещения в связи с БА (группа сАСИТ и группа симптоматической терапии).

В качестве сАСИТ рассматривалась вся совокупность препаратов для проведения сАСИТ с учётом их доли в структуре оборота с 2017 по 2020 г. в Российской Федерации [17]. Доля каждой группы препаратов складывалась из суммы упаковок всех препаратов группы, предназначенных для вводного курса, и числа курсов поддерживающей терапии. Курс поддерживающей терапии рассчитывался как общее число упаковок или единиц дозирования, требуемых для проведения среднего по длительности и интенсивности дозирования курса лечения за год (круглогодичный курс или предсезонно-сезонный). Расчёт стоимости сАСИТ основывался на схемах приёма препаратов для проведения сАСИТ, приведённых в их инструкциях по медицинскому применению.

Расчёт затрат на симптоматическую терапию АР выполнен на основании данных исследования Р. Devillier и соавт. (2019) [9] и результатов собственного экспертного опроса (методология экспертного опроса представлена далее). В исследовании Р. Devillier и соавт. (2019) [9] была представлена информация только о классах препаратов симптоматической терапии, принимаемых пациентами с АР. В связи с этим данные о назначаемых в отечественной практике МНН (международное непатентованное наименование лекарственных средств) и структуре их назначения были получены в ходе экспертного опроса. По данным исследования был произведён пересчёт числа рецептов на одного пациента на год для каждого класса препаратов. Полученное значение затем использовалось для корректировки частоты назначения конкретного МНН. В набор препаратов для симптоматической терапии АР по результатам экспертного опроса вошли антигистаминные средства (цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, эбастин, биластин), назальные глюкокортикостероиды (беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон), назальные противоаллергические препараты (азеластин, кромоглициевая кислота, левокабастин), комбинация глюкокортикостероида и антибиотика для офтальмологического применения (дексаметазон + тобрамицин) и глюкокортикостероиды для офтальмологического применения (дексаметазон, гидрокортизон). Расчёт стоимости суток терапии конкретным препаратом проводился с учётом средневзвешенной по количеству выпущенных

в оборот упаковок препарата стоимости упаковки препарата за первое полугодие 2020 г. или за 2019 г. при отсутствии данных по стоимости в 2020 г. по данным базы Клифар [19]. В расчётах учитывались возрастные особенности приёма препаратов — режимы дозирования для детей и взрослых (при соотношении детей и взрослых 50/50), а при наличии нескольких лекарственных форм и форм выпуска проводилось усреднение их режимов дозирования и стоимости упаковки.

При расчёте затрат на оказание медицинской помощи при БА учитывались медицинские процедуры в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению БА [20]. В расчётах затрат на оказание медицинской помощи при БА учитывались следующие виды затрат: затраты на госпитализации в круглосуточный стационар (клинико-статистическая группа (КСГ) st23.005 «Бронхиальная астма, взрослые», КСГ st23.006 «Бронхиальная астма, дети»), затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь и затраты на лекарственную терапию с учётом степени тяжести заболевания (лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая БА). При расчёте итоговой стоимости случая госпитализации применялся коэффициент 0,65, отражающий минимальный размер базовой ставки, устанавливаемый субъектами Российской Федерации относительно базовой ставки, прописанной в федеральной Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [21].

Ввиду отсутствия данных о скорости развития БА на фоне АР было сделано допущение, что в течение всего срока моделирования БА возникала постепенно и равномерно, что привело к тому, что в модели средняя продолжительность БА и сопутствующие затраты на её лечение составили 2,5 года в течение 5-летнего горизонта моделирования.

Частота госпитализаций была определена по результатам экспертного опроса отдельно для каждой степени тяжести БА, в связи с чем затраты для каждой степени тяжести БА рассчитывались отдельно.

Расчёт затрат на амбулаторные обращения по поводу БА проводился с учётом среднего норматива финансовых затрат на 1 случай обращения по поводу заболевания в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи за 2020 год¹. По результатам экспертного опроса, частота амбулаторных обращений различается в зависимости от степени тяжести заболевания, поэтому затраты на амбулаторные обращения также рассчитывались отдельно для лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой БА.

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2019 г. N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912180001>. Дата обращения: 06.11.2021.

Расчёт затрат на лекарственную терапию обострений БА, возникшей на фоне АР, включал только препараты для амбулаторного применения. В перечень препаратов для терапии обострений БА по результатам экспертного опроса вошли короткодействующие агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, фенотерол), длительнодействующие агонисты β_2 -адренорецепторов (формотерол), м-холинолитики (ипратропия бромид, аклидиния бромид, тиотропия бромид, гликопиррония бромид), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), аденозинергические средства (аминофиллин, теофиллин), ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид, флутиказон, беклометазона дипропионат, циклесонид), пероральные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), фиксированные комбинации м-холиноблокаторов и агонистов β_2 -адренорецепторов (ипратропия бромид + фенотерол, умеклидиния бромид + вилантерол, тиотропия бромид + олодатерол), фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и быстродействующих агонистов β_2 -адренорецепторов (беклометазон + сальбутамол), фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов (флутиказон + сальметерол, будесонид + формотерол, беклометазон + формотерол, флутиказон + вилантерол). Расчёт стоимости суток терапии конкретным препаратом проводился с учётом средневзвешенной по количеству выпущенных в оборот упаковок препарата стоимости упаковки препарата за первое полугодие 2020 г. или за 2019 г. при отсутствии данных по стоимости в 2020 г. по данным базы Клифар [19]. В расчётах учитывались возрастные особенности приёма препаратов — режимы дозирования для детей и взрослых (при соотношении детей и взрослых 50/50), а при наличии нескольких лекарственных форм и форм выпуска проводилось усреднение их режимов дозирования и стоимости упаковки.

Основным результатом анализа «затраты-эффективность» был расчёт стоимости одного предотвращённого случая БА — показателя «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER). Кроме того, в рамках данного исследования был проведён анализ «затраты-полезность», в частности расчёт стоимости одного дополнительного QALY — инкрементального показателя «затраты-полезность» (англ. incremental cost-utility ratio, ICUR).

С целью проверки устойчивости полученных результатов анализа «затраты-эффективность» к изменению ключевых параметров модели был проведён однофакторный анализ чувствительности, в рамках которого оценивалось влияние изменения основных параметров модели (стоимость сАСИТ, эффективность сАСИТ и симптоматической терапии, показателей качества жизни, периода времени

до развития БА на фоне АР) на показатель ICUR для сАСИТ и симптоматической терапии.

Методология экспертного опроса

Экспертный опрос проводился с целью определения ключевых параметров модели, информация о которых отсутствовала в публикациях клинических исследований. В опросе приняли участие 12 врачей аллергологов-иммунологов. В формате удалённого заполнения анкеты были опрошены 11 экспертов, и ещё 1 эксперт был опрошен устно. Группу из 11 экспертов просили самостоятельно заполнить анкету, состоящую из 2 частей и включающую 10 вопросов. В первой части экспертов просили дать ответ о перечне препаратов, применяемых для лечения АР в смешанной популяции пациентов, и вероятностях их назначения. Во второй части экспертов просили сообщить о диагностических процедурах, необходимых для установления диагноза БА; частоте госпитализаций пациента в год в зависимости от тяжести БА (отдельно для детей и взрослых); частоте амбулаторных посещений врача-пульмонолога в год в зависимости от тяжести БА (отдельно для детей и взрослых); перечне препаратов для лечения БА в зависимости от тяжести БА (для объединённой популяции детей и взрослых). В модели использовались усреднённые значения ответов экспертов. Отдельно опрошенный эксперт предоставил сведения о средней частоте обострений БА в зависимости от её тяжести (для объединённой популяции детей и взрослых) и средней длительности обострения.

Результаты

Результаты расчёта затрат на препараты для проведения сАСИТ представлены в табл. 1. В расчётах учитывалось, что, исходя из дизайна исследования P. Devillier и соавт. (2019) [9], длительность курса сАСИТ составит 2 года. В оставшиеся 3 года наблюдения пациенты будут получать только терапию в связи с АР и БА. Представленные затраты на каждый из рассмотренных МНН учитывают долю данного МНН в структуре обращения на рынке Российской Федерации.

Затраты на симптоматическую терапию АР и риноконъюнктивита учитывали перечень применяемых групп препаратов и частоту их приёма по данным P. Devillier и соавт. (2019) [9]. Перечень МНН, входящих в классы, был определён в ходе экспертного опроса. Итоговая величина затрат на 1 год и 5 лет терапии АР на 1 пациента представлены в табл. 2.

Расчёты затрат на терапию БА учитывали структуру степеней тяжести БА для детей и взрослых по результатам экспертного опроса (табл. 3).

Результаты расчёта затрат на амбулаторные посещения в связи с БА, на госпитализации по причине

Таблица 1. Результаты расчёта затрат на проведение курса сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии для одного пациента в течение 2 лет**Table 1. Sublingual immunotherapy costs for 1 patient over 2 years**

МНН	Доля МНН, %	Затраты, руб.
Аллергены трав пыльцевые	10,66	10 812,15
Аллергены бытовые	7,96	7629,70
Аллергены деревьев пыльцевые	69,87	44 883,10
Аллергоиды трав пыльцевые	3,55	3059,30
Аллергоиды бытовые	7,96	13 486,75
Усреднённая стоимость курса лечения препаратом для сАСИТ		79 871,00

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование лекарственных средств; сАСИТ — сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия.

Note. МНН — international nonproprietary name of medicines; сАСИТ — sublingual allergen-specific immunotherapy.

Таблица 2. Результаты расчёта затрат на лечение аллергического ринита на одного пациента**Table 2. Total costs of allergic rhinitis treatment per patient**

Параметр	Группа сАСИТ + симптоматическая терапия	Группа симптоматической терапии
Затраты за 1 год, руб.	5006,39	15 098,41
Затраты за 5 лет, руб.	25 031,96	75 492,04

Примечание. сАСИТ — сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия.

Note. сАСИТ — sublingual allergen-specific immunotherapy.

Таблица 3. Распределение случаев бронхиальной астмы по степени тяжести по данным экспертного опроса**Table 3. Distribution of asthma in population by severity according to expert survey**

Степень тяжести	Распространённость бронхиальной астмы, %		
	у детей	у взрослых	в смешанной популяции
Лёгкая	45	36	41
Среднетяжёлая	44	35	39
Тяжёлая	11	29	20

БА и стоимость лекарственной терапии приведены в табл. 4–6 соответственно.

За 5-летний период моделирования затраты на одного пациента при применении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией составили 166 711,93 руб., при симптоматической терапии — 101 700,35 руб. Показатель CER сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией составил 193 177,20 руб. на 1 предотвращённый случай БА, а для симптоматической терапии — 122 530,55 руб. на 1 предотвращённый случай БА. Таким образом, стоимость 1 предотвращённого случая БА при применении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией на 57,7% больше, чем при симптоматической терапии. Данный результат обоснован, так как технология сАСИТ является более эффективной и более затратной, однако невозможно сделать однозначный вывод о том, насколько экономически целесообразным является увеличение затрат в связи с её применением.

Основным результатом анализа «затраты-полезность» является показатель ICUR, который составил

567 365,48 руб. за 1 дополнительный QALY при проведении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией у детей и взрослых. Полученное значение 567 365,48 руб. за 1 дополнительный QALY меньше значения рассчитанного показателя порога готовности платить (3-кратный ВВП на душу населения) 2 248 898,50 руб. В связи с этим можно сделать вывод, что рассматриваемая технология сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией потенциально является экономически эффективной у детей и взрослых с АР.

Согласно результатам анализа чувствительности, значительное влияние на итоговые показатели CER оказывает не только стоимость сАСИТ, но и показатели её эффективности, в частности частота развития БА, которые оказывают наибольшее влияние на итоговые результаты. Так, изменение стоимости проведения сАСИТ в диапазоне от -15 до +15% вызывало изменение значения CER в пределах $\pm 8,45\%$, а изменение эффективности — в пределах от -6,87

Таблица 4. Затраты на амбулаторные обращения по поводу бронхиальной астмы**Table 4. Costs for outpatient visits for bronchial asthma**

Параметр	Тяжесть бронхиальной астмы		
	Лёгкая	Среднетяжёлая	Тяжёлая
Частота амбулаторных обращений, случаев в год на 1 человека (экспертный опрос)	0,53	1,28	2,7
Стоимость амбулаторного обращения по поводу заболевания [21], руб.	1414,4		
Затраты в течение 1 года	742,56	1803,36	3818,88
Затраты в течение 5 лет	1856,4	4508,4	9547,2

Таблица 5. Затраты на стационарное лечение бронхиальной астмы**Table 5. Costs of inpatient treatment of bronchial asthma**

Параметр	Тяжесть бронхиальной астмы		
	Лёгкая	Среднетяжёлая	Тяжёлая
Частота госпитализаций, случаев в год на 1 человека (экспертный опрос)	0,39	2,16	3,57
Стоимость законченного случая госпитализации [21], руб.	28 204,88		
Затраты в течение 1 года	10 897,34	60 896,9	100 640,14
Затраты в течение 5 лет	27 243,35	152 242,26	251 600,36

Таблица 6. Результаты расчёта средних затрат на лекарственную терапию бронхиальной астмы**Table 6. Average costs of drug therapy for bronchial asthma**

Параметры	Тяжесть бронхиальной астмы		
	Лёгкая	Среднетяжёлая	Тяжёлая
Стоимость суток терапии, руб.	55,23	107,40	89,95
Стоимость 1 года терапии, руб.	303,78	1772,15	2473,68
Стоимость 2,5 лет терапии (5-летний горизонт моделирования) с учётом распределения по степени тяжести бронхиальной астмы, руб.	308,52	1750,00	1229,11
Итого, руб.	3287,63		

до +7,2%. Влияние изменения показателя «время до развития БА» вызывало колебания значения CER для сАСИТ в диапазоне $\pm 4,65\%$. Оценка изменения значения показателя CER для симптоматической терапии, в свою очередь, показала, что значительное влияние на его значение оказывает изменение значений показателей эффективности симптоматической терапии и времени до начала БА. Так, изменение вероятности развития БА от -15 до +15% вызывало изменение значения CER в диапазоне от -13,93 до +14,82%, времени до начала БА — в диапазоне $\pm 11,29\%$.

Оценка изменения значения показателя ICUR показала, что наибольшее влияние оказывают качество жизни пациентов с АР при приёме симптоматической терапии (от -84,55 до -221,26%), качество жизни пациентов при приёме сАСИТ (от -65,59 до -121,19%), качество жизни пациентов с АР и БА (от -8,69 до +6,76%), стоимость проведения сАСИТ ($\pm 18,43\%$), эффективность сАСИТ (от -16,41

до 17,28%), эффективность симптоматической терапии (от -19,19 до +19,93%) и время до начала развития БА (от -12,57 до +18,2%).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Настоящее КЭИ является первым отечественным исследованием, в котором учтено влияние сАСИТ на вероятность развития БА, поэтому в итоговых результатах учтено влияние терапии не только на течение АР, но и профилактический эффект в отношении БА. Важно также отметить, что в настоящей работе рассматривался не отдельный препарат для проведения сАСИТ, а вся совокупность препаратов на рынке Российской Федерации.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. В частности,

ограничения связаны с данными, которые были использованы при создании модели. Так, клиническое исследование, из которого было извлечено значение показателя эффективности сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией, имеет ряд ограничений. В первую очередь, исследование Р. Devillier и соавт. (2019) [9] не является отечественным — проведено во Франции, то есть в условиях, которые отличаются от российских по спектру аллергенов, длительности и интенсивности сезона пыления, а также спектру сенсibilизации участников. Помимо этого, в публикации не представлено достаточного количества данных о составе и схемах терапии АР и БА, которые потенциально могут оказывать влияние на частоту развития и выраженность БА, в связи с чем в рамках данного КЭИ для восполнения отсутствия данных для некоторых показателей модели были использованы результаты экспертного опроса. Экспертный опрос как метод имеет свои недостатки, связанные в том числе с уровнем достоверности получаемых данных и объёмом выборки, что также может привести к смещению результатов.

Исследование Р. Devillier и соавт. (2019) [9] является ретроспективным когортным, поэтому уровень достоверности его результатов ниже в сравнении с результатами рандомизированных контролируемых испытаний. Более того, оценка частоты развития БА в работе Р. Devillier и соавт. (2019) [9] основана на суррогатном исходе — частоте выписки рецептов для лечения БА, что является менее точным способом оценки истинной частоты развития БА по сравнению с клиническим осмотром.

Период наблюдения 5 лет (2 года лечения и 3 года наблюдения) не является идеальным в рамках оценки пролонгированного профилактического эффекта. В мировой практике АСИТ проводится в течение 3–5 лет — до уменьшения интенсивности симптомов или полного их исчезновения, уменьшения потребности в симптоматической терапии и самое главное — достижения длительной ремиссии по окончании лечения, в среднем в течение 5–7 лет с целью профилактики развития более тяжёлых форм заболевания и расширения спектра сенсibilизации. Так, по результатам проспективного исследования М. Marogna и соавт. (2010) [21], в котором оценивался долгосрочный эффект сАСИТ, полученный после лечения в течение 3; 4 или 5 лет, ремиссия сохранялась в течение 7–8 лет. В исследовании принимали участие пациенты с респираторной аллергией, которые были моносенсibilизированы к пылевым клещам; длительность наблюдения составила 15 лет. Испытуемые были разделены на 4 группы: первая группа получала симптоматическую медикаментозную терапию, три другие — сАСИТ в течение 3; 4 или 5 лет. Клинический эффект (оценка симптомов и потребления

симптоматической терапии) считался сохраняющимся до тех пор, пока клинические показатели оставались на уровне ниже 50% от исходного значения, затем пациенты проходили ещё один курс лечения. У пациентов, получавших сАСИТ в течение 3 лет, клиническая польза сохранялась в течение 7 лет. У тех, кто получал иммунотерапию в течение 4 или 5 лет, клиническая польза сохранялась в течение 8 лет. Появление новой сенсibilизации в течение 15 лет наблюдалось у 100% контрольных пациентов и менее чем у 1/4 пациентов, получавших сАСИТ (21; 12 и 11% соответственно). Второй курс сАСИТ принёс пользу быстрее, чем первый. Данное исследование является самым продолжительным по периоду наблюдения.

В другом долгосрочном исследовании U. Wahn и соавт. (2019) [10] оценивалась эффективность АСИТ (сАСИТ и пАСИТ) в дополнение к симптоматической терапии по сравнению только с симптоматической терапией. Источником данных послужил ретроспективный анализ медицинской базы данных в Германии. Период наблюдения составил 6 лет по окончании лечения. В течение исследуемого периода более половины участников (64,5%), получавших АСИТ, не применяли симптоматическую терапию, в сравнении с 47,4% пациентов, которые использовали только симптоматическую терапию; 49,1% участников группы АСИТ не принимали противоастматическую терапию в сравнении с 35,1% участников контрольной группы. АСИТ позволила достичь ремиссии вплоть до 6 лет после прекращения лечения, в течение которых значительно снижалось потребление симптоматической терапии астмы и ринита, а также заметно снижался риск начала приёма новых противоастматических средств. Таким образом, опираясь на результаты данных исследований, можно предположить, что экономическая эффективность в длительной перспективе наблюдения будет значительно выше, чем показанная в данном исследовании. Установление клинико-экономической эффективности АСИТ в течение периода, превышающего 5 лет, является перспективной задачей для дальнейших клинико-экономических исследований.

При интерпретации результатов расчёта стоимости лекарственной терапии БА следует учитывать, что в расчётах учтена стоимость терапии только в период обострений БА, в то время как стоимость базисной терапии не была учтена. Отказ от учёта базисной терапии обусловлен объективными сложностями в сборе надёжных данных о реальной клинической практике. Расчёт стоимости базисной терапии без учёта снижения приверженности лечению сопряжён с рисками переоценки действительных затрат на базисную терапию БА. Текущий вариант расчётов следует рассматри-

вать как консервативный сценарий, при котором клиничко-экономическая эффективность сАСИТ занижена. Учёт корректной стоимости базисной терапии можно рассматривать как актуальную задачу при проведении последующих клиничко-экономических исследований АСИТ.

Дополнительным ограничением являлось то, что значения качества жизни, используемые для расчётов QALY, были получены не на российской популяции и не учитывали предпочтений российской популяции. При отсутствии национальных тарифов для определения качества жизни, связанного со здоровьем, использование зарубежных тарифов является одним из подходов к определению качества жизни, связанного со здоровьем. Данный подход является не самым оптимальным, так как различные популяции по-разному оценивают качество жизни, связанное со здоровьем, и использование зарубежных тарифов может приводить к смещённой оценке.

Заключение

Проведённое КЭИ позволило рассчитать экономические последствия применения сАСИТ у детей и взрослых с учётом того, что сАСИТ будет влиять не только на течение АР (в модели учитывалось постепенное снижение потребления симптоматической терапии в группе сАСИТ, что косвенно указывает на снижение выраженности симптомов АР), но и снижать риск развития БА. Таким образом, в процессе исследования была определена стоимость 1 предотвращённого случая БА при применении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией, которая оказалась на 57,7% больше, чем при симптоматической терапии. Данный результат обоснован тем, что рассматриваемая технология сАСИТ является более эффективной и более затратной. Основным результатом анализа «затраты-полезность» является показатель ICUR, который составил 567 365,48 руб. за 1 дополнительный QALY при проведении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией у детей и взрослых. Полученное значение 567 365,48 руб. за 1 дополнительный QALY значительно меньше значения рассчитанного показателя порога готовности платить, который составляет 2 248 898,50 руб. В связи с этим можно сделать вывод, что рассматриваемая технология сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией потенциально является экономически эффективной у детей и взрослых с АР в период наблюдения 5 лет. Учитывая данные зарубежных исследований по эффективности АСИТ с более длительным периодом наблюдения, чем в публикации, по которой проводилось КЭИ, можно прогнозировать большую экономическую выгоду в более долгосрочной

перспективе. Подтверждение данных прогнозов требует проведения новых клиничко-экономических исследований с оценкой более длительного периода наблюдения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. В.А. Лемешко — разработка концепции исследования, планирование исследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, выполнение расчётов, подготовка и написание текста статьи; С.С. Ратушняк, Ф.В. Горкавенко — планирование исследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, выполнение расчётов, подготовка и написание текста статьи; Е.В. Назарова — разработка концепции исследования, планирование исследования, написание текста и редактирование статьи; Н.И. Ильина, В.В. Омеляновский — разработка концепции исследования, редактирование статьи. Все авторы подтверждают ответственность своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. V.A. Lemeshko — oversaw the project, designed the study, performed systematic literature review, performed calculations, wrote the manuscript with input from all authors; S.S. Ratushnyak, F.V. Gorkavenko — designed the study, performed systematic literature review, performed calculations, wrote the manuscript with input from all authors; E.V. Nazarova — oversaw the project, designed the study, wrote the manuscript with input from all authors, edited the manuscript; N.I. Ilina, V.V. Omelyanovskiy — oversaw the project, edited the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация

- оториноларингологов, Союз педиатров России. Клинические рекомендации «Аллергический ринит». 2019. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf. Дата обращения: 06.11.2021.
2. Shaaban R., Zureik M., Soussan D., et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study // *Lancet*. 2008. Vol. 372, N 9643. P. 1049–1057. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61446-4
 3. Bousquet J., Schünemann H.J., Samolinski B., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. Vol. 130, N 5. P. 1049–1062. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053
 4. Guerra S., Sherrill D.L., Martinez F.D., Barbee R.A. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002. Vol. 109, N 3. P. 419–425. doi: 10.1067/mai.2002.121701
 5. Valero A., Pereira C., Loureiro C., et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal // *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2009. Vol. 19, N 3. P. 167–172.
 6. Lombardi C., Passalacqua G., Gargioni S., et al. The natural history of respiratory allergy: a follow-up study of 99 patients up to 10 years // *Respiratory Medicine*. 2001. Vol. 95, N 1. P. 9–12. doi: 10.1053/rmed.2000.0945
 7. Zielen S., Devillier P., Heinrich J., et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 1. P. 165–177. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13213>
 8. Schmitt J., Schwarz K., Stadler E., Wüstenberg E.G. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 136, N 6. P. 1511–1516. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.038
 9. Devillier P., Molimard M., Ansolabehere X., et al. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: a retrospective database study in France // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 7. P. 1317–1326. doi: 10.1111/all.13705
 10. Wahn U., Bachert C., Heinrich J., et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 3. P. 594–604. doi: 10.1111/all.13598
 11. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Аллергенспецифическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности // *Медицинский совет*. 2013. № 3-2. С. 10–19.
 12. Курбачева О.М. Фармакоэкономический анализ аллергенспецифической иммунотерапии // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2007. № 3. С. 8–15.
 13. Ушакова Д.В., Дрынов Г.И., Тихомирова С.В., Сластишенская И.Е. Клиническая и экономическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при атопической бронхиальной астме // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014. № 2. С. 25–29.
 14. Гушин И.С., Курбачева О.М., Павлова К.С. Экономическая целесообразность аллергенспецифической иммунотерапии // *Пульмонология*. 2005. № 5. С. 46–52. doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-5-46-52
 15. Собко Е.А., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., и др. Клиническая эффективность и фармакоэкономический анализ аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с аллергической бронхиальной астмой легкого и средне-тяжелого течения // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015. Т. 8, № 2. С. 29–37. doi: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.029-037
 16. Трифонова Т.А., Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Бобкова Е.В. Клинико-экономическая эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом // *Практическая медицина*. 2015. № 7. С. 78–83.
 17. Poole C.D., Bannister C.A., Andreasen J.N., et al. Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy // *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014. Vol. 12, N 1. P. 99. doi: 10.1186/1477-7525-12-99
 18. Sullivan P.W., Kavati A., Ghushchyan V.H., et al. Impact of allergies on health-related quality of life in patients with asthma // *Journal of Asthma*. 2020. Vol. 57, N 11. P. 1263–1272. doi: 10.1080/02770903.2019.1645168
 19. Клифар. Коммерческая база данных. Режим доступа: <http://www.cliphar.ru/>. Дата обращения: 06.11.2021.
 20. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». 2019. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. Дата обращения: 06.11.2021.
 21. Marogna M., Spadolini I., Massolo A., et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol. 126, N 5. P. 969–975. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.030

REFERENCES

1. The Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, the National Medical Association of Otorhinolaryngologists, the Union of Pediatricians of Russia. Clinical recommendations «Allergic rhinitis». 2019. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf. Accessed: 06.11.2021.
2. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *The Lancet*. 2008;372(9643):1049–1057. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61446-4
3. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049–1062. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053
4. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419–425. doi: 10.1067/mai.2002.121701
5. Valero A, Pereira C, Loureiro C, et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. *J Inv Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):167–172.
6. Lombardi C, Passalacqua G, Gargioni S, et al. The natural history of respiratory allergy: a follow-up study of 99 patients up to 10 years. *Respir Med*. 2001;95(1):9–12. doi: 10.1053/rmed.2000.0945
7. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and re-

- duces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017;73(1):165–177. doi: 10.1111/all.13213
8. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1511–1516. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.038
 9. Devillier P, Molimard M, Ansolabehere X, et al. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: a retrospective database study in France. *Allergy*. 2019;74(7):1317–1326. doi: 10.1111/all.13705
 10. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2018;74(3):594–604. doi: 10.1111/all.13598
 11. Kurbacheva O, Pavlova K, Kozulina I. Allergen-specific immunotherapy: history, methods and new options. *Medicinskii Sovet*. 2013;(3-2):10–19. (In Russ).
 12. Kurbacheva O. Pharmacoeconomical analysis of allergen-specific immunotherapy. *Problemy Standartizatsii v Zdravoohraneni*. 2007;(3):8–15. (In Russ).
 13. Ushakova D, Drinov G, Tikhomirova S, Slastushenskaya I. Clinical and economic effectiveness of allergen-specific immunotherapy in atopic bronchial asthma. *Kremlevskaia Medicina. Klinicheskii vestnik*. 2014;(2):25–29. (In Russ).
 14. Gushchin I, Kurbacheva O, Pavlova K. Economic rationality of allergen-specific immunotherapy. *Pulmonologiya*. 2005;(5):46–52. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-5-46-52
 15. Sobko E, Gordeeva N, Kraposhina A, et al. Clinical efficiency and the pharmacoeconomic analysis of allergen immunotherapy at patients with mild and moderate allergic bronchial asthma. *Farmakoekonomika*. 2015;8(2):29–37. (In Russ). doi: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.029-037
 16. Trifonova T, Popova L, Alemanova G, Bobkova E. Clinical and economic efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Prakticheskaya Medicina*. 2015;92(7):78–83. (In Russ).
 17. Poole CD, Bannister CA, Andreasen JN, et al. Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):99. doi: 10.1186/1477-7525-12-99
 18. Sullivan PW, Kavati A, Ghushchyan VH, et al. Impact of allergies on health-related quality of life in patients with asthma. *J Asthma*. 2019;57(11):1263–1272. doi: 10.1080/02770903.2019.1645168
 19. Klifar. Commercial database. (In Russ). Available from: <http://www.cliphar.ru/>. Accessed: 06.11.2021.
 20. Russian Respiratory Society. Clinical recommendations “Bronchial asthma”. 2019. (In Russ). Available from: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. Accessed: 06.11.2021.
 21. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):969–975. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.030

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Горкавенко Филипп Васильевич;

адрес: Россия, 109028, Москва, Хохловский пер., вл. 10, стр. 5;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>;

eLibrary SPIN: 4274-4456; e-mail: fill-gor@yandex.ru

Соавторы:

Лемешко Валерия Александровна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-6940>;

eLibrary SPIN: 6391-6847;

e-mail: lera.lemeschko@yandex.ru

Ратушняк Светлана Сергеевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7967-5112>;

eLibrary SPIN: 7419-7690; e-mail: svetlanarshk@gmail.com

Назарова Евгения Валерьевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;

eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

Наталья Ивановна Ильина, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;

eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Омельяновский Виталий Владимирович,

д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>;

eLibrary SPIN: 1776-4270; e-mail: vvo@rosmedex.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Filipp V. Gorkavenko; address: Khohlovsky lane 10, bldg. 5, Moscow 109028, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>;

eLibrary SPIN: 4274-4456;

e-mail: fill-gor@yandex.ru

Co-authors:

Valeriya A. Lemeshko;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-6940>;

eLibrary SPIN: 6391-6847;

e-mail: lera.lemeschko@yandex.ru

Svetlana S. Ratushnyak;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7967-5112>;

eLibrary SPIN: 7419-7690; e-mail: svetlanarshk@gmail.com

Evgeniya V. Nazarova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;

eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

Natalia I. Ilina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;

eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Vitaly V. Omelyanovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>;

eLibrary SPIN: 1776-4270;

e-mail: vvo@rosmedex.ru