

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



КОВАЛЁВА ЕВА АЛЕКСАНДРОВНА

**РАЗРАБОТКА НАУЧНО ОБОСНОВАННЫХ ПОДХОДОВ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ
С ОЖИРЕНИЕМ**

3.4.3. Организация фармацевтического дела

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
доктор фармацевтических наук, профессор
Немятых Оксана Дмитриевна

Санкт-Петербург, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы).....	11
1.1. Нормативно-правовое регулирование оказания медицинской помощи педиатрическим пациентам.....	11
1.2. Правовые, медицинские и организационно-фармацевтические аспекты нерегламентированного применения лекарственных препаратов у детей	16
1.3. Концептуальные подходы к комплексной оценке применения лекарственных препаратов в педиатрии	22
1.4. Анализ заболеваемости в педиатрии по классам болезней.....	30
1.5. Детское ожирение как модель для оптимизации лекарственного обеспечения в контексте рационального применения лекарственных средств	35
Выводы по главе 1	44
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
Выводы по главе 2	60
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЫНКА И ОЦЕНКА РИСКОВ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	61
3.1. Маркетинговая характеристика рынка препаратов для педиатрии	61
3.2. Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по способу/пути введения и применения	64
3.3. Коэффициентный анализ матрицы лекарственных препаратов для детей	65
3.4. Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по наличию в перечнях..	67
3.5. Структуризация ассортимента препаратов по особенностям применения в педиатрии	69
3.6. Анализ рисков в сфере обращения лекарственных препаратов для детей	73
3.7. Структурный анализ сегмента лекарственных препаратов для лечения ожирения у детей	81
Выводы по главе 3	84
ГЛАВА 4. СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ И МЕТААНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДА И СЕМАГЛУТИДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ	87
4.1. Систематический анализ эффективности и безопасности применения лираглутида и семаглутида в педиатрической популяции	87
4.2. Количественный анализ исходов терапии в условиях применения агонистов ГПП-1 у детей с исследуемой патологией.....	97

4.3. Фармакоэкономическая оценка применения семаглутида и лираглутида в педиатрической практике при ожирении	105
Выводы по главе 4	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	118
Приложение А. Структура заболеваемости в педиатрии	118
Приложение Б. Структуризация ограничений лекарственных средств по особенностям применения в педиатрической практике	122
Приложение В. Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по лекарственным формам.....	123
Приложение Г. Характеристика исследований, включенных в метаанализ	125
Приложение Д. Характеристика пациентов на момент включения в исследования	126
Приложение Е. Характеристика протоколов интервенции во включенных в систематический обзор исследованиях	127
Приложение Ж. Характеристика исследований, включенных в метаанализ	129
Приложение З. Акты об использовании, апробации,.....	137
внедрении результатов исследования	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Современный уровень развития педиатрии предполагает выбор рациональной и всесторонне обоснованной в отношении ребенка медицинской технологии в соответствии с принципами доказательной медицины, что в полной мере соответствует приоритетам Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2030 года [68], Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года [57] и составляет основу современной парадигмы разработки фармацевтических препаратов для детей. Однако, несмотря на стремительное развитие медицины и фармации, вопросы детской фармакологии в части проведения клинических исследований, правовых и этических аспектов формирования доказательной базы применения лекарственных препаратов в педиатрии, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ксенобиотиков у детей до сегодняшнего дня остаются открытыми.

Медицинские потребности педиатрических пациентов с ожирением сегодня формируют отдельный рыночный сегмент, ориентированный на производство лекарственных препаратов, удовлетворяющих дополнительным требованиям в части простоты применения, низкой вероятности потенциальной травматичности при использовании, а также способности обеспечить возрастное дозирование лекарственного препарата и комплаентность больного.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в Европейском регионе 25% детей в возрасте 6-9 лет имеют избыточный вес. При этом каждый десятый ребенок страдает ожирением [215]. Глобальный анализ распространенности патологии в педиатрической популяции свидетельствует о росте показателя на 98% на протяжении последних 30 лет [170]. При этом среди детского населения доля пациентов с избыточной массой тела составляет 67%. В Российской Федерации частота ожирения и избыточной массы тела у детей и подростков составляет 25,3% [17]. В связи с этим, актуальность круга вопросов, связанных с оценкой стратегий фармакотерапии ожирения, определяющих результативность медицинских технологий и обосновывающих их социально-экономическую эффективность в педиатрической популяции, представляет научную и практическую значимость.

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день вопросы научного обоснования подходов к оптимизации лекарственного обеспечения детей с соблюдением этических и деонтологических принципов педиатрической фармакологии нашли отражение в трудах Баранова А. А., Таточенко В. К., Намазовой Л. С., Самсыгиной Г. А., Сайткулова К. И., Глембоцкой Г. Т., Кривошеева С. А., Денисовой Т. В., Зверевой Л. А., Бахарева А. В., Григорьева К. И., Выхристюк О. Ф., Егоровой С. Н., Абдуллиной Ю. А., Кондакова С. Э., Гордеева В. В., Белецкого С. О., Хаятова А. Р., Ихалайнен Е. С., Карнышевой Н. Г., Стадниковой Л. А., Лямзиной Д. С.,

Медведевой Д. М., Наркевича И. А., Немытых О. Д., Михайловой О. А., Дроздова В. Н., Лазаревой Н. Б., Ших Е. В., Ладутько Ю. М., Тернинко Т. М., Загалова Д. Э., Басакиной И. И., Сиукаевой Д. Д., Овод А. И., Кузнецовой Е. Ю., Соляниной В. А., Зайцевой Л. Ю., Тимченко В. Н., Масловой Н. А., Тельновой Е. А., Плесовских А. В., Загоруйченко А. А., Хановой Н. И., Пятигорской Н. В., Гарифуллиной Г. Х., Акберова О. З. и Емельянова Д. В. [4, 11, 16, 22, 23, 29, 39, 41, 42, 45, 47, 62, 65, 78, 79].

Проблеме off-label назначений в педиатрии посвящены исследования Григорьева К. И., Выхристюк О. Ф., Радаевой К. С., Мишиновой С. А., Титовой А. Р., Асечкой И. Л., Зырянова С. К. и Поливанова В. А. [16, 54, 66]. В публикациях Дударенковой М. Р., Солониной А. В., Евстифеевой Г. Ю., Горбуновой Е. С., Нигматуллиной Ю. У., Наркевича И. А., Немытых О. Д., Медведевой Д. М., Смаховой И. Е., Ладутько Ю. М., Стрелкова С. В., Кулдыркаевой Е. В., Шумлянкой В. Е., Сиукаевой Д. Д., Тарабукиной С. М. и Абрамовой Я. И. отмечается необходимость развития аптечного изготовления, прежде всего ориентированного на новорождённых и детей с орфанными заболеваниями [19–21, 43, 44, 64].

Вопросы эффективности медицинских технологий у детей с ожирением рассматриваются в исследованиях Болотовой Н. В., Райгородского Ю. М., Посоховой Н. В., Васюковой О. В., Огорокова П. Л., Безлепкиной О. Б., Гирш Я. В., Верховых Е. В., Ковтун О. П., Чэнь Л., Сунь Л., Устюжаниной М. А., Комиссаровой М. Ю., Прокопьевой Н. Э. и Петерковой В. А. [6–8, 10, 34, 35, 48].

Таким образом, вопросы оптимизации лекарственного обеспечения детей, а также оценки эффективности отдельных медицинских технологий в рамках лечения педиатрических пациентов с ожирением на сегодняшний день всесторонне изучены. Однако исследований, посвященных разработке модели, базирующейся на системном подходе к оценке стратегий фармакотерапии детей с избыточной массой тела до настоящего времени, не проводилось, что и послужило основанием к выполнению исследования, а также формулированию целей и задач.

Целью данной диссертационной работы было разработать научно обоснованные подходы к совершенствованию лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Проанализировать российские и зарубежные данные о современном состоянии проблемы рациональной фармакотерапии в педиатрической практике.
2. Провести компаративный анализ динамики и структуры заболеваемости детского населения Российской Федерации.
3. Осуществить многовекторный анализ структуры и динамики национального фармацевтического рынка в сегменте лекарственных препаратов, разрешенных к применению

у детей. Оценить сбалансированность рыночного предложения с реальными потребностями системы здравоохранения.

4. Идентифицировать приоритетные рыночные позиции для российской фармацевтической индустрии в преломлении к лекарственному обеспечению педиатрических пациентов с ожирением.
5. Провести систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в условиях лечения ожирения у детей и подростков.
6. Провести фармакоэкономический анализ применения лираглутида и семаглутида у детей и подростков с ожирением.
7. Разработать концептуальные подходы к совершенствованию лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением на основе интеграции результатов проведенного анализа.

Научная новизна исследования. Проведенное исследование впервые позволило научно обосновать необходимость совершенствования управленческих решений в области лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением, а именно:

- впервые на основе критической оценки регуляторных механизмов, ретроспективного анализа данных Государственного реестра лекарственных средств и многокритериального исследования заболеваемости детского населения Российской Федерации выявлены и охарактеризованы структурно-динамические закономерности развития национального фармацевтического рынка в сегменте препаратов для детей;
- впервые научно обоснованы и количественно верифицированы приоритетные направления развития российской фармацевтической индустрии в педиатрическом сегменте;
- впервые на эмпирическом материале выявлена зависимость между числом клинических исследований в педиатрической популяции, уровнем назначений «вне инструкции» и судебной практикой;
- впервые проведена фармакоэкономическая оценка применения лираглутида и семаглутида для лечения ожирения у детей и подростков;
- впервые представлена оценка сбалансированности рыночного предложения и реальных потребностей системы здравоохранения и определены механизмы совершенствования лекарственного обеспечения детей с ожирением.

Научная новизна подтверждена Свидетельством Федеральной службы по интеллектуальной собственности о государственной регистрации базы данных от 08.07.2026 г. №2026622856 «Реестр лекарственных препаратов для педиатрии».

Работа выполнена в рамках реализации положений Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2024 г. № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года»; Указа Президента Российской Федерации от 8 декабря 2025 г. № 896 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2030 года»; распоряжения Правительства Российской Федерации от 30 марта 2024 г. № 753-р «Об утверждении плана мероприятий по реализации Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года» [57, 67, 68].

Теоретическая значимость исследования заключается в развитии системного анализа лекарственного обеспечения педиатрических пациентов, базирующегося на анализе структуры заболеваемости, численности населения в границах отдельных возрастных периодов, индикаторов фармацевтического рынка в рамках целевых сегментов, а также оценке приоритетной позиции с учетом сформированной доказательной базы применения в педиатрии.

По результатам исследования разработаны методические рекомендации, способствующие совершенствованию системы лекарственного обеспечения детей с ожирением: «Правовые и организационно-фармацевтические проблемы применения лекарственных препаратов в педиатрической практике»; «Анализ рынка и оценка рисков обращения лекарственных препаратов для педиатрии в рамках национальной системы здравоохранения»; «Систематическая и метааналитическая оценка эффективности и безопасности применения лираглутида и семаглутида у детей и подростков с ожирением».

Практическая значимость результатов исследования заключается во внедрении в практику органов государственной власти, системы здравоохранения и деятельность некоммерческих организаций: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (акт внедрения от 20.07.2026г), Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (акт внедрения от 07.07.2026г), ООО «Герофарм» (акт внедрения от 24.06.2026г), Некоммерческого партнерства «Союз фармацевтических и биомедицинских кластеров» (акт внедрения от 11.08.2026г), СРО «Ассоциация независимых аптек» (акт внедрения от 31.08.2026г). Кроме того, материалы диссертационного исследования используются в образовательной деятельности Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (акт внедрения от 01.06.2026г).

Методология, объекты и методы исследования. Методологической основой исследования послужили труды ведущих ученых в области управления и экономики фармации, фармацевтического маркетинга, фармакотерапии ожирения у детей, а также законодательные и нормативные правовые акты в области лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, стандарты проведения клинико-экономического анализа.

Материалами исследования служили:

- государственный реестр лекарственных средств, инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов;
- реестр разрешений на проведение клинических исследований в Российской Федерации; зарубежные реестры клинических исследований ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trial Register, EU Clinical Trials Information System, Chinese Clinical Trial Register, UK Clinical Study Register;
- аналитическая база данных DSM Group, портал Единой информационной системы в сфере закупок;
- справочно-правовые системы «Консультант плюс» и «Гарант»;
- базы данных PubMed, eLibrary;
- международные и российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и взрослых.

Объектом исследования является система лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением в Российской Федерации.

Предмет исследования – научно обоснованные подходы к совершенствованию лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением.

Для решения обозначенных задач использованы методы систематического обзора и метаанализа, закрепленные в международном стандарте PRISMA-2020, метод «затраты-эффективность», закрепленный в Отраслевом стандарте «Клинико-экономические исследования. Общие положения» № 163 от 27.05.2002 г., а также в руководстве международного общества фармакоэкономических исследований ISPOR. Помимо этого, задействованы методы контент-анализа, группировки, ранжирования и систематизации. Графический анализ использован для визуализации данных. Обработка информации и результатов выполнена с помощью MS Excel 2021.

Положения, выносимые на защиту. На защиту выносятся следующие положения и результаты исследования, характеризующиеся научной новизной:

- структурно-динамическая модель оценки лекарственного обеспечения педиатрических пациентов, базирующаяся на интеграции анализа нормативно-правового регулирования, заболеваемости детского населения и маркетингового анализа фармацевтического рынка в сегменте лекарственных препаратов для детей;
- методические подходы к идентификации приоритетных рыночных ниш для фармацевтической промышленности в сегменте лекарственных препаратов для педиатрии, основанные на анализе структуры заболеваемости и параметрах национальной ассортиментной матрицы;

- результаты систематического обзора и метаанализа эффективности и безопасности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 для лечения ожирения у детей;
- результаты фармакоэкономической оценки применения лираглутида и семаглутида при лечении ожирения в педиатрии;
- модель оптимизации лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением, базирующаяся на анализе клинико-эпидемиологических факторов, рыночных индикаторов, доступности ЛП и уровня реализованного спроса с последовательным применением систематической оценки и метаанализа клинической эффективности и безопасности, а также фармакоэкономического анализа.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.

Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по направлению «Совершенствование лекарственного обеспечения в системе общественного здравоохранения» (регистрационный номер 126052221092-0).

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством объектов исследования и использованием общенаучных, математических и фармакоэкономических методов.

Результаты исследования были представлены на III Международной научно-практической конференции «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования» (Астана, 2023 г.), IV Международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Ташкент, 2023 г.), XIV, XV, XVI Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая Фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2024, 2025, 2026 г.), II-ой городской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование организации консультативно-диагностической помощи взрослому населению на современном этапе развития регионального здравоохранения» (Санкт-Петербург, 2024 г.), XI Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2024 г.), II Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы общества, экономики и социального сектора в условиях трансформационных процессов» (Краснодар, 2024 г.), X итоговой и I межрегиональной научно-практической конференции научного общества молодых ученых, инноваторов и студентов (НОМИУС) (Барнаул, 2025г.), XIII Петербургском международном форуме здоровья (Санкт-Петербург, 2025 г.), XV ежегодной межвузовской научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации» - Ильинские чтения (Санкт-Петербург, 2025 г.), IV Научно-практической онлайн-конференции «Современные

проблемы фармации» (Самара, 2025 г.), V Международной научно-практической конференции молодых учёных «Фармация. Вызов Времени» (Москва, 2025 г.), 4-й городской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование организации консультативно-диагностической помощи взрослому населению на современном этапе развития регионального здравоохранения» (Санкт-Петербург, 2026 г.), Международном форуме «Неделя фармации» (Москва, 2026 г.), IV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные достижения фармацевтических наук» (Рязань, 2026 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация выполнена по специальности 3.4.3 – Организация фармацевтического дела и соответствует паспорту специальности, а именно области исследования, указанной в пунктах: 2. Изучение особенностей организации лекарственного обеспечения населения в условиях ОМС и рынка. Научное обоснование направлений совершенствования социально-экономических механизмов лекарственного обеспечения населения в условиях страховой медицины; 3. Разработка проблем фармакоэкономики, совершенствование информационного обеспечения принятия обоснованных решений о применении технологий здравоохранения; 9. Маркетинговые исследования рынка лекарственных препаратов, парфюмерно-косметических средств, БАД, фармацевтических субстанций, медицинских изделий и иных товаров аптечного ассортимента.

Личное участие автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, научном обосновании и обобщении полученных результатов. Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработан алгоритм проведения исследования, выбраны основные методы, проведены обработка и анализ результатов. Вклад автора реализован непосредственным участием в обсуждении результатов на научных форумах различного уровня, а также отражен в публикациях.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных и методических работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 3 статьи в изданиях, включенных в международную базу Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, списка сокращений, списка литературы, включающего 224 источника, в том числе 145 на иностранных языках, 8 приложений. Диссертация содержит 17 таблиц, 23 рисунка, изложена на 166 страницах компьютерного текста.

ГЛАВА 1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы)

Несмотря на стремительное развитие медицины и фармации, вопросы детской фармакологии в части проведения клинических исследований, правовых и этических аспектов формирования доказательной базы применения лекарственных препаратов (ЛП) в педиатрии, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ксенобиотиков у детей до сегодняшнего дня остаются открытыми.

Стоит отметить, что возможности для фармакотерапии в педиатрии лимитированы как ассортиментом ЛП, репрезентованных на фармацевтическом рынке, так и необходимостью соблюдения этико-деонтологических принципов педиатрической фармакологии, учитывающей наряду с профилями эффективности и безопасности ЛП, удобство применения у детей и точность дозирования в соответствии с возрастным периодом пациента.

Настоящая глава раскрывает современные принципы рациональной фармакотерапии в педиатрической практике, включая анализ нормативно-правового регулирования, структуры детской заболеваемости, правовые и организационные аспекты off-label применения ЛП, современные методологические подходы к оценке фармакотерапии у детей, а также обозначает нарастающую проблему ожирения в педиатрии. В главе последовательно рассмотрены мировые тенденции заболеваемости детского населения, национальные особенности ведения пациентов с избыточной массой тела, современные подходы к диетотерапии и фармакологической коррекции ожирения, включая анализ эффективности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

1.1. Нормативно-правовое регулирование оказания медицинской помощи педиатрическим пациентам

В Российской Федерации поддержка детства и материнства отнесена к числу стратегических национальных приоритетов. Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2024 г. № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» в качестве одной из ключевых целей определено сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей, поддержка семьи, что предполагает реализацию комплекса мер, включающих как совершенствование системы здравоохранения, так и создание эффективной стратегии социальной защиты семей с детьми.

Система нормативно-правового регулирования в указанной сфере имеет сложную, многоуровневую структуру, включающую федеральное и региональное законодательство, а также подзаконные акты, конкретизирующие механизмы предоставления мер поддержки [67].

Основополагающим актом в сфере государственной поддержки семей, имеющих детей, является Федеральный закон от 19 мая 1995 г. № 81-ФЗ «О государственных пособиях гражданам, имеющим детей» [73]. Указанный закон устанавливает единую систему государственных пособий, выплата которых осуществляется вне зависимости от категории семьи, ее социального статуса и материального положения родителей, что подчеркивает универсальный характер базовых мер поддержки. Важным федеральным актом является также Федеральный закон от 28 декабря 2017 г. № 418-ФЗ «О ежемесячных выплатах семьям, имеющим детей» [77]. Данный закон вводит дополнительную меру поддержки семей в связи с рождением (усыновлением) первого ребенка.

С 1 января 2023 г. вступил в силу Федеральный закон от 21 ноября 2022 г. № 455-ФЗ, которым введено единое ежемесячное пособие в связи с рождением и воспитанием ребенка на детей до достижения возраста 17 лет, а также для беременных женщин [75].

Субъекты Российской Федерации обладают собственными полномочиями по установлению дополнительных мер социальной поддержки семей с детьми за счет средств региональных бюджетов. Например, в Санкт-Петербурге наиболее системно указанные меры кодифицированы в Законе Санкт-Петербурга от 9 ноября 2011 г. № 728-132 «Социальный кодекс Санкт-Петербурга» [27]. Помимо него, правовую основу региональной поддержки составляют Закон Санкт-Петербурга от 30 ноября 2011 г. № 810-151 «О материнском (семейном) капитале в Санкт-Петербурге» [26] и Закон Санкт-Петербурга от 9 ноября 2011 г. № 710-136 «О предоставлении земельных участков для индивидуального жилищного строительства или ведения садоводства для собственных нужд и дополнительной меры социальной поддержки гражданам, имеющим трех и более детей» [25]. Также в Санкт-Петербурге внедрены специализированные формы помощи - Социальная услуга «социальная няня» предоставляется с 1 января 2020 г. женщинам, воспитывающим двух и более детей в возрасте до 1,5 лет, родившихся одновременно и Государственная социальная помощь на основании социального контракта (глава 33-2 Социального кодекса Санкт-Петербурга), целью которой является выход малоимущих семей (со среднедушевым доходом ниже величины прожиточного минимума) на более высокий уровень жизни [27].

Таким образом, нормативно-правовое регулирование социальной поддержки семей с детьми в Российской Федерации представляет собой многоуровневую систему, сочетающую универсальные федеральные пособия, адресные региональные меры и специализированные формы помощи.

Указанные меры социальной поддержки базируются на фундаментальных правовых актах, закрепляющих приоритетную защиту прав детей как наиболее уязвимой категории населения. К их числу относятся Конвенция ООН о правах ребенка [36], Конституция Российской Федерации, а также федеральные законы — в частности, Федеральный закон "Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации" от 24.07.1998 №124 [76] и Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 №61 [71].

Закрепленный в этих документах принцип приоритетной охраны здоровья детей определяет первоочередность вопросов совершенствования лекарственного обеспечения (ЛО) педиатрических пациентов.

В свете данных рассуждений показательным является принятие ВОЗ первого в истории Типового формуляра для детей (WHO Model Formulary for Children) [212], задавшего глобальные стандарты педиатрической фармакотерапии. Документ включает рекомендации по применению более 240 основных ЛП для лечения заболеваний у детей в возрасте от 0 до 12 лет с указанием показаний к применению, дозировок, побочных эффектов (ПЭ) и противопоказаний. Формуляр впервые предоставил врачам унифицированный источник информации о фармакотерапии, восполнив отсутствие единого межнационального руководства [213].

Значимым этапом в развитии педиатрической формулярной системы стало создание Британского национального формуляра для детей (British National Formulary for Children, BNF), на базе Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья (Royal College of Paediatrics and Child Health) [150]. Данный формуляр явился результатом многолетнего сотрудничества между командой, разрабатывающей Британский национальный формуляр, и коллективом, подготовившим справочник «Лекарственные средства для детей» (Medicines for Children). Необходимость создания специализированного педиатрического формуляра была обусловлена повсеместным использованием off-label ЛП в педиатрии, особенно в неонатологии, где, по оценкам исследователей, до 93% новорожденных получают по крайней мере один препарат вне зарегистрированных показаний [112].

Стоит отметить, что в 2008 году издан Голландский педиатрический формуляр (Dutch Paediatric Formulary, DPF), содержащий рекомендации по дозированию всех ЛП — как разрешенных, так и off-label — имеющих отношение к педиатрическому населению в Нидерландах [203]. В настоящее время на основе базы данных Голландского педиатрического формуляра созданы немецкий, австрийский и норвежский эквиваленты. Несмотря на то, что разрешения на использование педиатрических препаратов в отдельных странах в некоторой степени различаются, рекомендации по дозировкам, основанные на тщательных обзорах опубликованных международных исследований, принимаются всеми государствами [204]. При этом обращает на себя внимание тот факт, что в США нет национального педиатрического

формуляра. Схемы дозирования ЛП для детей и стандарты лечения регулируются профессиональными справочниками, такими как Pediatric Care Online Drug Lookup Американской академии педиатрии (The American Academy of Pediatrics, AAP) и Lexicomp Pediatric and Neonatal Dosage Handbook [194].

В ряде стран СНГ также реализуется формулярная система; так, Казахстанский национальный лекарственный формуляр содержит 6852 наименования, из которых 25 относятся к детским [53]. Лекарственный формуляр стационара включает 381 наименование, при этом преобладают таблетированные формы (24,16%) и растворы для инъекций (22,14%). Установлено, что в педиатрической практике преимущественно применяются лекарственные средства (ЛС), зарегистрированные для взрослых, с расчетом дозы по возрасту и массе тела, тогда как число препаратов, выпускаемых в специальных детских дозировках, составляет лишь 7 МНН [60].

В Российской Федерации основой для формирования ассортиментного портфеля препаратов для детей служит Российский национальный педиатрический формуляр, разработанный ведущими педиатрами и клиническими фармакологами под эгидой Союза педиатров России [5]. Педиатрический формуляр создан с учётом формуляра Всемирной организации здравоохранения и Британского детского национального формуляра. В формуляре указаны только наиболее изученные, эффективные и безопасные ЛС для применения в педиатрической практике [59].

Таким образом, международные и национальные формуляры задают стандарты выбора ЛП в педиатрии. Наряду с формулярной системой, нормативную правовую основу педиатрической помощи в Российской Федерации составляют положения Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» [74], в котором указывается, что медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, на основе клинических рекомендаций, а также с учетом стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации. С учетом порядков оказания медицинской помощи, стандартов, особенностей половозрастного состава населения, уровня и структуры заболеваемости населения Российской Федерации, основанных на данных медицинской статистики, формируются программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [49]. При этом утвержденный Распоряжением Правительства Российской Федерации от 18.12.2025 № 3867-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП для медицинского применения» гарантирует бесплатное обеспечение пациентов в рамках Программы государственных гарантий медицинской помощи [56].

Следует отметить, что отдельные группы педиатрических пациентов относятся к категориям льготополучателей. Так, согласно Федеральному закону № 323 «Об основах охраны здоровья граждан» в отношении лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, в отношении детей в возрасте от 0 до 18 лет, регламентировано финансовое обеспечение ЛП за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете уполномоченному федеральному органу исполнительной власти для нужд Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, в соответствии с порядком приобретения ЛП и медицинских изделий для конкретного ребенка с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо для групп таких детей, установленным Правительством Российской Федерации. ЛО таких пациентов на сегодняшний день осуществляется в рамках деятельности фонда «Круг добра» [74].

Порядок предоставления помощи, включая критерии отбора, процедуру подачи заявок и правила лечения за рубежом, детализирован в Постановлении Правительства РФ № 769 «Об утверждении Правил обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами Российской Федерации) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо группам таких детей» [50].

Особое значение в системе нормативно-правового регулирования ЛО педиатрических пациентов имеет Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Данный нормативный правовой акт в Приложении № 1 закрепляет перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, в том числе категории педиатрических пациентов — дети первых трех лет жизни и дети из многодетных семей в возрасте до 6 лет. Важно отметить, что предоставление лекарственных средств осуществляется за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации [52].

Наряду с этим, Федеральный закон № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» гарантирует детям-инвалидам предоставление набора социальных услуг, который включает в

себя бесплатное обеспечение жизненно необходимыми ЛП, медицинскими изделиями и специализированным лечебным питанием [72].

В свете данных рассуждений невозможно обойти вниманием тот факт, что на сегодняшний день действуют положения Федерального закона от 05.12.2022 № 502-ФЗ, расширяющие панель возможностей производственных аптек, в т.ч. в области индивидуального и мелкосерийного изготовления для педиатрии [70]. Наряду с этим, с 1 сентября 2024 года вступило в силу Постановление Правительства РФ № 1799 от 27.10.2023, на основании которого включение зарегистрированного на территории Российской Федерации ЛП, применяемого в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению, в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации допускается при условии соответствия требованиям в части подтверждения эффективности и безопасности использования медицинской технологии в клинической практике [51]. Такой подход значительно расширяет возможности педиатров в области вариативности терапии путем использования доказательного опыта применения зарегистрированных ЛП по новому назначению и является основанием для последующего внесения дополнений в формуляры ЛС детских многопрофильных стационаров, а также национальный педиатрический формуляр, разработанный Союзом педиатров России. Последнее, в свою очередь, позволяет изменить правовой статус ряда позиций, применяемых сегодня off-label на основании Распоряжения Правительства РФ № 1180-р от 16.05.2022 и практики назначения ЛП по решению врачебной комиссии [55].

Однако вопросы точности дозирования, приемлемости для педиатрической практики с учетом специфики растущего и развивающегося организма, к сожалению, остаются открытыми.

1.2. Правовые, медицинские и организационно-фармацевтические аспекты нерегламентированного применения лекарственных препаратов у детей

По данным ВОЗ, в настоящее время более 50% всех ЛС назначаются нерационально, 50% пациентов неправильно принимают лекарственные препараты, при этом треть населения земного шара не имеет доступа к жизненно важным позициям [60].

Международная практика на сегодняшний день располагает функционирующими механизмами государственного управления нерегламентированным применением ЛП. Так, Европейский педиатрический регламент позволяет подавать заявки на получение педиатрического регистрационного удостоверения (Paediatric Use Marketing Authorisation, PUMA) на любое ЛС на рынке [117], на которое не распространяется действие свидетельства дополнительной охраны (Supplementary Protection Certificate, SPC) или патента, но которое представляет терапевтический интерес для педиатрии. Этот вид регистрационного удостоверения известен как PUMA (маркетинговое разрешение на использование в педиатрии) и

применяется исключительно к терапевтическим показаниям, предназначенным для педиатрической популяции или отдельных групп населения. Однако несмотря на меры поддержки, за последние 20 лет было получено только семь PUMA [154]. К многочисленным трудностям, с которыми пришлось столкнуться, относятся отсутствие фактической оценки разработки лекарственных форм, адаптированных для педиатрического применения, а также рынок, ограниченный педиатрическими показаниями. В США в период с 2007 по 2013 год в педиатрической популяции были проведены сотни исследований, одобренных The Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) и the Pediatric Research Equity Act (PREA), что позволило внести коррективы в инструкции лекарств. Аналогичные изменения в инструкциях были сделаны в Европейском Союзе после принятия Регламент ЕС о лекарственных препаратах для педиатрического применения [133, 137].

В Дании для решения вопроса острой потребности в дополнительных ресурсах, которые могут способствовать принятию обоснованных решений в области педиатрической фармакотерапии, создан Комитет по лекарственным средствам и терапии для детей (children's Drug and Therapeutics Committee, cDTC). Данная организация ориентирована на вопросы оптимизации портфелей препаратов для государственных закупок. Так, cDTC обоснован годовой объем закупок, включающий 2429 торговых наименований, охватывающих 1 222 846 суточных доз, и 592 088 упаковок. Наряду с этим опубликованы три всеобъемлющих перечня, охватывающих рекомендации для новорожденных и детей, в которые была включена 331 позиция [130].

В Китае разработано руководство "Management Guideline for the Off-label Use of Drugs in China", которое фокусируется на выявлении случаев нерегламентированного использования ЛП, мониторинге нежелательных реакций (НР) и ПЭ ЛП. Руководство содержит 21 рекомендацию, сгруппированную по 8 темам, и список фактических данных о распространенных типах использования препаратов у детей off-label [163].

Несмотря на регуляторные механизмы международной практики, многочисленные неинтервенционные исследования, проводимые в рамках систем здравоохранения отдельных государств, указывают на off-label статус применения у детей ряда позиций, а также демонстрируют высокую частоту использования препаратов, не указанных в инструкции к применению, в амбулаторных и стационарных условиях, что ассоциировано исследователями с развитием НР.

В исследовании Toma M. et al. проведен анализ влияния Европейского педиатрического регламента (ЕС) № 1901/2006 на качество терапии, оцениваемое с точки зрения увеличения количества ЛП для детей, а также новых показаний к применению. Определено, что за период с января 1996 г. по декабрь 2019 г. из 1190 ЛС и 843 активных веществ 34 и 38% были со статусом

разрешенных к использованию в педиатрии, соответственно, со стойкой тенденцией к уменьшению доли препаратов для детей и фармацевтических субстанций для педиатрии в последующие периоды [196].

Ряд зарубежных исследований посвящен оценке правового статуса применения препаратов в условиях интенсивной терапии. Так, ретроспективное наблюдательное когортное исследование, реализованное на базе Университетской детской больницы Эрлангена в Германии, посвящено сравнительному анализу использования традиционных препаратов и off-label назначений в отделениях интенсивной терапии. Авторами доказано, что существенных изменений в эффективности медицинских технологий в рамках интенсивной терапии между сравниваемыми группами пациентов не выявлено [124].

Исследование, проведенное в отделении интенсивной терапии в Корее в период с июля 2019 года по июнь 2020 года, охватывает в общей сложности 502 пациента в возрасте 0,4–6,5 лет. Установлено, что практически все пациенты (500, 99,6%) получали хотя бы один препарат вне показаний инструкции. При этом наиболее часто вне инструкции назначались ремифентанил, мидазолам, фуросемид и дофамин [149].

В исследовании Gade C. et al. были включены данные из 14 отделений интенсивной терапии Дании. Определены 100 позиций, наиболее часто применяемых в неонатальных стационарах, охватывающих 12 из 14 групп АТХ. Авторы обращают внимание, что 70% препаратов не имели разрешения для использования среди детей младше 28 дней, родившихся в срок [122].

Особый интерес представляют поперечные, ретроспективные, моноцентрические исследования Toni I., анализирующие назначения off-label ЛП в 10 (одна общая и девять специализированных) амбулаторных клиниках Германии за 2009 и 2019 гг. В целом авторами рассмотрены и классифицированы по лицензионному статусу 751 рецепт от 296 пациентов в 2009 году и 1438 рецептов от 786 пациентов в 2019 году. Учеными определена относительная частота назначений off-label, которая составила около 45% без существенных изменений через десять лет [197].

Определенную настороженность вызывают данные, полученные в 2019 г. болгарскими клиницистами на основе анализа назначений 360 педиатрических пациентов, находившихся на амбулаторном лечении в течение календарного года. Результаты этого исследования демонстрируют, что большинство (78%) педиатрических пациентов получали ЛП вне инструкции. При этом до 50% ЛП, назначенных off-label, применялись по терапевтическим показаниям, не обозначенным в инструкции по применению [110].

Промежуточные результаты позволяют предположить необходимость оптимизации международных подходов к терапии в педиатрии в разрезе нерегламентированных назначений,

поскольку их уровень остается постоянным либо монотонно нарастает на фоне сохранения эффективности традиционных медицинских технологий.

Национальное исследование Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), ориентированное на оценку рационального использования лекарственных средств в зависимости от возраста ребенка, проведено в Бразилии. В исследовании отмечена высокая распространенность off-label назначений у детей в возрасте младше 2 лет. При этом наиболее часто применявшимися вне инструкции препаратами исследователями обозначены амоксициллин, нимесулид и комбинация фенилэфрина и бромфенирамина [107].

В исследовании van der Zanden T.M. et al. проведен анализ 774 препаратов для изучения уровня правомерности использования в педиатрической практике. Показано, что из 774 препаратов всего 73 препарата содержали информацию о дозировке для недоношенных новорожденных, 252 — для доношенных новорожденных, 558 — для младенцев, 658 — для детей раннего возраста, 727 — для детей и 757 — для подростков. При этом применение ЛП off-label на основе высококачественных доказательств (подтверждённые метаанализом или систематическим обзором) составляло 14%, что, в свою очередь, свидетельствует о критически низком уровне доказательной базы для педиатрической фармакотерапии во всех возрастных группах, что подтверждает глобальную проблему нерегламентированного применения лекарственных препаратов у детей [204].

В крупном ретроспективном когортном исследовании Yackey K. et al. проведен анализ административной базы данных, содержащей данные об использовании ресурсов медицинскими организациями с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2014 г. Исследователями выявлены факты назначений вне инструкции в 779 270 случаях из 2 773 770 (28,1%). При этом в целом показатели использования ЛП off-label достигли уровня 53,9% в стационарных и 54,2% в амбулаторных условиях, что вполне согласуется с описанными ранее результатами, полученными другими авторами [220].

Полученные казахскими исследователями данные также свидетельствуют о существенном дефиците специализированных детских лекарственных форм в РК и обосновывают необходимость расширения их номенклатуры. Так, в Государственном реестре лекарственных средств РК зарегистрировано 7987 наименований, из которых только 23 (0,3%) предназначены для детской практики [13]. В Перечне лекарственных средств для бесплатного и льготного амбулаторного обеспечения среди 1100 наименований лишь 19 позиций представлены детскими препаратами [61].

В исследовании Ускенбаева Т.Б. и Тилекеевой У.М. проанализировано 205 историй болезни пациентов в отделении офтальмологии городской детской больницы №2 г. Астаны

Республики Казахстан, распределенных по четырем возрастным группам: от 0 до 1 года ($n=15$), от 1 года до 3 лет ($n=56$), от 3 до 6 лет ($n=59$) и от 6 лет и старше ($n=75$). Установлено, что 20,6% назначений попадают под критерии off-label (по возрасту, дозировке или пути введения). При этом 100% пациентов получали антибактериальную терапию (парентерально), всего использовано 19 наименований антибиотиков, из которых 6 имели off-label статус. Установлено, что 4 лекарственных препарата (левомеколь, вигамокс, офтаквикс, макситрол) отсутствовали в Казахстанском национальном лекарственном формуляре. Наибольшее абсолютное число off-label назначений зафиксировано в возрастной группе от 6 лет и старше (18 из 99 случаев), однако относительная частота нарушений была максимальной в группе детей от 0 до 1 года (13 из 17 назначений), что свидетельствует о наиболее высоких рисках нерегламентированной фармакотерапии у пациентов раннего возраста [69].

Таким образом, обзор зарубежной литературы демонстрирует высокую и стабильную распространенность off-label назначений в педиатрической практике в различных странах мира, а также низкую эффективность используемых правовых инструментов решения проблемы. Исследования, проводимые в Российской Федерации, подтверждают общую тенденцию. Так, в работе Григорьева К.И. и Харитоновой Л.А. установлено, что типичными ошибками являются полипрагмазия, ошибки дозирования и применение препаратов off-label [15]. В амбулаторных условиях до 50% назначений антибиотиков детям признаются нерегламентированными [3]. Отмечено, что большинство лекарственных препаратов не имеют достаточной доказательной базы для применения у детей, а в ряде возрастных групп (особенно в неонатологии) отсутствуют специальные педиатрические лекарственные формы (ЛФ), что обосновывает назначения с неподтвержденным профилем безопасности. Особые опасения вызывает практика назначения нескольких ЛП. Так, при применении двух препаратов вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий составляет 3–5%, при назначении десяти — не менее 25%, в связи с чем количество препаратов у новорожденных не должно превышать трех-четырех [15].

В исследовании Кочкиной Е.А. и соавт. в ходе анализа спонтанных сообщений, поступивших в региональную базу данных за период 2009–2020 гг., установлено, что off-label назначение кардиологических препаратов в детской кардиологии ассоциировано с развитием серьезных НР, которые составили 84% от всех зарегистрированных случаев. Наиболее часто регистрировались ангионевротический отек, кожные проявления и бронхоспазм. Препараты применялись вне инструкции для лечения сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма. Основной объем сообщений о НР (75%) поступал из стационарных медицинских организаций [38].

Дорфман И.П. и соавторами в ходе анализа частоты и структуры НР в условиях off-label применения препаратов в многопрофильном детском стационаре установлено, что наиболее

часто НР регистрировались при применении антибактериальных препаратов (особенно цефалоспоринов), анальгетиков-антипиретиков, рентгеноконтрастных средств, содержащих йод, а также препаратов для общей анестезии. Ведущими клиническими проявлениями НР явились крапивница, ангионевротический отек, аллергический кашель, бронхоспазм и лейкопения [18].

Сотниковой Л.И. и соавторами путем анализа 2900 врачебных рекомендаций в педиатрической практике установлено, что 92% от общего числа назначений вне инструкции связаны с категорией лекарственных препаратов. Максимальная частота off-label назначений (39%) зафиксирована в возрастной группе от 1 до 3 лет, что обусловлено спецификой ЛФ (таблетки) [63].

Следовательно, в качестве промежуточного итога можно заключить, что одним из ключевых факторов, обуславливающих широкое распространение практики нерегламентированного (off-label) применения лекарственных средств в педиатрии, является объективный дефицит клинических исследований в детской популяции. Как отмечают в своем исследовании Mu X. и Wu L., существующая система оценки и разработки ЛС исторически базируется на клинических данных, полученных у взрослых пациентов [166], тогда как физиологические особенности детского организма, включая различия в метаболизме и фармакокинетике, делают простую экстраполяцию результатов взрослых исследований недостаточно корректной и потенциально опасной [89, 156]. В поиске путей разрешения проблемы разработки препаратов для педиатрии особый интерес представляет подход, предложенный Mu X. и Wu L., в рамках которого авторы предлагают механизм стимулирования создания педиатрических лекарственных препаратов, основанный на анализе данных медицинской визуализации. Используя многообразие методов медицинской визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, рентгенография) [132, 180], а также современные методы глубокого обучения (сверточные нейронные сети, архитектура U-Net для сегментации изображений), исследователям удалось создать модель количественной оценки эффективности и безопасности лекарственных средств на примере онкологических патологий [155, 219]. Авторами показано, что применение предложенной методологии позволяет оценить динамику патологического процесса на фоне терапии: среднее сокращение объема опухолевой ткани у детей составило 32,7% (95% ДИ: 28,4%–36,9%). Столь высокий уровень точности количественного анализа (коэффициент Dice достиг $0,89 \pm 0,03$, чувствительность — 92,1%, специфичность — 94,7%) свидетельствует о принципиальной возможности использования подобных технологий для объективного мониторинга ответа на терапию, что в перспективе могло бы способствовать ускорению и снижению затратности процесса разработки ЛС для педиатрии [166].

Таким образом, несмотря на высокий инновационный потенциал интеграции технологий анализа медицинских изображений в процесс разработки лекарственных препаратов для детей, для внедрения подобных подходов в реальную клиническую и фармацевтическую практику требуется дальнейшее совершенствование нормативно-правовой базы, включая вопросы стандартизации сбора данных медицинской визуализации, а также адаптацию механизмов государственной поддержки разработчиков лекарственных средств, стимулирующих проведение полномасштабных проспективных исследований у детей.

1.3. Концептуальные подходы к комплексной оценке применения лекарственных препаратов в педиатрии

Совершенствование ЛО педиатрических пациентов невозможно без использования методов исследования, позволяющих получать достоверные и репрезентативные данные об эффективности и безопасности ЛС. В условиях объективного дефицита крупных рандомизированных клинических исследований в детской популяции особую значимость приобретают методы, направленные на максимально полное и системное использование всей доступной информации, а также методы, позволяющие генерировать научно обоснованную терапевтическую стратегию в ситуациях, где проведение традиционных исследований этически или логистически затруднено.

Современными фундаментальными инструментами обобщения научных данных выступают систематические обзоры и метаанализы. Как подчеркивают Calderon Martinez E. et al. [93], систематические обзоры представляют собой не традиционный обзор литературы, а научный метод, направленный на снижение систематической ошибки, который включает формализованные этапы: формулировку исследовательского вопроса, комплексный поиск литературы, систематический отбор исследований, критическую оценку их методологического качества, извлечение и анализ данных, а также оценку применимости полученных доказательств [160]. Метаанализ, являясь статистической составляющей систематического обзора, позволяет получить обобщенную оценку эффекта на основе данных отдельных исследований [84, 206], а его графическим результатом выступает лесной график (forest plot), визуализирующий вклад каждого исследования и совокупный эффект [119]. Важнейшим элементом методологии, детально проработанным в рассматриваемом руководстве, является оценка риска систематической ошибки (risk of bias) с использованием специализированных инструментов: Cochrane Risk of Bias Tool 2.0 (RoB2) для рандомизированных контролируемых исследований [102], Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) для нерандомизированных исследований вмешательств [190], Newcastle-Ottawa шкалы для наблюдательных исследований [211]. Особую ценность в реализации систематического обзора

имеют методы выявления и коррекции публикационной ошибки (регрессия Эггера [84, 92], метод «trim-and-fill» [84, 92]), способы оценки гетерогенности (статистика I^2 [179], тест Кохрейна [90]) и правила интерпретации воронкообразных диаграмм (funnel plot) [127, 188]. Наиболее востребованным направлением применения мета-аналитического подхода в педиатрии является комплексная оценка эффективности и безопасности фармакотерапии.

Примером метаанализа, оценивающего эффективность и безопасность фармакотерапии в педиатрии, является исследование Loveys и соавторов, посвященное анализу применения азитромицина у младенцев с бронхолитом. Установлено, что азитромицин ассоциирован со статистически значимым, но клинически незначительным сокращением продолжительности госпитализации (MD = -0,30 дня; 95% ДИ: -0,58 – -0,02; $p = 0,04$), однако данное различие утрачивалось при анализе чувствительности, а достоверность доказательств была низкой. Авторы заключают, что в настоящее время недостаточно доказательств для поддержки рутинного применения азитромицина в стационарном лечении младенцев с бронхолитом [157]. Данный пример демонстрирует, для формирования клинических рекомендаций по данным метаанализа, особое значение имеет качество данных исходных исследований и критическая оценка результатов.

Примером применения сетевого метаанализа в педиатрической практике, позволяющего проводить одновременное сравнение нескольких вмешательств даже при отсутствии прямых исследований, их сравнивающих, является исследование Рао и соавторов, посвященное оценке эффективности и переносимости антидепрессантов при лечении депрессии у детей и подростков. Установлено, что дулоксетин (OR = 1,95), флуоксетин (OR = 1,73), венлафаксин (OR = 1,37) и эсциталопрам (OR = 1,48) статистически значимо превосходят плацебо по эффективности ($p < 0,05$). В то же время дулоксетин и венлафактин характеризовались худшей переносимостью, тогда как имипрамин, сертралин и пароксетин также показали значимо более высокий уровень непереносимости по сравнению с плацебо [178]. Данный пример демонстрирует преимущества сетевого метаанализа как инструмента, предоставляющего клиницистам более полную информацию для принятия обоснованных решений при выборе терапии.

Другим примером применения сетевого метаанализа является исследование Zhou и соавторов, посвященное оценке безопасности и эффективности антиоксидантной терапии у детей и подростков с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). По результатам вероятностного ранжирования (Surface Under the Cumulative Ranking Curve, SUCRA) наиболее безопасными препаратами признаны омега-6 (0,18), витамин D (0,19) и кверцетин (0,24). Наиболее эффективными в улучшении показателей внимания, гиперактивности и общего балла по шкале Коннерса (Conners' Parent Rating Scale, CPRS) оказались омега-3 (SUCRA 0,35), пикногенол (SUCRA 0,36) и витамин D (SUCRA 0,27) соответственно. Авторы подчеркивают, что

ранжирование 12 антиоксидантов по безопасности и эффективности варьирует, однако ввиду низкого методологического качества включенных исследований вероятностные ранги не могут полностью объяснить клиническую эффективность, и результаты требуют осторожной интерпретации [224].

Примером систематического обзора, оценивающего эффективность и безопасность фармакотерапии в педиатрии, является исследование Zheng, Ding и Bu, посвященное анализу системной терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у детей и подростков. Наиболее изученным препаратом оказался дупилумаб: у детей 6–12 лет Eczema Area and Severity Index-74 (EASI-75) достигли 33,0%–59,0% (в монотерапии) и 69,7%–74,6% (в комбинации с топическими кортикостероидами), у подростков 12–18 лет — 40%–71% (12–16 недель) и 80,8% (к 52-й неделе). Другие препараты (аброцитиниб, омализумаб, метотрексат, циклоспорин А, Intravenous Immunoglobulin (IVIG), барицитиниб, упадацитиниб, тралокинумаб) продемонстрировали различные показатели эффективности. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит и респираторные события. Авторы подчеркивают важность получения большего объема реальных клинических данных и проспективных когортных исследований для оптимизации персонализированного и безопасного ведения пациентов с атопическим дерматитом в детской и подростковой популяции [223].

Таким образом, представленные примеры демонстрируют широкие возможности мета-аналитического подхода для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии в педиатрии. Отдельный блок исследований в рамках мета-аналитического подхода составляют работы, посвященные эпидемиологии детских заболеваний. В отличие от оценок эффективности вмешательств, эпидемиологические метаанализы направлены на обобщение данных о распространенности, этиологической структуре и географических особенностях патологий, что имеет важное значение для планирования здравоохранения и разработки профилактических стратегий.

Так примером эпидемиологического метаанализа в педиатрии служит исследование Vermeijden и соавторов, позволившее оценить глобальную распространенность функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей, выявив значимые гендерные и диагностические различия. Обобщив данные 66 исследований (201 134 участника из 29 стран), авторы установили, что объединенная распространенность функциональных абдоминальных болевых расстройств составляет 11,7% (95% ДИ: 10,5%–13,1%), при этом наиболее частым типом является синдром раздраженного кишечника (5,8%). Выявлены значимые гендерные различия (девочки — 14,4%, мальчики — 9,4%; $p < 0,01$) и зависимость от используемых диагностических критериев (Rome III — 13,2%, Rome IV — 9,0%; $p = 0,05$) [205].

Другим показательным примером эпидемиологического метаанализа является исследование Ferris и соавторов (2024), посвященное этиологической структуре педиатрической гидроцефалии в странах Азии. Метаанализ включил 79 исследований с данными о 11 529 детях из 18 стран. Установлено, что доля непостинфекционной гидроцефалии составила 29,0% (95% ДИ: 22,9%–35,5%), постинфекционной — 10,7% (95% ДИ: 7,7%–14,1%), гидроцефалии, вторичной по отношению к дизрафизму, — 7,6% (95% ДИ: 5,1%–10,5%). Наибольшая доля постинфекционной гидроцефалии зафиксирована в странах с низким и средним уровнем дохода (19,2%), а также в Южной Азии (23,2%). Авторы выявили отрицательную ассоциацию доли постинфекционной гидроцефалии с Индексом человеческого развития, урбанизацией и расстоянием от экватора [120].

Таким образом, эпидемиологические метаанализы позволяют рассмотреть не только глобальную распространенность детских заболеваний, но и выявлять факторы, влияющие на ее вариабельность — от гендерных и диагностических различий до социально-экономических и географических детерминант. Особое значение мета-аналитический подход приобретает при оценке современных технологий, потенциально применимых в педиатрической практике.

Так, практическая значимость мета-аналитического подхода в педиатрии может быть проиллюстрирована на примере исследования Tas и соавторов, оценившего эффективность виртуальной реальности для снижения боли и тревожности у детей при медицинских процедурах. Объединив данные 26 исследований, авторы показали, что применение VR-дистракции ассоциировано со значимым снижением боли ($SMD = -0,67$; 95% ДИ: $-0,89 - -0,45$) и тревожности ($SMD = -0,74$; 95% ДИ: $-1,00 - -0,48$) по сравнению со стандартной помощью [195].

В контексте обсуждения методологии систематических обзоров показательным является исследование Douma и соавторов, в котором исследователи впервые оценили применение ChatGPT в педиатрических системах здравоохранения. На основе анализа 58 исследований авторы установили, что ChatGPT наиболее эффективен в образовании пациентов ($n=38$) и клинической документации ($n=5$), демонстрируя высокую точность, однако читаемость материалов требует адаптации. Применение ChatGPT в клиническом принятии решений ($n=12$) и профессиональной подготовке ($n=3$) показало неоднородные результаты. Несмотря на потенциал ChatGPT в повышении эффективности работы врачей, авторы отмечают необходимость дальнейших экспериментальных исследований для оценки влияния искусственного интеллекта на педиатрическую практику [109].

Другим систематическим обзором, оценивающим внедрение инновационных технологий в педиатрии, является исследование Kandaswamy и соавторов (2025), посвященное анализу применения прогностического искусственного интеллекта в клинической практике у детей за период с 2010 по 2021 год. Авторы заключают, что, несмотря на большое количество

опубликованных педиатрических AI-моделей, число реальных внедрений остается минимальным, а отчетность о клинических исходах, процессных показателях и человеческой производительности не стандартизирована. В связи с этим необходимы более комплексные оценки для выяснения механизмов влияния AI на педиатрическую практику [138].

Таким образом, метаанализы и систематические обзоры инновационных технологий демонстрируют их потенциал для оптимизации педиатрической помощи, однако требуют дальнейшей валидации и стандартизации.

Наряду с клинической эффективностью, важнейшим аспектом принятия решений в сфере здравоохранения является рациональность расходования финансовых резервов [216]. Экономическая оценка определяется как результат сравнительного анализа альтернативных медицинских технологий, затрат и последствий [111]. Основным статистическим показателем в фармакоэкономике выступает инкрементальный коэффициент эффективности (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) — отношение разницы в затратах между двумя вмешательствами к разнице в их клинических исходах [129]. В зависимости от способа измерения клинического исхода выделяют четыре типа экономической оценки: анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis, CMA), анализ «затраты-эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA), анализ «затраты-полезность» (Cost-Utility Analysis, CUA), анализ «затраты-выгоды» (Cost-Benefit Analysis, CBA) [111].

Фармакоэкономический анализ может проводиться двумя способами: «внутри исследования» (интеграция сбора данных о затратах и исходах в дизайн рандомизированного клинического испытания) либо с использованием децизионного моделирования [183]. Последний подход, детально рассмотренный Wilson [125], предполагает синтез всех доступных доказательств, прошедших оценку качества (включая данные эпидемиологических исследований, регистров, метаанализов), в рамках формализованной математической модели. Наиболее распространенным типом моделей выступает дерево решений (для краткосрочных исходов) и марковские модели (для хронических заболеваний с повторяющимися событиями) [91, 125].

Обязательным компонентом фармакоэкономического анализа является оценка неопределенности. Односторонний анализ чувствительности позволяет оценить влияние вариации отдельного параметра на итоговый ICER, тогда как вероятностный анализ чувствительности (Монте-Карло симуляция) учитывает распределения вероятностей всех входных параметров [111], что дает возможность построить плоскость «затраты-эффективность» (cost-effectiveness plane) и кривую приемлемости, отражающую вероятность экономической целесообразности вмешательства [125].

В педиатрической практике фармакоэкономические исследования приобретают особую значимость ввиду высокой стоимости новых (особенно орфанных) препаратов, необходимости

долгосрочного наблюдения (горизонт моделирования может охватывать детство и взрослую жизнь) и межсекторального эффекта (улучшение здоровья ребенка может снижать затраты на социальную поддержку и повышать будущий экономический вклад) [125]. Стоит отметить, что грамотно проведенный фармакоэкономический анализ является инструментом для обоснования включения дорогостоящих педиатрических препаратов в программы государственных гарантий и формулярные перечни.

Эмпирическое подтверждение актуальности фармакоэкономических исследований в педиатрии представлено в работах Kwon и соавторов и Sullivan, Tsiplova и Ungar. В систематическом обзоре Kwon et al., включающем 335 исследований и 3974 выборки из 42 стран, показано, что лишь 34,0% педиатрических выборок с использованием не прямых методов валидации применяли детские деривационные шкалы [145]. В свою очередь, Sullivan и соавторы на основании базы данных PEDE (Pediatric Economic Database Evaluation) проанализировали 2776 экономических оценок, опубликованных с 1980 по 2014 год, и выявили, что наиболее распространенными типами анализа являлись CEA (63,9%) и CUA (24,9%) [193]. Сравнительный анализ двух периодов (1980–1999 гг. и 2000–2014 гг.) показал статистически значимый рост доли CUA и CEA ($\chi^2 p < 0,0001$), увеличение числа исследований профилактических вмешательств ($\chi^2 p < 0,0001$), а также перераспределение возрастной структуры в сторону детей 1–12 лет и снижение доли перинатальных исследований ($\chi^2 p < 0,0001$) [193]. Несмотря на то, что инфекционные болезни оставались наиболее часто изучаемым классом заболеваний (29,2%), авторы отмечают несоответствие объемов публикаций современным приоритетам детского здравоохранения — подростковому здоровью, психическим расстройствам, нарушениям развития и персонализированной медицине, что требует проведения дополнительных фармакоэкономических исследований в указанных областях [193].

Одним из наиболее перспективных направлений современной педиатрической фармакологии является физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (Physiologically Based Pharmacokinetic modeling, PBPK) [222], позволяющее прогнозировать концентрацию лекарственных средств в организме детей с учетом возрастных изменений, анатомических и физиологических параметров [139, 142, 185]. Как отмечают Zheng и Hu, новорожденные представляют собой наиболее физиологически незрелую популяцию, у которой процессы абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных средств существенно отличаются от таковых у взрослых и детей старшего возраста, что делает экстраполяцию доз с других возрастных групп не только некорректной, но и потенциально опасной [82, 95, 139, 142, 185].

Многочисленные исследователи подчеркивают, что тщательно разработанная и верифицированная PBPK-модель способна эффективно компенсировать недостатки клинических

исследований у новорожденных (включая этические ограничения и невозможность интенсивного забора крови), служить основой для дизайна исследований и даже заменять некоторые клинические испытания для прогнозирования плазменных концентраций лекарственных средств [135, 146, 167, 207]. В качестве приоритетных направлений развития РВРК-моделирования в неонатологии Zheng и Ни выделяют углубленное изучение онтогенеза ферментов метаболизма, транспортеров и фармакологических мишеней; интеграцию методов машинного обучения и популяционного фармакокинетического моделирования для повышения прогностической точности; формирование комплексного подхода с участием клиницистов, исследователей, регуляторных органов и фармацевтической промышленности с целью разработки стандартизированных руководств и ускорения трансляции результатов в клиническую практику [81, 87, 88, 128, 142, 158].

Другим перспективным направлением повышения эффективности педиатрических клинических исследований является применение байесовских адаптивных дизайнов. Как отмечают Wang, Travis и Gajewski [208], педиатрическая популяция создает серьезные барьеры для планирования и анализа клинических исследований, включая этические ограничения на размер выборки и медленный набор пациентов [94, 114, 136], что делает традиционные (частотные) подходы к дизайну исследований труднореализуемыми. Авторами предложен инновационный байесовский адаптивный дизайн, позволяющий досрочно прекращать исследование при достижении критериев эффективности или бесперспективности [98, 118]. Ключевая особенность подхода заключается в использовании двух типов априорных распределений: скептического — для оценки успеха, и энтузиастического — для оценки бесперспективности [140, 186]. В качестве источника данных использованы результаты исторического взрослого клинического исследования того же препарата, что отражает распространенную в педиатрии практику экстраполяции данных взрослых на детскую популяцию [131, 152, 167]. Проведенное авторами моделирование показало, что предложенный дизайн, включающий оба типа априорных убеждений, обеспечивает наилучшие эксплуатационные характеристики по сравнению с альтернативными подходами: контролируемая ошибка первого рода (2,5%), достаточная мощность (>90%) и максимальное сокращение ожидаемого размера выборки и длительности исследования при проведении промежуточных анализов [187]. Особую значимость байесовские адаптивные дизайны приобретают в контексте педиатрических исследований редких (орфанных) заболеваний и онкологических патологий, где набор пациентов может занимать годы. Авторы подчеркивают, что использование «сообщества априорных убеждений» (community of prior beliefs) позволяет этически обоснованно сокращать число детей, подвергающихся риску участия в исследовании, и

ускорять внедрение эффективных терапевтических средств в клиническую практику [131, 140, 167, 186].

Дальнейшим развитием байесовских адаптивных подходов является использование фармакодинамического моделирования для обоснованного заимствования информации из взрослых клинических данных. Как отмечают Sebastien и соавторы [186], стандартная практика построения априорного распределения на основе результатов эффективности у взрослых предполагает, что выбранная педиатрическая доза и эффективная доза у взрослых обладают сопоставимой эффективностью, что не всегда справедливо ввиду возрастных различий в фармакодинамике и патогенезе заболеваний. Авторами предложен метод построения априорного распределения для параметра эффективности, который не напрямую использует взрослые данные, а опосредованно — через фармакодинамическое моделирование связующего биомаркера [123]. Метод включает следующие этапы: моделирование взаимосвязи "биомаркер — клинический исход" на основе взрослых данных; сбор ранних педиатрических данных (доза — концентрация — биомаркер) в небольшой когорте детей; комбинирование этих компонентов с использованием вариационного метода для симуляции распределения параметра эффективности у детей. Предложенный подход позволяет конструировать реалистичные информативные априорные распределения даже в ситуациях, где прямая экстраполяция взрослых данных некорректна, что особенно актуально для педиатрических исследований, в которых фармакодинамические различия между возрастными группами могут быть существенными. Авторы демонстрируют возможность реализации метода на примере рандомизированного контролируемого исследования у детей с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. На основе фармакодинамической модели биомаркера (построенной по данным 45 педиатрических пациентов) и модели заболевания (связывающей биомаркер с клиническим ответом) были смоделированы распределения частоты ответа в контрольной и исследуемой группах. С помощью вариационного метода получены информативные бета-априорные распределения: Beta (24,9) для контроля и Beta (61,14) для лечения. Это позволило сократить необходимый размер выборки с 80 до 40 пациентов в группе при сохранении приемлемой мощности, показывая, что такой подход снижает риск систематической ошибки при одновременном сокращении необходимого размера выборки [184].

Таким образом, интеграция фармакодинамического моделирования в байесовский дизайн представляет собой перспективное направление, позволяющее этически обоснованно уменьшить число детей, включаемых в клинические исследования, без ущерба для валидности результатов. В совокупности рассмотренные в данном подразделе методы - от систематических обзоров и фармакоэкономического анализа до РВПК-моделирования и байесовских адаптивных дизайнов -

формируют методологическую основу для повышения эффективности, безопасности и экономической обоснованности педиатрической фармакотерапии.

Применение инновационных подходов к комплексной оценке применения лекарственных препаратов в педиатрии особенно актуально в условиях дефицита крупных рандомизированных исследований в детской популяции и открывает перспективы для ускорения внедрения новых лекарственных препаратов в клиническую практику, поскольку тенденции заболеваемости и смертности в педиатрической популяции являются важными индикаторами состояния системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, где бремя предотвратимых болезней остается крайне высоким [80].

1.4. Анализ заболеваемости в педиатрии по классам болезней

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 году в мире умерло приблизительно 5,2 миллиона детей в возрасте до пяти лет, что составляет более 14 000 смертей в день [214]. При этом в странах с низким уровнем дохода показатель смертности детей в возрасте до пяти лет в 15 раз выше, чем в странах с высоким уровнем дохода [202]. Несмотря на глобальное снижение неонатальной смертности с 5 миллионов в 1990 году до 2,4 миллиона в 2019 году, а также уменьшение показателя смертности детей в возрасте до пяти лет на 58% (с 93 до 37,7 на 1000 живорождений) [202], прогресс в отдельных регионах остается крайне неравномерным. Так, в возрасте 5–9 лет вероятность смерти снизилась глобально с 9,8 до 3,8 на 1000 детей, однако в некоторых странах, например в Пакистане, этот показатель практически не изменился за последние десятилетия [214, 217]. Восемьдесят процентов всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет приходится на страны Африки к югу от Сахары и Южную Азию, причем половина этих потерь приходится всего на шесть государств: Индию, Нигерию, Пакистан, Демократическую Республику Конго, Эфиопию и Китай [199]. Детская смертность в Пакистане настолько высока, что United Nations Children's Fund (UNICEF) объявил эту страну самым опасным местом для рождения: неонатальная смертность составляет 45,6 на 1000 живорождений, а каждый 22-й новорожденный не доживает до месяца [200].

Ведущими причинами смертности в педиатрической популяции во всем мире являются осложнения преждевременных родов, пневмония, родовая асфиксия, диарейные заболевания и малярия, причем более 50% этих смертей могут быть предотвращены с помощью простых и доступных вмешательств [201]. К ним относятся недоношенность, родовая асфиксия и травма, сепсис, острые респираторные инфекции и врожденные аномалии [201]. Около 45% всех случаев смерти детей связаны с нутритивными факторами. Несмотря на достижения в рамках Целей развития тысячелетия (снижение глобальной смертности детей в возрасте до пяти лет более чем наполовину — с 90 до 43 на 1000 живорождений в период с 1990 по 2015 год [201]), в Пакистане

целевой показатель не был достигнут: смертность составила 76,1 на 1000 при целевом значении 52 на 1000 [169]. Последующие Цели устойчивого развития (ЦУР 3 — обеспечение здорового образа жизни и благополучия для всех возрастных групп [147]) также находятся под угрозой невыполнения в ряде развивающихся стран. Особую тревогу вызывает возобновление роста заболеваемости инфекциями, которые традиционно считались контролируруемыми — пневмонией, малярией, менингитом, — что связывают с развитием антибиотикорезистентности и недостаточным охватом вакцинацией среди социально незащищенных слоев населения.

Анализ структуры заболеваемости в педиатрических стационарах развивающихся стран подтверждает доминирование инфекционной патологии [80]. В исследовании, проведенном в педиатрическом отделении и отделении интенсивной терапии крупной больницы третичного уровня в Карачи (Пакистан) за период 2013–2017 гг. с включением 3110 пациентов [202, 214, 217], наиболее частыми причинами госпитализации являлись пневмония (1115 случаев), менингит (544 случая), острый гастроэнтерит (369 случаев), брюшной тиф (262 случая), сепсис (232 случая), корь (212 случаев), фебрильные судороги (208 случаев), малярия (206 случаев), белково-энергетическая недостаточность (167 случаев), лихорадка денге (76 случаев) и задержка физического развития (51 случай). Ведущими причинами летальных исходов стали сепсис (66 случаев; 23%), пневмония (57 случаев; 20%), недоношенность (36 случаев; 12%), менингит (25 случаев; 9%) и родовая асфиксия (14 случаев; 5%) [80].

Другие причины включали синдром меконияльной аспирации, энцефалит, белково-энергетическую недостаточность, острый гастроэнтерит, корь, задержку физического развития и врожденные пороки сердца. Общая летальность в стационаре составила 183 случая, или 58,8 на 1000 детей. Важно отметить, что только 61,2% (1904 из 3110) госпитализированных детей были полностью вакцинированы в соответствии с возрастом, 11,0% (341) были частично вакцинированы, а 27,8% (865) не получали прививок вовсе, что подчеркивает роль дефицита иммунизации как ключевого фактора, способствующего сохранению высокой заболеваемости управляемыми инфекциями. При этом за годы исследования наблюдалась положительная динамика: доля полностью вакцинированных детей увеличивалась, а доля невакцинированных последовательно снижалась [214].

Анализ сезонных и циклических тенденций показал, что пики заболеваемости пневмонией приходятся на февраль–март каждого года, что согласуется с данными о высокой распространенности внебольничной пневмонии в зимне-весенний период, причем полиномиальный тренд показал снижение числа госпитализаций по пневмонии, вероятно, вследствие внедрения пневмококковой вакцины в календарь иммунизации, однако с 2016 года отмечен неожиданный подъем заболеваемости. Диарейные заболевания (острый гастроэнтерит и брюшной тиф) демонстрировали подъемы, совпадающие с пиками количества осадков, что

характерно для регионов с муссонным климатом: три пика совпали с пиками среднегодового количества осадков (сентябрь 2013, 2014 и 2015 годов), а общий линейный тренд показал снижение заболеваемости [85].

Малярия также имела четкую сезонную привязку — максимальное число госпитализаций регистрировалось в сентябре каждого года, через месяц после пика осадков, что соответствует времени, необходимому для размножения переносчиков (комаров рода *Anopheles*) [126]. При этом после первоначального снижения заболеваемости малярией в сентябре 2017 года отмечен самый высокий показатель за все годы наблюдения (32 случая), что может указывать на вспышку. Лихорадка денге не демонстрировала устойчивой сезонности: лишь некоторые пики в сентябре (2014 и 2017 годов) совпадали с сезоном дождей, тогда как другие приходились на засушливый период (декабрь 2013, 2015 и 2016 годов); общий линейный тренд показал снижение заболеваемости денге [168]. Менингит не демонстрировал устойчивой сезонности, его пики фиксировались в марте и сентябре 2013 года, июне 2014 года, июне 2015 года, декабре 2016 года и сентябре 2017 года, причем полиномиальный тренд показал, что после первоначального снижения заболеваемости менингит вновь демонстрирует рост в последние годы. Корь проявлялась в виде вспышек в марте 2013, марте 2016 и июне 2017 года, что отражает недостаточный охват вакцинацией [80].

Таким образом, мировая тенденция, особенно выраженная в развивающихся странах, характеризуется сохранением высокого бремени инфекционной заболеваемости среди детей, возобновлением роста некоторых управляемых инфекций (пневмония, менингит, малярия), выраженной сезонностью ряда заболеваний и критической ролью полноты вакцинации.

Мировые данные коррелируют со структурой заболеваемости в Российской Федерации, где, несмотря на развитую систему здравоохранения и высокий охват иммунизацией, отдельные классы болезней сохраняют лидирующие позиции, что требует детального анализа и сопоставления с общемировыми тенденциями.

Оценка заболеваемости как интегрального показателя выявляемости патологий, доступности медицинской помощи и эффективности системы лекарственного обеспечения свидетельствует, что в Российской Федерации в период с 2010 по 2022 гг. на фоне прироста численности детского населения на 11,22% отмечается увеличение первичной заболеваемости в целом на 13,41% [32]. При этом на протяжении исследуемого периода в структуре первичной заболеваемости детей преобладают болезни органов дыхания, составляя к заключительной отметке наблюдения 62,61%. Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов первого года жизни по количеству впервые выявленных случаев также выделяются врожденные аномалии и патологии нервной системы. У детей возрастного периода от 0 до 14 лет достаточно часто регистрируются травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних

причин, некоторые инфекционные и паразитарные заболевания, а также болезни кожи и подкожной клетчатки. Среди пациентов в возрасте 15–17 лет структуру «лидирующих» классов болезней формируют травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин, болезни кожи и подкожной клетчатки, болезни глаза и его придаточного аппарата, а также болезни органов пищеварения [32] (Рисунок 1.1).

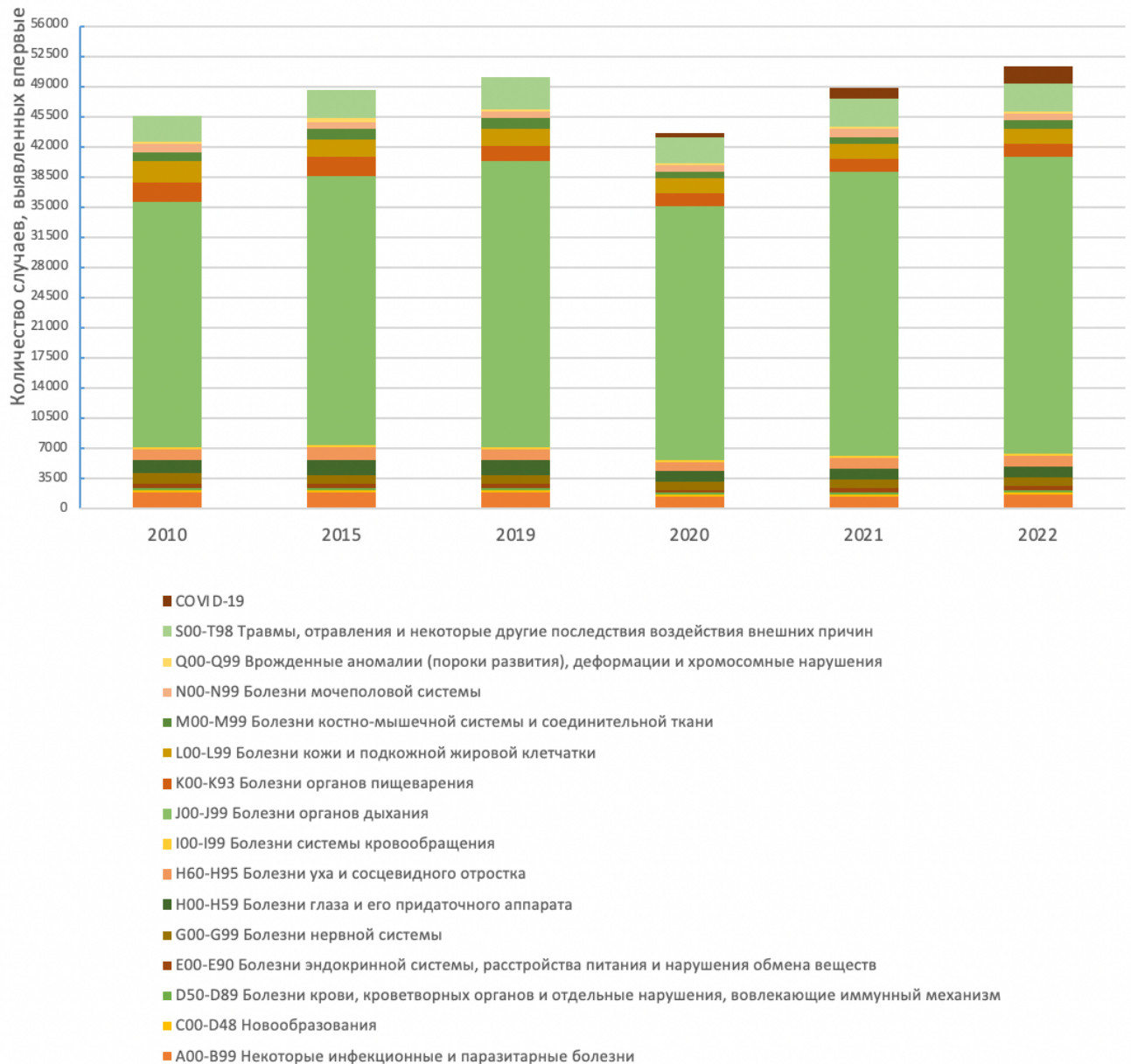


Рисунок 1.1. Динамика заболеваемости в педиатрии по классам болезней.

Стоит отметить, что в последние годы в педиатрической популяции в целом регистрируются темпы прироста заболеваемости по группам C00-D48 – Новообразования, J00-J99 - Болезни органов дыхания, S00-T98 - Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин. Примечательно, что у пациентов первого года жизни положительная динамика заболеваемости обусловлена воздействием внешних причин, в среднем

возрастном сегменте показатель прироста формируется преимущественно за счет онкологических патологий, болезней органов дыхания, а также травм, отравлений и иных внешних воздействий, у пациентов в возрасте 15-17 лет высокие величины темпов роста и прироста фиксируются в рамках круга болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ, а также патологий дыхательной системы [44]. При этом в структуре болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ выделяются сахарный диабет и ожирение, демонстрируя резкое увеличение параметров заболеваемости в группах пациентов 0-14 и 15-17 лет в 2,2 и 1,6 раза, а также 2,0 и 1,9 раза соответственно (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 - Анализ заболеваемости в педиатрии по классам болезней

Код МКБ-10	Возрастной период	Темп роста базисный, 2010/2022, %	Темп прироста базисный, 2010/2022, %
Зарегистрировано заболеваний – всего Из них:	Первый год жизни	69,1	-30,9
	0-14 лет	110,49	+10,49
	15-17 лет	107	+7
A00-B99 Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	Первый год жизни	52,5	-47,5
	0-14 лет	88	-12
	15-17 лет	74	-26
C00-D48 Новообразования	0-14 лет	124,8	+24,8
	15-17 лет	137,1	+37,1
D50-D89 Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	Первый год жизни	43,88	-56,12
	0-14 лет	60,58	-39,42
	15-17 лет	101,81	+1,81
E00-E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	Первый год жизни	39,18	-60,82
	0-14 лет	105,54	+5,54
	15-17 лет	115,66	+15,66
G00-G99 Болезни нервной системы	Первый год жизни	84,99	-15,01
	0-14 лет	82,83	-17,17
	15-17 лет	95,82	-4,18
H00-H59 Болезни глаза и его придаточного аппарата	Первый год жизни	73,52	-26,48
	0-14 лет	86,64	-13,36
	15-17 лет	96,43	-3,57
H60-H95 Болезни уха и сосцевидного отростка	Первый год жизни	56,34	-43,66
	0-14 лет	91,7	-8,3

	15-17 лет	96,43	-3,57
I00-I99 Болезни системы кровообращения	0-14 лет	74,27	-25,73
	15-17 лет	82,86	-17,14
J00-J99 Болезни органов дыхания	Первый год жизни	72,76	-27,24
	0-14 лет	120,92	+20,92
	15-17 лет	117,9	+17,9
K00-K93 Болезни органов пищеварения	Первый год жизни	58,2	-41,8
	0-14 лет	67,18	-32,82
	15-17 лет	76,46	-23,54
L00-L99 Болезни кожи и подкожной жировой клетчатки	0-14 лет	74,3	-25,7
	15-17 лет	74	-26
M00-M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	0-14 лет	79,93	-20,07
	15-17 лет	84	-16
N00-N99 Болезни мочеполовой системы	Первый год жизни	65,24	-34,76
	0-14 лет	88,23	-11,77
	15-17 лет	81,27	-18,73
Q00-Q99 Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	Первый год жизни	101,68	+1,68
	0-14 лет	91,78	-8,22
	15-17 лет	64,29	-35,71
S00-T98 Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	Первый год жизни	114,34	+14,34
	0-14 лет	116,95	+16,95
	15-17 лет	96,44	-3,56

Общие тенденции состояния здоровья детского населения подтверждают необходимость повышения качества медицинской помощи детям, включая совершенствование лекарственного обеспечения педиатрических пациентов.

1.5. Детское ожирение как модель для оптимизации лекарственного обеспечения в контексте рационального применения лекарственных средств

За последние десятилетия частота ожирения в педиатрии резко возросла, затронув около 107,7 миллионов детей и подростков во всем мире [1]. По данным крупного международного исследования N. H. Phelps et al., с 1990 по 2022 гг. распространенность ожирения, стандартизированная по возрасту ребенка, увеличилась на 93% у девочек в 186 странах и на 98% у мальчиков в 195 странах, что позволяет рассматривать заболевание как глобальную проблему общественного здравоохранения [170].

ВОЗ определяет избыточную массу тела и ожирение как аномальное или избыточное накопление жировой ткани, представляющее риск для здоровья. В работах зарубежных авторов

показана многофакторная природа ожирения у детей и подростков в условиях воздействия эпигенетических, метаболических, поведенческих и социально-экономических детерминант, формирующих сложный патогенетический каскад [134, 151, 153].

Сегодня в рутинной клинической практике в качестве скрининговых инструментов применяются простые антропометрические показатели. Индекс массы тела (ИМТ; $\text{кг}/\text{м}^2$) используется в качестве косвенного маркера ожирения у детей и подростков и соотносится с популяционными референсными значениями с учетом пола и возраста [171].

С позиций совершенствования лекарственного обеспечения принципиальное значение имеют современные подходы к диагностике ожирения. Традиционное использование индекса массы тела имеет ряд ограничений, поскольку не позволяет дифференцировать избыточную жировую массу, а также висцеральное распределение жировой ткани от подкожного. В 2025 году Комиссия The Lancet и Европейская ассоциация по изучению ожирения предложили новую структуру диагностики ожирения, включающую, помимо индекса массы тела, дополнительные измерения размеров тела (окружность талии, соотношение талии и бедер или соотношение талии и роста). Обновленное определение дифференцирует «клиническое ожирение» как хроническое системное заболевание, непосредственно вызванное избыточной адипозностью, от «преклинического ожирения» — состояния избыточной адипозности без признаков дисфункции органов или функциональных ограничений в повседневной деятельности, но с повышенным будущим риском для здоровья. Эта дифференциация имеет прямое значение для фармакотерапии, поскольку определяет показания к медикаментозному лечению [181, 199].

Для различных возрастных групп рекомендованы специфические стандарты: WHO Child Growth Standards применяется для детей 0–5 лет во многих странах, включая США для возрастной группы 0–2 года. Для детей старшего возраста и подростков 5–19 лет используется стандарт WHO Growth Reference, где избыточная масса тела определяется как $\text{ИМТ} \geq 1 \text{ Standard Deviation (SD)}$, а ожирение — $\geq 2\text{SD}$ от медианных значений. Альтернативно применяются референсы Centers for Disease Control США (2–20 лет) с пороговыми значениями >85 -го и ≥ 95 -го перцентилей, соответственно, а также стандарты International Obesity Task Force для эпидемиологических исследований. Особое клиническое значение имеет абдоминальное ожирение, ассоциированное с повышенным кардиометаболическим риском. При этом оценка окружности талии проводится с использованием региональных и международных стандартов, а соотношение объема талии к росту $>0,5$ признаётся валидным маркером абдоминального ожирения, не требующим референсных сравнений [171].

Методы лечения детского ожирения ограничены и преимущественно заключаются в модификации образа жизни, однако, в тяжелых случаях показаны медикаментозное лечение и бариатрическая хирургия. Современные методы фармакотерапии детского ожирения

практически не используются в педиатрической популяции, а доказательств для каждой медицинской технологии недостаточно. На сегодняшний день лишь два препарата, предназначенные для хронического снижения веса у подростков с 12 лет, доказали свою безопасность, эффективность и одобрены во всем мире — лираглутид и орлистат [104].

Согласно Клиническим рекомендациям Американской академии педиатрии 2023 года, фармакотерапия для снижения веса может быть предложена детям в возрасте 8–11 лет с диагностированным ожирением и сопутствующими заболеваниями, связанными с ожирением, и должна быть предложена подросткам в возрасте 12 лет и старше с ожирением в дополнение к лечению поведением и образом жизни. В настоящее время пять лекарственных препаратов одобрены FDA специально для лечения негенетического ожирения у детей и подростков: фентермин (одобрен в 1959 году для краткосрочного использования у подростков старше 16 лет), орлистат (одобрен в 2003 году для подростков старше 12 лет), лираглутид (одобрен в 2020 году для подростков старше 12 лет), комбинация фентермин/топирамат (одобрена в 2022 году для подростков старше 12 лет) и семаглутид (одобрен в 2023 году для подростков старше 12 лет). Сетмеланотид, агонист рецептора меланокортина-4, недавно одобрен для детей с определенными синдромальными или моногенными формами ожирения. Учитывая ограниченное число одобренных фармакологических опций, в клинической практике имеет место нерегламентированное (off-label) использование других препаратов, включая метформин, комбинацию налтрексон/бупропион и топирамат в монотерапии [99]. Кроме того, отмечается возможность использования метформина как препарата первой линии для пациентов с инсулинорезистентностью, предиабетом или метаболическим синдромом [104].

Среди одобренных препаратов наиболее эффективными в краткосрочной перспективе являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. В исследовании STEP TEENS, 68-недельном двойном слепом исследовании, сравнивавшем семаглутид с плацебо у подростков с ожирением, лечение семаглутидом снизило индекс массы тела на 16,7% по сравнению с плацебо, причем 76% в группе семаглутида имели снижение индекса массы тела на 5% и более. Значительное снижение массы тела отмечено в группе семаглутида: 37% имели потерю массы тела на 20% и более. Лираглутид, одобренный для подростков с ожирением, также продемонстрировал эффективность: в крупнейшем исследовании снижение индекса массы тела на 5% и более наблюдалось у 43,3% в группе лираглутида по сравнению с 18,7% в группе плацебо [103, 148]. Комбинация фентермин/топирамат, одобренная в 2022 году, показала снижение индекса массы тела на 10,4% при максимальной дозе, при этом 68% пациентов в группе максимальной дозы имели снижение индекса массы тела на 5% и более [144]. Орлистат, одобренный в 2003 году, демонстрирует скромную эффективность: снижение индекса массы тела на 5% и более наблюдалось у 26,5% в группе орлистата по сравнению с 15,7% в группе

плацебо [96]. Фентермин в монотерапии, несмотря на длительную историю применения, характеризуется крайне ограниченными данными об эффективности у детей [99].

В контексте перспектив совершенствования лекарственного обеспечения детей с ожирением особый интерес представляют новые классы препаратов, проходящие клинические исследования у взрослых, которые после подтверждения их эффективности и безопасности могут рассматриваться для будущих педиатрических исследований. Среди них следует выделить тирзепатид — двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1, одобренный для лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа у взрослых [101]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали, что тирзепатид приводит к значительному снижению массы тела: в группе наибольшей дозировки (15 мг) 88,1% пациентов потеряли не менее 5% массы тела, 63,3% — не менее 10% и 51,8% — не менее 15% массы тела. Кроме того, тирзепатид улучшает кардиометаболические факторы риска, включая гликированный гемоглобин, окружность талии, индекс массы тела и липидный профиль, и демонстрирует благоприятный профиль безопасности [86].

Перспективными также являются двойные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и глюкагона, которые способствуют снижению массы тела за счет активации обоих типов рецепторов, минимизируя риск гипергликемии, наблюдаемый при активации только рецепторов глюкагона. В исследовании фазы 2 сурвудутид (инъекционный двойной агонист рецепторов глюкагона и ГПП-1) продемонстрировал значительное среднее снижение массы тела: на 6,2%, 12,5%, 13,2% и 14,9% при дозировках 0,6 мг, 2,4 мг, 3,6 мг и 4,8 мг соответственно, по сравнению с 2,8% в группе плацебо. В рандомизированном исследовании фазы 2b с участием взрослых с сахарным диабетом 2 типа котадутид (агонист рецепторов глюкагона и ГПП-1) продемонстрировал значительные улучшения гликемического контроля и массы тела по сравнению с плацебо ($p < 0,001$ для всех показателей), а также благоприятные изменения липидных параметров, уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, пропептида коллагена III типа и показателей метаболически-ассоциированной стеатотической болезни печени [182].

Наиболее значимые результаты получены для ретатрутида — тройного агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, глюкозозависимого инсулиотропного полипептида и глюкагона. В 48-недельном исследовании фазы 2 с участием 338 взрослых с избыточной массой тела или ожирением среднее снижение массы тела составило 8,7%, 17,1%, 22,8% и 24,2% при дозировках 1 мг, 4 мг, 8 мг и 12 мг соответственно, по сравнению с 2,1% в группе плацебо [141].

Разрабатываются также пероральные формы агонистов ГПП-1. Хотя пероральный семаглутид еще не одобрен FDA для лечения ожирения, имеющиеся данные указывают на то, что его применение в дозе 50 мг ежедневно ассоциировано с клинически значимым снижением массы

тела. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 с участием взрослых с избыточной массой тела или ожирением без сахарного диабета 2 типа среднее изменение массы тела от исходного уровня к 68-й неделе составило -15,1% в группе перорального семаглутида и -2,4% в группе плацебо. Исследования фазы 2 и фазы 3 также показали, что орфорглипрон (пероральный непептидный агонист рецепторов ГПП-1) ассоциирован со снижением массы тела и улучшением кардиометаболических параметров у взрослых с ожирением или избыточной массой тела и как минимум одним коморбидным состоянием, связанным с массой тела, при отсутствии диабета [166].

Таким образом, фармакотерапия педиатрического ожирения активно развивается в последние годы, предлагая новые возможности для детей и подростков, у которых модификация образа жизни сама по себе не приводит к достаточному снижению массы тела. Несмотря на то, что вмешательства, направленные на изменение образа жизни, остаются основой ведения детей с ожирением, лекарственные препараты предоставляют дополнительные опции для отдельных категорий пациентов, нуждающихся в более интенсивной поддержке. В то же время сохраняются значительные исследовательские пробелы: ограничены данные о долгосрочной безопасности и эффективности, особенно для детей младше 12 лет и для различных популяций. Существует потребность в исследованиях, оценивающих исходы, выходящие за рамки снижения индекса массы тела, такие как композиция тела, психосоциальное благополучие и качество жизни. Оптимизация доступа и обеспечение справедливости в фармакотерапии, а также интеграция этих методов лечения в комплексные модели ведения пациентов являются критически важными направлениями для будущих исследований. Продолжающаяся разработка новых лекарственных средств, включая ко-агонисты и три-агонисты инкретинов, открывает перспективы создания еще более эффективных методов лечения и индивидуализированной терапии в ближайшие годы, что подтверждает обоснованность выделения ожирения в педиатрии как приоритетной нозологии для совершенствования лекарственного обеспечения [182].

Общие глобальные тенденции состояния здоровья детского населения в части резкого роста первичной и общей заболеваемости вполне соответствуют динамике зарегистрированных случаев патологий эндокринной системы в российской педиатрии и подтверждают необходимость повышения качества медицинской помощи детям с ожирением, включая совершенствование лекарственного обеспечения педиатрических пациентов. Так, в Российской Федерации в период с 2010 по 2022 гг. на фоне прироста численности детского населения на 11,22% отмечается увеличение первичной заболеваемости в целом на 13,41%. Примечательно, что в Российской Федерации в структуре болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ ожирение демонстрирует резкое увеличение параметров

заболеваемости в группах пациентов 0-14 и 15-17 лет на 57,37%, а также на 87,85%, соответственно (Рисунок 1.2) [46].

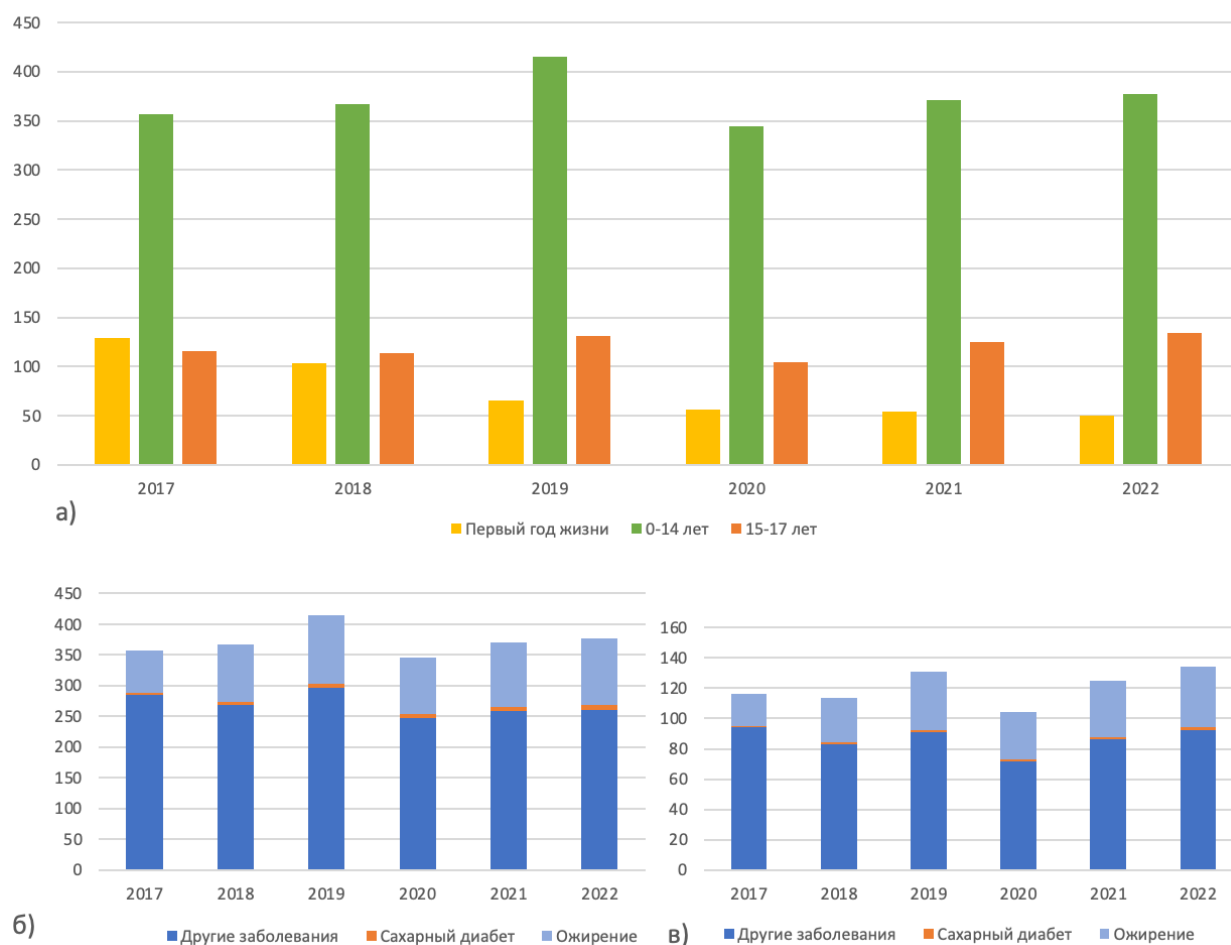


Рисунок 1.2. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ.

Примечание:

а) – общая структура заболеваемости

б) – заболеваемость в возрастной категории 0-14 лет

в) – заболеваемость в возрастной категории 15-17 лет

Маршрутизация педиатрического пациента с ожирением осуществляется в соответствии с положениями Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 апреля 2026 г. № 266н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при ожирении (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» и клиническими рекомендациями «Ожирение у детей». Маршрут пациента включает последовательную реализацию этапов выявления, диагностики, лечения и диспансерного наблюдения (Рисунок 1.3). Национальные клинические рекомендации 2024 года по лечению ожирения у детей в первоочередном порядке предполагают формирование

и поддержание норм рационального питания с учетом возрастных особенностей, ежедневные физические нагрузки умеренной и высокой интенсивности [30]. Основными целями диетотерапии являются стабилизация или постепенное снижение массы тела при сохранении темпов роста, предотвращение нутритивных дефицитов и формирование устойчивых здоровых пищевых привычек [34, 83, 165]. Универсальные компоненты сбалансированного рациона включают снижение энергетической плотности питания за счёт исключения сахаросодержащих напитков, ограничения добавленных сахаров, рафинированных злаков и ультраобработанных продуктов при одновременном увеличении потребления овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов и источников белка [106, 175]. Ключевым принципом является использование нормокалорийного рациона, соответствующего возрастным и физиологическим потребностям ребёнка, с адекватным содержанием белков, углеводов, витаминов и минералов и минимально необходимым количеством жиров [30, 174]. Такой рацион не направлен на создание искусственного энергетического дефицита, а подразумевает возврат к физиологической норме питания, что с учётом исходно повышенного энергопотребления у детей с ожирением формирует спонтанный энергетический дефицит по отношению к привычному рациону [162, 191].

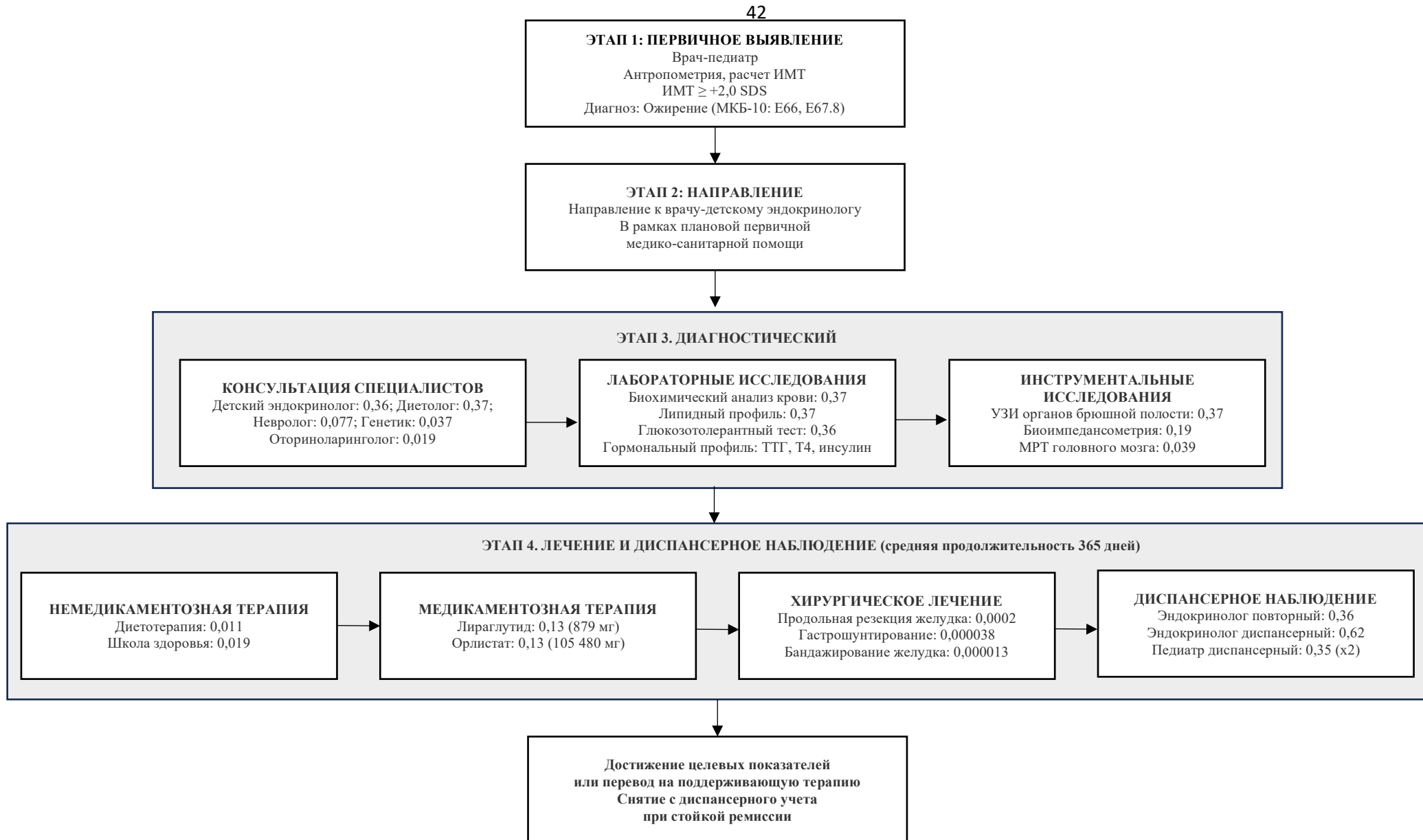


Рисунок 1.3. Алгоритм оказания медицинской помощи детям с ожирением

Практическая реализация нормокалорийного подхода включает отказ от сахаросодержащих напитков, ограничение сладких фруктов до одной порции в день (≈ 100 г), обеспечение обязательного завтрака и четырёхразового питания, контроль размера порций с использованием модели «тарелки здорового питания», а также увеличение потребления овощей (300–400 г в день в зависимости от возраста), цельнозерновых продуктов и пищевых волокон [30, 174].

Однако при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляет не менее 1 года (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2) клинические рекомендации прямо указывают на необходимость предложения медикаментозной терапии лираглутидом и орлистатом с 12-летнего возраста. Детям с осложнениями и коморбидными состояниями разрешен прием метформина (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 5).

Принципиально иной подход к терапии детского ожирения реализован в Китайской Народной Республике, где согласно экспертному консенсусу, диетотерапия также признана ядром немедикаментозного лечения, однако акцент сделан на контролируемом управлении энергетической плотностью рациона [192]. Для практической реализации рекомендуется система «светофора», разделяющая продукты на три категории: зелёная группа (предпочтительные продукты, составляющие основу рациона — овощи, фрукты, нежирные молочные продукты, вода, цельнозерновые), жёлтая группа (продукты умеренного потребления) и красная группа (ограничиваемые продукты — сахаросодержащие напитки, жареные, жирные продукты и фастфуд). При отсутствии значимого улучшения динамики массы тела после начальной реструктуризации рациона может рассматриваться дальнейшее умеренное снижение энергопотребления под медицинским контролем [34].

Таким образом, несмотря на наличие международных клинических рекомендаций и широкий спектр одобренных фармакологических стратегий лечения ожирения у подростков, ряд вопросов остаются открытыми. К ним, в первую очередь, относится ограниченное число зарегистрированных ЛП с доказанной эффективностью и безопасностью для детей младше 12 лет. Кроме того, одобренные для применения у подростков (с 12 лет) препараты демонстрируют низкую эффективность по сравнению с инновационными позициями, разработанными для взрослой популяции. Кроме того, в Российской Федерации выбор одобренных препаратов для лечения ожирения у детей лимитирован всего двумя фармакологическими позициями — лираглутидом и орлистатом, что усугубляет проблему терапевтической недостаточности и делает

невозможным применение принципов персонализированной медицины при выборе тактики фармакотерапии [30].

В связи с этим, особый научный и практический интерес представляет анализ доступности на российском рынке агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) — класса препаратов, демонстрирующих высокую эффективность в снижении массы тела у взрослых, в частности семаглутид, зарегистрированный в Российской Федерации для лечения ожирения у взрослых и имеющий разрешение FDA на применение в педиатрической практике в США [99].

По данным на 04.05.2026 г. на российском фармацевтическом рынке зарегистрированы 8 ЛП лираглутида, а также 19 ЛП семаглутида, у 6 и 17 из которых, соответственно, держателем регистрационного удостоверения является производитель, локализованный на территории Российской Федерации. Держателем РУ двух ЛП лираглутида (Саксенда и Виктоза) и двух ЛП семаглутида (Оземпик и Ребелсас) является компания Novo Nordisk (Дания) [12].

ЛП лираглутида с торговыми наименованиями (ТН) Весфол, Энлигрия, Масиза и Саксенда показаны к применению у подростков с 12 лет для лечения ожирения, а ТН Шугалес, Мелитид, Квинлиро и Виктоза рекомендованы к применению с 10 лет в качестве одного из компонентов терапии сахарного диабета 2-го типа. ЛП семаглутида не имеют зарегистрированного педиатрического показания при ожирении и рекомендованы к применению у пациентов старше 18 лет для лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Все ЛП лираглутида и большинство ЛП семаглутида представлены в виде раствора для подкожных инъекций, при этом среди ЛП семаглутида 2 наименования, показанные для лечения сахарного диабета 2-го типа у пациентов старше 18 лет (Семальтара (РФ) и Ребелсас (Дания)), представлены в таблетированной форме [12].

Стоит отметить, что в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов включены лекарственные препараты, применяемые для лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа у взрослых, на основе семаглутида и метформина [56]. Однако лекарственные препараты лираглутида и орлистата, рекомендованные для лечения ожирения у детей и подростков, отсутствуют в утвержденном перечне, что, в свою очередь, ограничивает доступность препарата для пациентов, получающих медицинскую помощь, а также определяет актуальность круга вопросов в области формирования доказательной базы применения данных препаратов в младших возрастных группах.

Выводы по главе 1

1. Проведенный анализ нормативно-правовой базы Российской Федерации в области оказания медицинской помощи педиатрическим пациентам свидетельствует о наличии законодательных механизмов, регламентирующих включение лекарственных препаратов,

применяемых off-label, в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации при условии подтверждения их эффективности и безопасности. Однако вопросы точности дозирования, приемлемости лекарственных форм для детской практики с учетом возрастных особенностей растущего организма остаются недостаточно урегулированными. Установлено, что возможности фармакотерапии в педиатрии лимитированы ограниченным ассортиментом лекарственных препаратов, зарегистрированных в специальных детских дозировках и лекарственных формах, что подтверждается как зарубежными, так и отечественными данными.

2. Обзор зарубежных исследований демонстрирует высокую и стабильную распространенность off-label назначений в педиатрической практике (от 28,1% до 99,6% в различных условиях оказания медицинской помощи), а также сохраняющиеся правовые и организационные сложности решения данной проблемы, несмотря на принятие специализированных регламентов (ЕС № 1901/2006) и создание педиатрических формуляров в ряде европейских стран.

3. Исследования, проведенные в Российской Федерации, подтверждают общую мировую тенденцию: off-label назначения ассоциированы с развитием серьезных нежелательных реакций (до 84% от всех зарегистрированных случаев), наиболее частыми из которых являются ангионевротический отек, кожные проявления и бронхоспазм. Типичными ошибками фармакотерапии признаны полипрагмазия, ошибки дозирования и применение препаратов вне инструкции, при этом в амбулаторных условиях до 50% назначений антибиотиков детям являются неоправданными.

4. Анализ заболеваемости детского населения Российской Федерации за период 2010–2022 гг. регистрирует увеличение первичной заболеваемости на 13,41% на фоне прироста численности детского населения на 11,22%. В структуре заболеваемости преобладают болезни органов дыхания (62,61%), а также отмечается значительный рост патологий эндокринной системы, среди которых ожирение демонстрирует резкое увеличение параметров заболеваемости в группах 0–14 лет (на 57,37%) и 15–17 лет (на 87,85%).

5. На примере ожирения в педиатрии установлено несоответствие между зарегистрированными показаниями лекарственных препаратов и реальными терапевтическими потребностями детской популяции: препараты лираглутида и орлистата, рекомендованные национальными клиническими рекомендациями для лечения ожирения у детей с 12 лет, отсутствуют в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что ограничивает их доступность для данной категории пациентов.

6. Установлено, что систематические обзоры и метаанализы, фармакоэкономический анализ, РВРК-моделирование, байесовские адаптивные дизайны и фармакодинамическое моделирование являются взаимодополняющими методологическими инструментами,

позволяющими преодолеть дефицит клинических данных в педиатрии и повысить доказательность, безопасность и экономическую обоснованность фармакотерапии у детей.

Полученные выводы создают теоретическую основу для обоснования перспективных направлений развития педиатрической фармакотерапии и оптимизации системы лекарственного обеспечения детского населения.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы была разработана методология, которая включает четыре взаимосвязанных этапа (Рисунок 2.1).

- **Объектом исследования** является система лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением в Российской Федерации.

- **Предмет исследования** - научно обоснованные подходы к совершенствованию лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением.

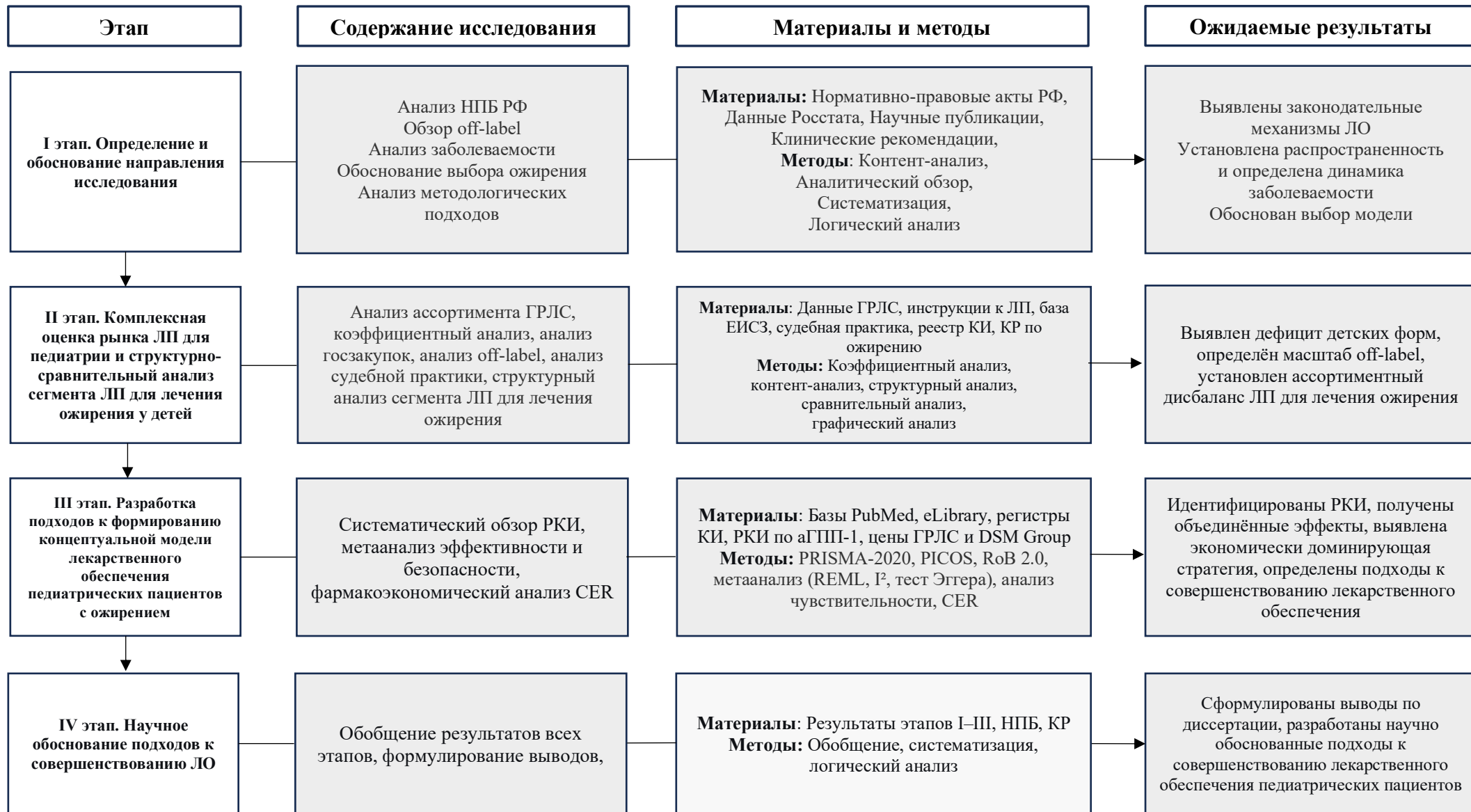


Рисунок 2.1. Структурно-логическая схема диссертационного исследования

На **первом этапе** было определено и обосновано направление диссертационного исследования, а именно: выбор предмета и объекта исследования, формирование понятийного аппарата и разработка программы проведения комплексных исследований, направленных на совершенствование лекарственного обеспечения педиатрических пациентов (на примере фармакотерапии ожирения агонистами рецепторов ГПП-1). Для реализации поставленной цели осуществлён анализ нормативно-правовой базы Российской Федерации в сфере лекарственного обеспечения детей, а также обзор зарубежных и отечественных исследований, посвящённых проблеме нерегламентированного (off-label) применения лекарственных препаратов в педиатрической практике. Проведён анализ заболеваемости детского населения за период 2010–2022 гг., позволивший обосновать выбор ожирения в качестве приоритетной нозологической модели. Систематизированы современные методологические подходы к оценке фармакотерапии в педиатрии. По результатам этапа сформулирована исходная гипотеза исследования, определены его цель, задачи и разработана программа последующих этапов. В качестве материалов использовались научные публикации, регистрируемые в базах данных PubMed [177] и eLibrary.Ru [113], нормативно-правовые акты содержащиеся в справочно-правовых системах «Консультант Плюс» [37] и «ГАРАНТ» [9] данные Федеральной службы государственной статистики и аналитические материалы Министерства здравоохранения Российской Федерации [28].

На **втором этапе** была проведена комплексная оценка российского рынка лекарственных препаратов для педиатрии. Осуществлен анализ ассортиментной матрицы на основе данных ГРЛС, с использованием коэффициентов широты, полноты, глубины и индекса обновления. Проведена структуризация ассортимента по способам и путям введения, лекарственным формам, а также оценка соответствия национального портфеля перечню ВОЗ, национальному педиатрическому формуляру и перечню ЖНВЛП. Выполнен анализ возрастных ограничений и доли специальных детских лекарственных форм. На примере Санкт-Петербурга за период 2016–2023 гг. проанализированы госпитальные закупки лекарственных препаратов для детей, масштабы off-label применения, судебная практика и реестр клинических исследований. Дополнительно проведен структурно-сравнительный анализ сегмента лекарственных препаратов для лечения ожирения. По результатам этапа выявлен дефицит специальных детских лекарственных форм, установлен высокий уровень off-label назначений, определен ассортиментный дисбаланс в сегменте ожирения, что обосновало необходимость изыскания новых фармакологических стратегий.

Материалами для исследования рынка служили данные ГРЛС за 2023–2026 гг., а также инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов (Рисунок 2.1). [12].

Анализ проводился в рамках стандартов этического и профессионального поведения международного кодекса ICC/ESOMAR [40].

Ассортиментную матрицу оценивали с учетом коэффициентов широты, полноты и глубины. Коэффициент широты (Кш) определяли как отношение числа ассортиментных групп, разрешенных к применению в педиатрии, к числу ассортиментных групп, представленных в ГРЛС. Коэффициент полноты (Кп) в рамках отдельной ассортиментной группы рассчитывали, как отношение количества международных непатентованных наименований (МНН), допустимых для детской практики, к базовой величине (общее количество зарегистрированных наименований). Коэффициент глубины (Кг) в рамках отдельной ассортиментной группы рассматривали как отношение количества наименований, разрешенных для применения в педиатрии, к количеству торговых наименований, зарегистрированных в ГРЛС с учетом лекарственной формы и дозировки. Индекс обновления (Io) в рамках отдельной ассортиментной группы определяли как отношение новых рыночных позиций к базовой величине.

Анализ потребления лекарственных препаратов медицинскими организациями педиатрического профиля проводили на примере Санкт-Петербурга как субъекта с одной из наиболее развитых систем оказания медицинской помощи детям с использованием единой информационной системы в сфере закупок (ЕИСЗ) Российской Федерации за период 2016–2023 гг. на основании выставленных электронных заявок на проведение аукциона и заключенных контрактов [24].

Перспективы развития фармацевтического рынка в анализируемом сегменте оценивали с точки зрения текущих, приостановленных, прекращенных и завершенных клинических исследований в детской популяции в рамках области применения «Педиатрия» на основе контент-анализа реестра разрешений на проведение клинических исследований за период с 01.01.2016 г. по 31.12.2023 г. [58].

Мониторинг судебной практики проводили методом контент-анализа с помощью кросс-платформенной справочной правовой системы «Консультант плюс» на уровне решений высших судов за период с 01.01.2016 г. по 31.12.2023 г. с использованием расширенного поиска по ключевым словам «лекарственное обеспечение детей» [37].

На **третьем этапе** выполнены систематический обзор, метаанализ эффективности и безопасности лираглутида и семаглутида у детей с ожирением, а также фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность». Полученные результаты послужили основой для разработки научно обоснованных подходов к совершенствованию лекарственного обеспечения педиатрических пациентов.

Систематический обзор на третьем этапе проводился в соответствии с рекомендациями руководства PRISMA-2020 [172, 173]. Все методологические аспекты настоящего

систематического обзора были строго predeterminedены на этапе планирования исследования и оставались неизменными в процессе его выполнения. Так, были заранее сформулированы и зафиксированы: целевые показатели исследования, детальная стратегия поиска научной литературы, четкие критерии включения и исключения исследований, стандартизированные алгоритмы скрининга публикаций, методология оценки источников, принципы качественного синтеза данных, подходы к оценке риска систематических ошибок и уровня достоверности доказательств, а также процедуры разрешения возможных разногласий между исследователями. Протокол данного систематического обзора не был зарегистрирован в специализированных реестрах клинических исследований (КИ) и не публиковался в открытых источниках.

Включенные в обзор КИ являлись полнотекстовыми статьями на английском языке, находящимися в свободном доступе и соответствующими требованиям по системе PICO(S) (Таблица 2.1) [161].

Таблица 2.1 – Критерии включения клинических исследований PICO(S)

Критерий PICO(S)	Критерий включения
Популяция	Педиатрическая популяция (возраст до 18 лет) с диагностированным первичным (идиопатическим) ожирением, согласно установленным международным критериям
Интервенция	Терапия лираглутидом/семаглутидом в качестве основной фармакологической интервенции
Сравнение	Наличие контрольной группы, получающей плацебо, или группы базисного/стандартного лечения
Конечные точки	Любые релевантные детскому ожирению, побочные эффектов
Дизайн исследований	Рандомизированные контролируемые исследования

Критерии в отношении пола участников, лекарственных форм исследуемых препаратов, временного периода и рабочего языка не были установлены. Исследования, несоответствующие следующим хотя бы одному из перечисленных критериев были исключены, а также систематические обзоры, метаанализы, post hoc и доклинические исследования, статьи, полнотекстовый вариант которых не доступен, протоколы заседаний, рефераты, отчеты, серии клинических случаев и другие материалы низких уровней доказательности.

Систематический поиск проводился в базах PubMed [177], eLibrary.Ru [113] и регистрах клинических исследований Российской Федерации (Реестр разрешений на проведение клинических исследований) [58], США (ClinicalTrials.gov) [100], Евросоюза (EU Clinical Trial Register [115], EU Clinical Trials Information System [116]), КНР (Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR [97]) и Великобритании (UK Clinical Study Register [198]) (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Поисковые запросы в базах данных и регистрах

База данных	Запрос	Результаты
PubMed	((liraglutide) OR (semaglutide) OR (GLP1R agonist*)) AND (obesity) AND ((child*) OR (adolescent*) OR ("p(a)ediatric"))	357
eLIBRARY	((лираглутид) или (семаглутид) или (аГПП-1) или (liraglutide) или (semaglutide) или (GLP1R agonist)) и ((дети) или (child) или (подростки) или (adolescents) или (педиатрия) или (pediatrics)) и ((ожирение) или (obesity)) Тип публикации: статьи в журналах Где искать: в названии публикации, в аннотации, в ключевых словах	136
ГРЛС (Реестр на разрешение проведения клинических исследований)	Наименование ЛП – лираглутид/семаглутид	59
ClinicalTrials.gov	Condition/disease: obesity Intervention/treatment: Liraglutide OR Semaglutide Age: Child (birth - 17)	39
EU Clinical Trial Register	((liraglutide) OR (semaglutide)) AND (obesity) Select Age Range: under 18	6
Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR)	Interventions: liraglutide or semaglutide Target disease: obesity	6
EU Clinical Trials Information System	Liraglutide*, Semaglutide* Medical condition: obesity Age group of participants: 0 -17 years	4
UK Clinical Study Register	Interventions: liraglutide or semaglutide Participant age range: child	0

Процедуры скрининга, оценки соответствия исследований установленным критериям включения, извлечения данных и анализа риска систематической ошибки во включенных клинических исследованиях выполнялись вручную, без применения автоматизированных систем. На первом этапе проводили скрининг заголовков и аннотаций всех выявленных публикаций, после чего осуществляли детальную оценку полных текстов статей, предварительно отобранных как потенциально соответствующие критериям включения. Процесс извлечения данных из включенных исследований проводился максимально тщательно — фиксировались все имеющиеся в первоисточниках сведения об участниках исследования, показателях эффективности и безопасности вмешательства, включая данные, представленные в дополнительных материалах, без какой-либо модификации или количественной трансформации исходных данных.

Оценка риска предвзятости в рандомизируемых контролируемых исследованиях проводилась с использованием инструмента Cochrane Risk of Bias (RoB) 2.0, позволяющего оценить риски смещения результатов по пяти доменам [189]. Графические данные были оцифрованы с помощью WebPlotDigitizer [209]. Все данные аккумулировались в сводные таблицы Microsoft Excel 2021. Разведочный анализ данных проводился в R Statistics.

Метаанализ проводился по данным систематического обзора 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ) [105, 121, 143, 159, 210], проведенного в соответствии с рекомендациями PRISMA-2020 [172, 173].

Для сравнения эффектов препаратов (лираглутида и семаглутида) и плацебо на изучаемые исходы был выполнен метаанализ с использованием модели случайных эффектов. Оценка суммарных эффектов проводилась методом взвешенной обратной дисперсии. Результаты метаанализа представлены в виде разницы средних (англ. mean difference, MD) для непрерывных исходов и относительного риска (англ. relative risk, RR) для дихотомических исходов. Расчет относительного риска для нежелательных явлений проводился с поправкой на нулевые значения путем добавления 0.5 к числу событий и объему выборки в каждой группе. Доверительные интервалы (ДИ) для RR рассчитывались с использованием приближения Вальда.

Для оценки неоднородности между исследованиями использовалась модель случайных эффектов с оценкой вариабельности τ^2 методом ограниченного максимального правдоподобия (англ. Restricted Maximum Likelihood, REML). Гетерогенность между исследованиями оценивалась с помощью статистики I^2 (процент общей вариативности, обусловленный неоднородностью) и теста Кокрана (Q). Уровень неоднородности оценивался с помощью индекса I^2 , где значения $I^2 \leq 30\%$ рассматривались как низкая неоднородность, 30–60% – как умеренная, а значения выше 60% – как высокая неоднородность. Дополнительно рассчитывался 95% прогностический интервал (англ. prediction interval), отражающий ожидаемый диапазон эффектов в аналогичных будущих исследованиях.

Выбор конечных точек для статистического синтеза проводился поэтапно и основывался на двух ключевых принципах: частотности встречаемости в первичной отчетности включенных исследований и клинико-методологической однородности для обеспечения корректного объединения данных. Перед проведением метаанализа был выполнен систематический эксплораторный анализ доступных показателей эффективности во всех включенных в обзор рандомизированных контролируемых исследованиях. Критерием включения показателя в количественный синтез являлась его документированная доступность как минимум в 80% (4 из 5) исследований. По результатам этого анализа было установлено, что наиболее часто в качестве конечных точек, отражающих влияние терапии, использовались: масса тела ($n = 4$) и Z-критерий индекса массы тела (ИМТ) ($n = 4$). В проанализированных исследованиях применялась различная

терминология для обозначения стандартизированного показателя ИМТ: в части работ использовался термин "Z-критерий ИМТ" (BMI Z-score), в других — "стандартное отклонение ИМТ" (standard deviation score (SDS) BMI). Несмотря на терминологические различия, оба показателя представляют собой математически эквивалентные величины, характеризующие отклонение ИМТ пациента от средних значений для соответствующей возрастно-половой группы, выраженное в единицах стандартного отклонения.

Для оценки профиля безопасности применялся аналогичный частотный подход. В качестве конечных точек были выбраны нежелательные явления (НЯ), сообщавшиеся с наибольшей частотой в проанализированных исследованиях. Общие желудочно-кишечные нежелательные явления были зарегистрированы во всех 5 исследованиях (100%) и стали основной конечной точкой для оценки общей переносимости терапии со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В качестве ключевых специфических желудочно-кишечных симптомов для детализированного анализа были выбраны те, которые встречались в 80% ($n = 4$) исследований (рвота, тошнота, диарея и боль в верхней части живота). Для оценки надежности результатов проводился анализ чувствительности, включавший: анализ "исключения по одному" (англ. leave-one-out analysis), оценку влияния отдельных исследований с использованием расстояния Кука (Cook's distance), сравнение результатов модели со случайными эффектами с моделью с фиксированными эффектами, графический и статистический (тест Эггера) анализ асимметрии воронкообразных графиков для оценки потенциального смещения публикаций. Для визуализации результатов использовались лесные графики (англ. forest plot). Анализ систематической ошибки, связанной с публикацией (англ. publication bias), проводился путём построения воронкообразных графиков (англ. funnel plot) с последующим статистическим тестированием асимметрии с помощью регрессионного теста Эггера. Все статистические анализы были выполнены в среде R (версия 4.2.3). Использовались пакеты readxl, dplyr, metafor, forestplot и ggplot2. Пакеты загружались с помощью rstan.

Выбор методологии фармакоэкономической оценки с расчетом коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) обусловлен необходимостью сравнительного анализа двух альтернативных стратегий фармакотерапии ожирения (лираглутид и семаглутид) в педиатрической популяции в условиях ограниченных бюджетных ресурсов системы здравоохранения. Данный подход является наиболее релевантным, поскольку клинические исходы терапии измеряются в натуральных единицах (снижение массы тела в килограммах, снижение z-критерия ИМТ).

Фармакоэкономическую оценку с расчетом коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) проводили для сравнительного анализа двух альтернативных стратегий фармакотерапии ожирения (лираглутид и семаглутид) в педиатрической популяции. Выбор

метода обусловлен релевантностью в условиях оценки клинических исходов терапии в натуральных единицах (снижение массы тела в килограммах, снижение z-критерия ИМТ).

Ассортиментный контур лекарственных препаратов для проведения фармакоэкономического исследования формировали путем анализа инструкций по медицинскому применению. Критерием включения являлось наличие прямого показания «лечение ожирения». На основании данного критерия для препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) были отобраны 4 торговые позиции для семаглутида («Инсудайв Слим», «Велгия», «Велгия эко», «Семавик Некст») и 4 для лираглутида («Весфол», «Энлигрия», «Саксенда», «Масиза»).

Стоимостной анализ проводили с использованием зарегистрированных в РФ предельных отпускных цен в рублях с учетом НДС по состоянию на 08.04.2026 г [14]. Поскольку для препаратов лираглутида предельные отпускные цены в ГРЛС на момент проведения исследования отсутствовали, расчёт стоимости курса лечения проводили на основании данных о средневзвешенных ценах в сегменте государственных закупок, полученных из аналитической базы DSM Group [2]. Позиции «Саксенда» и «Масиза» в анализируемый период в закупках не зафиксированы, что обуславливает исключение последних из дальнейшего анализа (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Ценовые характеристики лекарственных препаратов для терапии ожирения у детей и подростков (аГПП-1)

Торговое наименование лекарственного препарата	Лекарственная форма, дозировка, упаковка (полная)	Владелец РУ/производитель/упаковщик/Выпускающий контроль	Предельная цена руб. с НДС (для семаглутида)/ Средневзвешенная цена (для лираглутида)
Семаглутид			
Семавик® Некст	раствор для подкожного введения, 0.5 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ГЕРОФАРМ"	4707,45
Семавик® Некст	раствор для подкожного введения, 1 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ГЕРОФАРМ"	4707,45
Семавик® Некст	раствор для подкожного введения, 0.25 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ГЕРОФАРМ"	4707,45
Семавик® Некст	раствор для подкожного введения, 1.7 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ГЕРОФАРМ"	8002,5

Семавик® Некст	раствор для подкожного введения, 2.4 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ГЕРОФАРМ"	11297
Велгия®	раствор для подкожного введения, 0.5 мг/доза, 1.5 мл - шприц-ручка (1) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4707,505
Велгия®	раствор для подкожного введения, 0.25 мг/доза, 1.5 мл - шприц-ручка (1) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4707,505
Велгия®	раствор для подкожного введения, 1 мг/доза, 3 мл - шприц-ручка (1) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4707,505
Велгия®	раствор для подкожного введения, 1.7 мг/доза, 3 мл - шприц-ручка (1) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	8002,764
Велгия®	раствор для подкожного введения, 2.4 мг/доза, 3 мл - шприц-ручка (1) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	11298,012
Велгия®	раствор для подкожного введения, 0.5 мг/доза, 1.5 мл - шприц-ручка (1) / в комплекте с иглами-5 шт. / - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4707,505
Велгия®	раствор для подкожного введения, 0.25 мг/доза, 1.5 мл - шприц-ручка (1) / в комплекте с иглами-5 шт. / - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4707,505
Велгия®	раствор для подкожного введения, 1 мг/доза, 3 мл - шприц-ручка (1) / в комплекте с иглами-5 шт. / - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4707,505
Велгия®	раствор для подкожного введения, 1.7 мг/доза, 3 мл - шприц-ручка (1) / в комплекте с иглами-5 шт. / - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	8002,764
Велгия®	раствор для подкожного введения, 2.4 мг/доза, 3 мл - шприц-ручка (1) / в комплекте с иглами-5 шт. / - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	11298,012
Велгия® эко	раствор для подкожного введения, 0.25 мг, 0.5 мл - шприцы в автоинжекторах (4) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4707,505
Велгия® эко	раствор для подкожного введения, 1 мг, 0.5 мл - шприцы в автоинжекторах (4) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4707,505
Велгия® эко	раствор для подкожного введения, 0.5 мг, 0.5 мл - шприцы в автоинжекторах (4) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4707,505

Велгия® эко	раствор для подкожного введения, 2.4 мг, 0.75 мл - шприцы в автоинжекторах (4) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	11298,012
Велгия® эко	раствор для подкожного введения, 1.7 мг, 0.75 мл - шприцы в автоинжекторах (4) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	8002,764
Инсудайв® Слим	раствор для подкожного введения, 0.5 мг/доза, 1.5 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	4707,505
Инсудайв® Слим	раствор для подкожного введения, 0.25 мг/доза, 1.5 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	4707,505
Инсудайв® Слим	раствор для подкожного введения, 1 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	4707,505
Инсудайв® Слим	раствор для подкожного введения, 1.7 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	8002,764
Инсудайв® Слим	раствор для подкожного введения, 2.4 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	11298,012
Инсудайв Слим®	раствор для подкожного введения, 0.5 мг/доза, 1.5 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	4707,505
Инсудайв Слим®	раствор для подкожного введения, 0.25 мг/доза, 1.5 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	4707,505
Инсудайв Слим®	раствор для подкожного введения, 1 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	4707,505
Инсудайв Слим®	раствор для подкожного введения, 1.7 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	8002,764
Инсудайв Слим®	раствор для подкожного введения, 2.4 мг/доза, 3 мл - шприц-ручки (1) / в комплекте с иглами - 4 шт. / - пачки картонные	ООО "ПСК Фарма"	11298,012
Велгия® эко	раствор для подкожного введения, 0.25 мг, 0.5 мл - шприцы в автоинжекторах (4) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4848,734

Велгия® эко	раствор для подкожного введения, 0.5 мг, 0.5 мл - шприцы в автоинжекторах (4) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4848,734
Велгия® эко	раствор для подкожного введения, 1 мг, 0.5 мл - шприцы в автоинжекторах (4) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	4848,734
Велгия® эко	раствор для подкожного введения, 1.7 мг, 0.75 мл - шприцы в автоинжекторах (4) - пачка картонная	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	8226,845
Лираглутид			
Энлигрия	раствор для подкожного введения, 6 мг/мл - шприц-ручки	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	10674,54
Весфол	раствор для подкожного введения, 6 мг/мл - шприц-ручки	ООО "Рус Биофарм"	17279,2

В качестве оценочного параметра эффективности использовали непрерывные клинические исходы, полученные по результатам проведённого метаанализа: среднее снижение массы тела (кг) и среднее снижение z-критерия индекса массы тела (z-ИМТ). Выбор непрерывных показателей обусловлен отсутствием в первичных рандомизированных клинических исследованиях единообразного бинарного исхода (доли пациентов, достигших целевого снижения массы тела), что не позволяло провести объединённый метаанализ бинарных данных.

Расчёт показателя «затраты-эффективность» проводился по модифицированной формуле, адаптированной для непрерывных исходов:

$$CER = \frac{DC}{\Delta}$$

где:

- DC (direct cost) – прямые затраты на лекарственное обеспечение одного пациента за полный курс терапии, руб.;
- Δ – среднее снижение клинического показателя (масса тела в кг или z-критерий ИМТ в единицах) по данным метаанализа.

Полученный показатель интерпретировали как стоимость достижения единицы клинического эффекта – 1 кг снижения массы тела или 1 единицы снижения z-критерия ИМТ соответственно.

Расчёт курсовой стоимости лекарственной терапии проводили на основании схем титрования, использовавшихся в клинических исследованиях, включённых в систематический обзор и метаанализ. Выбор данных схем обусловлен необходимостью максимально точного моделирования реальных затрат на лекарственное обеспечение в условиях клинической практики. Для семаглутида (инъекции 1 раз в неделю, 68 недель): 0,25 мг (1–4 нед), 0,5 мг (5–8 нед), 1,0 мг (9–12 нед), 1,7 мг (13–16 нед), 2,4 мг (17–68 нед). Для лираглутида (ежедневные инъекции, 56 недель): у пациентов с массой тела ≥ 45 кг — титрация с 0,6 мг до 3,0 мг/сут с шагом 0,6 мг в неделю; у пациентов с массой тела < 45 кг — титрация с 0,3 мг до 3,0 мг/сут с шагом 0,3 мг в неделю.

Расчёт осуществлялся по формуле:

$$DC = \sum_{i=1}^n (P_i * Q_i)$$

где:

DC – прямые затраты на лекарственное обеспечение одного пациента за полный курс терапии, руб.;

P_i – цена одной шприц-ручки (или иной лекарственной формы) на соответствующем этапе титрования, руб.;

Q_i – количество шприц-ручек, необходимых для прохождения i -го этапа терапии;

n – количество этапов титрования.

i – номер этапа титрования (от 1 до n).

На **четвертом этапе** обобщены результаты предыдущих этапов и разработана модель оптимизации лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением, базирующаяся на анализе клинико-эпидемиологических факторов, основных рыночных индикаторов, характеризующих референтный контур, доступность ЛП и уровень реализованного спроса с последовательным применением систематической оценки и метаанализа клинической эффективности и безопасности препаратов, а также фармакоэкономического анализа.

В работе использованы методы контент-анализа, группировки, ранжирования и систематизации. Графический анализ использован для визуализации данных. Обработка информации и результатов выполнена с помощью MS Excel 2021. В качестве методов исследования использованы методы логического анализа, динамических рядов, систематизации, группировки, сравнения.

Выводы по главе 2

1. Определены дизайн, этапы, объект и предмет исследования. Объектом исследования выступает система лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением в Российской Федерации, предметом – научно обоснованные подходы к её совершенствованию на примере фармакотерапии ожирения.

2. В рамках диссертационного исследования определен круг соответствующих цели и задачам исследования методов, а именно: общенаучных методов (контент-анализа, логического анализа, структурного анализа, анализа динамических рядов, систематизации, группировки, сравнения), маркетингового анализа, методов систематического обзора (PRISMA-2020), метаанализа (модель случайных эффектов REML, оценка гетерогенности I^2 , анализ чувствительности, тест Эггера) и фармакоэкономического анализа (расчёт коэффициента «затраты-эффективность», CER).

3. Разработанная методология диссертационного исследования позволяет обеспечить достоверность полученных научных результатов, базирующихся на использовании достаточного массива первичных данных, применении корректных методов обработки и фармакоэкономического анализа.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЫНКА И ОЦЕНКА РИСКОВ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Настоящая глава посвящена комплексному анализу российского рынка лекарственных препаратов для педиатрии. В главе последовательно представлены маркетинговая характеристика ассортиментной матрицы, структуризация препаратов по способам введения и применения, результаты коэффицентного анализа, оценка соответствия национального портфеля международным и национальным рекомендательным перечням, анализ возрастных ограничений и ассортимент специальных детских лекарственных форм, а также оценка рисков обращения лекарственных препаратов для детей. Отдельный раздел главы посвящен структурному анализу сегмента лекарственных препаратов для лечения ожирения у детей.

3.1. Маркетинговая характеристика рынка препаратов для педиатрии

По международным оценкам, с 2023 по 2032 гг. среднегодовой темп роста глобального рынка препаратов для педиатрии составит в среднем 8,2% [108, 164, 176]. Примечательно, что прогнозные исследования базируются как на традиционных подходах, учитывая динамику заболеваемости, численность детской популяции, но и основываются на расширении масштаба клинических испытаний, увеличении инвестиций в разработку препаратов для целевой группы потребителей, развитии фармацевтических наук и спектра национальных инструментов государственного стимулирования отрасли.

Анализ ассортиментной матрицы препаратов для педиатрической практики позволил установить, что в обращении на национальном рынке в сегменте разрешенных к применению у пациентов до 18 лет препаратов находится 9871 наименование из 14 фармакотерапевтических групп, среди которых по данным о владельце регистрационного удостоверения 72,09% – российского и 27,91% – зарубежного происхождения (Таблица 3.1) [33]. Существенный вклад в структуру импорта вносят 15 стран, формируя таким образом более 21% ассортимента. При этом обращает на себя внимание тот факт, что подавляющее число зарубежных позиций производится в Индии (6,07%), Германии (2,99%), Республике Беларусь (1,75%), Словении (1,56%), Швейцарии (1,26%) и Франции (1,01%). Вклад других стран составляет менее 1%. Стоит подчеркнуть, что современная российская педиатрическая практика располагает сравнительно небольшим портфелем рекомендованных лекарственных препаратов, охватывающим 62,40 % ассортимента, ориентированного на пациентов всех возрастных групп и сокращенным на 5947 позиции в

сравнении с консолидированным национальным предложением. При этом важно отметить, что наполнение торговыми наименованиями рынка в рамках исследуемого сегмента в целом соответствует структуре заболеваемости детей, согласно которой за период 2010-2022 гг по частоте возникновения выделяются болезни органов дыхания, инфекционные и паразитарные заболевания, а также патологии органов пищеварения, кожи и подкожной жировой клетчатки.

Таблица 3.1 – Маркетинговая характеристика рынка препаратов для педиатрии

Код АТХ	МНН	ТН	
	Количество	Количество	Доля, %
А: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ	288	1698	17,14
В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	79	360	3,65
С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	59	408	4,13
Д: Препараты для лечения заболеваний кожи	150	887	8,99
Г: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны	35	103	1,04
Н: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	19	105	1,06
Ж: Противомикробные препараты для системного использования	344	2330	23,60
Л: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	100	357	3,62
М: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	64	607	6,23
Н: Препараты для лечения заболеваний нервной системы	182	1129	11,44
Р: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	11	50	0,51
Р: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	172	1184	12,00
С: Препараты для лечения заболеваний органов чувств	63	254	2,55
У: Прочие лекарственные препараты	75	399	4,04

Оценка ассортимента по владельцу регистрационного удостоверения позволяет констатировать преобладание российских SKU в целом. При этом в категориях препаратов, влияющих на кроветворение и кровь, а также гормональных средств для системного использования (исключая половые гормоны) отмечается преобладание позиций зарубежного происхождения по количеству международных непатентованных наименований. Однако

величины анализируемых показателей не носят критического характера и демонстрируют возможность нивелирования зависимости от импорта при терапии пациентов с очерченным кругом патологий (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по локализации производителя

Код АТХ	Российские препараты			Импортные препараты		
	МНН	ТН		МНН	ТН	
	Количество	Количество	Доля %	Количество	Количество	Доля %
А: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ	232	1292	13,03	133	406	4,11
В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	41	239	2,42	59	121	1,23
С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	54	332	3,36	24	76	0,77
Д: Препараты для лечения заболеваний кожи	118	725	7,34	72	162	1,64
Г: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны	29	65	0,66	19	38	0,38
Н: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	13	50	0,51	17	55	0,56
Ж: Противомикробные препараты для системного использования	300	1720	17,42	166	610	6,18
Л: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	74	225	2,28	61	132	1,34
М: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	48	400	4,13	43	207	2,10
Н: Препараты для лечения заболеваний нервной системы	149	846	8,57	97	283	2,87
Р: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	8	21	0,21	7	29	0,29
Р: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	127	828	8,39	103	356	3,61
С: Препараты для лечения заболеваний органов чувств	43	132	1,32	43	122	1,24
У: Прочие лекарственные препараты	62	340	3,44	32	59	0,60

Контент-анализ реестра позволяет заключить, что выпуск российских лекарственных препаратов для применения в педиатрии обеспечивают 916 предприятий, в т.ч. ООО «Атолл» (190 позиций), ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» (185 позиций), АО «НПО "Микроген"» (149 позиций), ООО «Промомед Рус» (127 позиций), ОАО «Синтез» (126 позиций).

Стоит отметить, что из лекарственных препаратов, разрешенных к применению у пациентов до 18 лет, 45,87% включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). При этом ценовая сегментация перечня ЖНВЛП, определяемая по уровню предельных отпускных цен производителя, в рамках детской практики свидетельствует о сравнительно равномерном распределении позиций по трем стоимостным категориям (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Ценовая сегментация ЖНВЛП для педиатрии

Целевой рынок	Ценовая категория						Всего в перечне ЖНВЛП
	До 100 руб.		100-500 руб.		Свыше 500 руб.		Количество о ТН
	Количество ТН	Доля %	Количество ТН	Доля %	Количество ТН	Доля %	
Препараты, разрешенные к применению в педиатрии	1418	31,22	1168	25,72	1342	29,55	4542

3.2. Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по способу/пути введения и применения

Структуризация ассортимента по формам выпуска демонстрирует, что максимальный вес имеют таблетки (25,98%), растворы для инъекций (9,79%), капсулы (5,26%), порошки для приготовления растворов для инъекций (4,20%), растворы для наружного применения (4,18%), растворы для инфузий (3,69%), лиофилизаты для приготовления растворов для инъекций (3,58%).

В целом, распределение видов лекарственных форм по классам заболеваний отражает прагматичный подход к воздействию на патогенетические механизмы возникновения и развития нозологии. Стоит подчеркнуть, лекарственные формы для приема внутрь с приемлемым для ребенка органолептическим профилем, в т.ч. суспензии, шипучие таблетки, таблетки для рассасывания, жевательные таблетки, сиропы и порошки, охватывают только 21 позицию ассортиментной матрицы, что составляет 0,52% зарегистрированных в ГРЛС препаратов для педиатрии.

Ранжирование ЛП по способу/пути введения и применения свидетельствует о преобладании пероральных форм, охватывающих 39,88% ассортимента. Удельный вес инъекционных лекарственных форм в целом составляет 23,11%, лекарственных форм для

наружного применения – 11,45%, для местного применения – 10,27%, ингаляционных – 1,35% (Рисунок 3.1).

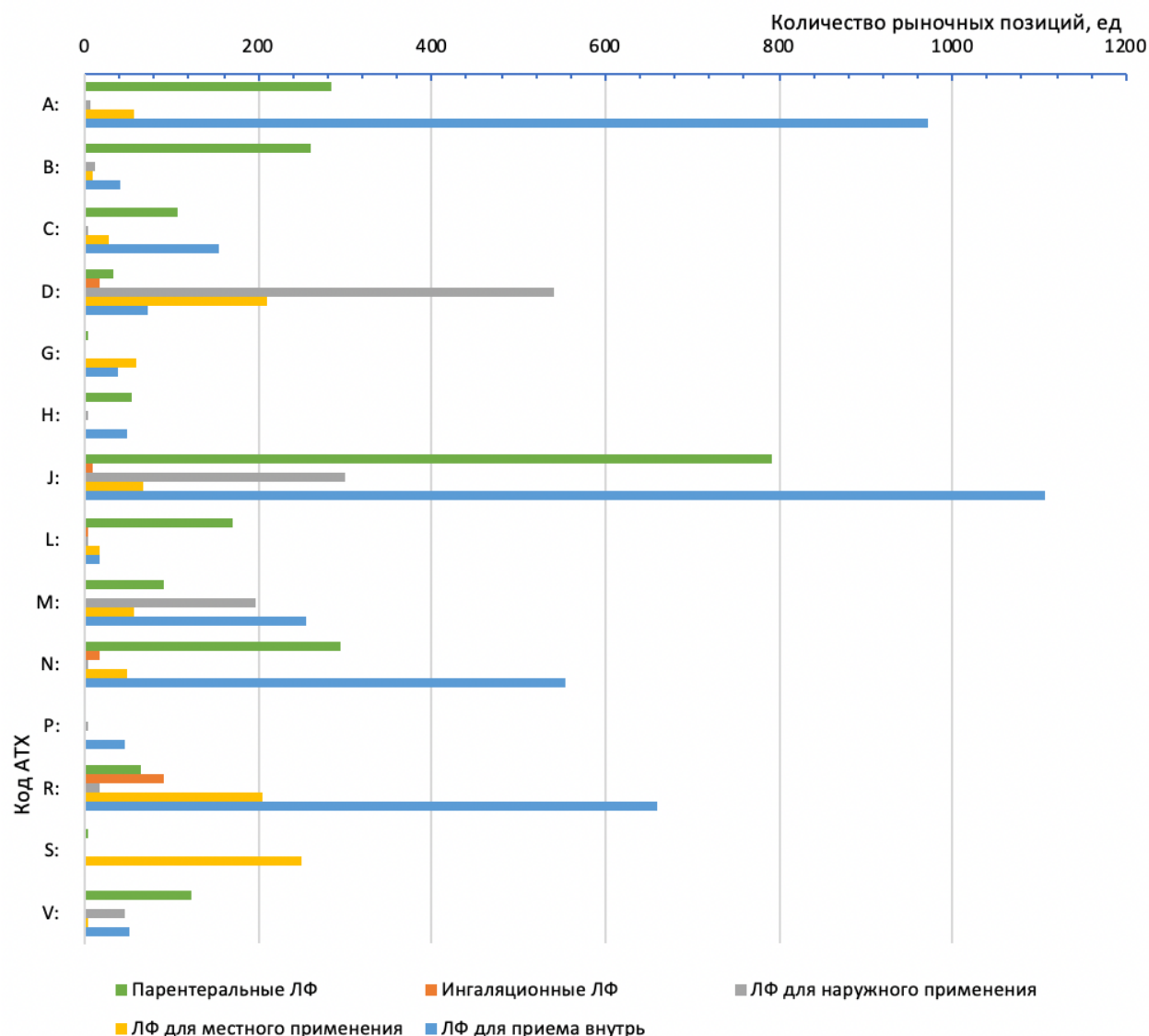


Рисунок 3.1. Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по способу/пути введения и применения

3.3. Коэффициентный анализ матрицы лекарственных препаратов для детей

Результаты ассортиментного анализа демонстрируют наличие в рамках анализируемого сегмента национального рынка всех фармакотерапевтических групп с потенциальной вариативностью товарных единиц. Максимальные значения коэффициентов полноты и глубины зафиксированы у препаратов для лечения заболеваний респираторной системы, патологий кожи, позиций, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ, а также противомикробных препаратов для системного использования. При этом обращают на себя внимание категории лекарственных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также

препаратов для лечения заболеваний урогенитальных органов и половых гормонов, характеризующиеся сравнительно низкими значениями оцениваемых показателей (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Анализ ассортимента лекарственных средств для педиатрии

Код АТХ	К _ш	К _п	К _г	Обновление ассортимента, 2018/2023 гг	
				Ю	Число позиций
A: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ	1	0,63	0,82	0,25	424
B: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	1	0,48	0,62	0,21	76
C: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	1	0,25	0,46	0,24	97
D: Препараты для лечения заболеваний кожи	1	0,77	0,70	0,27	239
G: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны	1	0,23	0,26	0,28	29
H: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	1	0,53	0,44	0,19	20
J: Противомикробные препараты для системного использования	1	0,77	0,88	0,34	795
L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	1	0,37	0,69	0,29	103
M: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	1	0,62	0,78	0,42	257
N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы	1	0,50	0,74	0,27	304
P: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	1	0,69	0,54	0,26	13
R: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	1	0,80	0,94	0,34	407
S: Препараты для лечения заболеваний органов чувств	1	0,58	0,62	0,34	86
V: Прочие лекарственные препараты	1	0,66	0,72	0,18	71
Медиана вариационного ряда	1	0,60	0,695	0,27	100

Оценка степени обновления рыночного сегмента за последние 5 лет свидетельствует о появлении новых позиций с учетом дозировок и форм выпуска во всех категориях исследуемого ассортимента. При этом наибольшие величины обновления зафиксированы в рамках категорий лекарственных препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы, преимущественно за счет выведения на рынок новых препаратов нимесулида, ибупрофена, кетопрофена, бензидамина, диклофенака; противомикробных препаратов для системного использования, обусловленных регистрацией позиций нафтифина, нифуроксазида, азитромицина, линезолида, ацикловира; препаратов для лечения заболеваний респираторной системы, что связано с появлением современных форм амброксола, оксиметазолина,

диметиндена, ксилометазолина, и препаратов для лечения заболеваний органов чувств за счет выведения на рынок новых вариантов моксифлоксацина, олопатадина, бримонидина, дорзоламида.

3.4. Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по наличию в перечнях

Оценка перечня основных лекарственных средств для детей ВОЗ, как стандарта минимальных потребностей в лекарственных препаратах базовой системы здравоохранения, свидетельствует, что документ включает 364 позиции с приемлемыми профилями терапевтической, фармакоэкономической эффективности и безопасности, предназначенные для применения при приоритетных патологических состояниях. При этом обращает на себя внимание существенное (35,54%) превалирование по числу международных непатентованных наименований категории противомикробных препаратов для системного использования (Таблица 3.5) (Приложение 1) [213].

Таблица 3.5 – Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по наличию в перечнях [12, 56, 59, 213].

КОД АТХ	Количество МНН			
	Перечень ВОЗ	Национальный педиатрический формуляр	Перечень ЖНВЛП	Национальный портфель ЛП для педиатрии
А: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ	32	117	67	287
В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	26	32	40	80
С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	8	н/д	17	60
Д: Препараты для лечения заболеваний кожи	23	46	25	151
Г: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны	н/д	58	7	36
Н: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	6	н/д	13	19
Ж: Противомикробные препараты для системного использования	133	109	169	344

L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	51	43	56	101
M: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	3	23	16	67
N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы	35	26	55	183
P: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	30	13	4	11
R: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	18	89	25	173
S: Препараты для лечения заболеваний органов чувств	11	52	18	63
V: Прочие лекарственные препараты	25	48	26	76
Итого	364	554	506	1428

Примечание: н/д – данные отсутствуют

Анализ ассортиментной матрицы национального педиатрического формуляра, охватывающего 554 МНН, демонстрирует что в рамках фармакотерапевтических групп с кодами J, L, N и P регистрируется снижение минимальной пороговой величины на 16-57%, что, в свою очередь, указывает на формирование в рамках российской педиатрии ограниченного портфеля лекарственных препаратов, которые могут быть рекомендованы для лечения обозначенных заболеваний у детей.

Стоит отметить, что правовую, физическую, ценовую и экономическую доступность препаратов для педиатрического пациента в целом обеспечивает сбалансированность по количеству наименований перечня ЖНВЛП с перечнями ВОЗ и Национальным педиатрическим формуляром [12, 56, 59, 213].

Таким образом, результаты ассортиментного анализа национального предложения, суммарно охватывающего 1428 международных непатентованных наименований, демонстрируют наличие в рамках анализируемого сегмента национального рынка всех групп лекарственных препаратов с потенциальной вариативностью товарных единиц. При этом важно отметить, что наполнение международными непатентованными наименованиями рынка в рамках исследуемого сегмента в целом соответствует структуре заболеваемости детей, согласно которой за период 2010-2022 гг по частоте возникновения выделяются болезни органов дыхания, инфекционные и паразитарные заболевания, а также патологии органов пищеварения, нервной системы, кожи и подкожной жировой клетчатки.

3.5. Структуризация ассортимента препаратов по особенностям применения в педиатрии

Результаты оценки национального портфеля лекарственных препаратов для педиатрии, представленного 9871 торговым наименованием, демонстрируют, что возможность применения препарата в детской практике в значительной степени определяется возрастом пациентов (Приложение 2). Обращает на себя внимание ограничение числа позиций для применения на ранних периодах развития организма. Так, 19,55% препаратов от общего числа позиций, разрешенных к применению в педиатрической практике, противопоказаны пациентам до 12 лет, 12,71% - до 3-х лет, 7% - до 6 лет, 5,1% - до 2-х лет, 4,52% - до 1 года, 1,49% - до 1 месяца. Примечательно, что структура возрастных ограничений в разрезе фармакотерапевтических направлений в целом соответствует структуре ассортиментной матрицы, согласно которой за период 2010-2022 гг по количеству позиций превалируют препараты категорий А-Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ, D-Препараты для лечения заболеваний кожи, J-Противомикробные препараты для системного использования, R-Препараты для лечения заболеваний респираторной системы. При этом позиции для лечения заболеваний нервной системы максимально лимитированы в части применения у пациентов первого года жизни.

В результате ранжирования ассортимента ЛП по пути введения установлено преобладание пероральных форм, которые охватывают 39,88% ассортиментной матрицы. Удельный вес инъекционных лекарственных форм составляет 23,11%, лекарственных форм для наружного применения – 11,45%, для местного применения – 10,27%, ингаляционных – 1,35%.

Сравнительная оценка вклада отдельных форм выпуска в структуру ассортимента указывает на тот факт, что наибольший удельный вес среди препаратов для наружного применения с максимальной репрезентативностью категории D-Препараты для лечения заболеваний кожи имеют растворы (22,21%), мази (16,12%) и кремы (8,34%). Таблетки и капсулы лидируют среди лекарственных форм для приема внутрь, суммарно охватывая 76,86% сегментированной матрицы. При этом позиции преимущественно представлены в категориях А-Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ, J-Противомикробные препараты для системного использования, R-Препараты для лечения заболеваний респираторной системы. Рыночными индикаторами ингаляционных форм являются аэрозоли (39,85%) и растворы (41,35%) группы R-Препараты для лечения заболеваний респираторной системы. Среди парентеральных форм стоит отметить порошки и лиофилизаты для приготовления растворов категории J-Противомикробные препараты для системного использования (Рисунок 3.2) (Приложение 3).

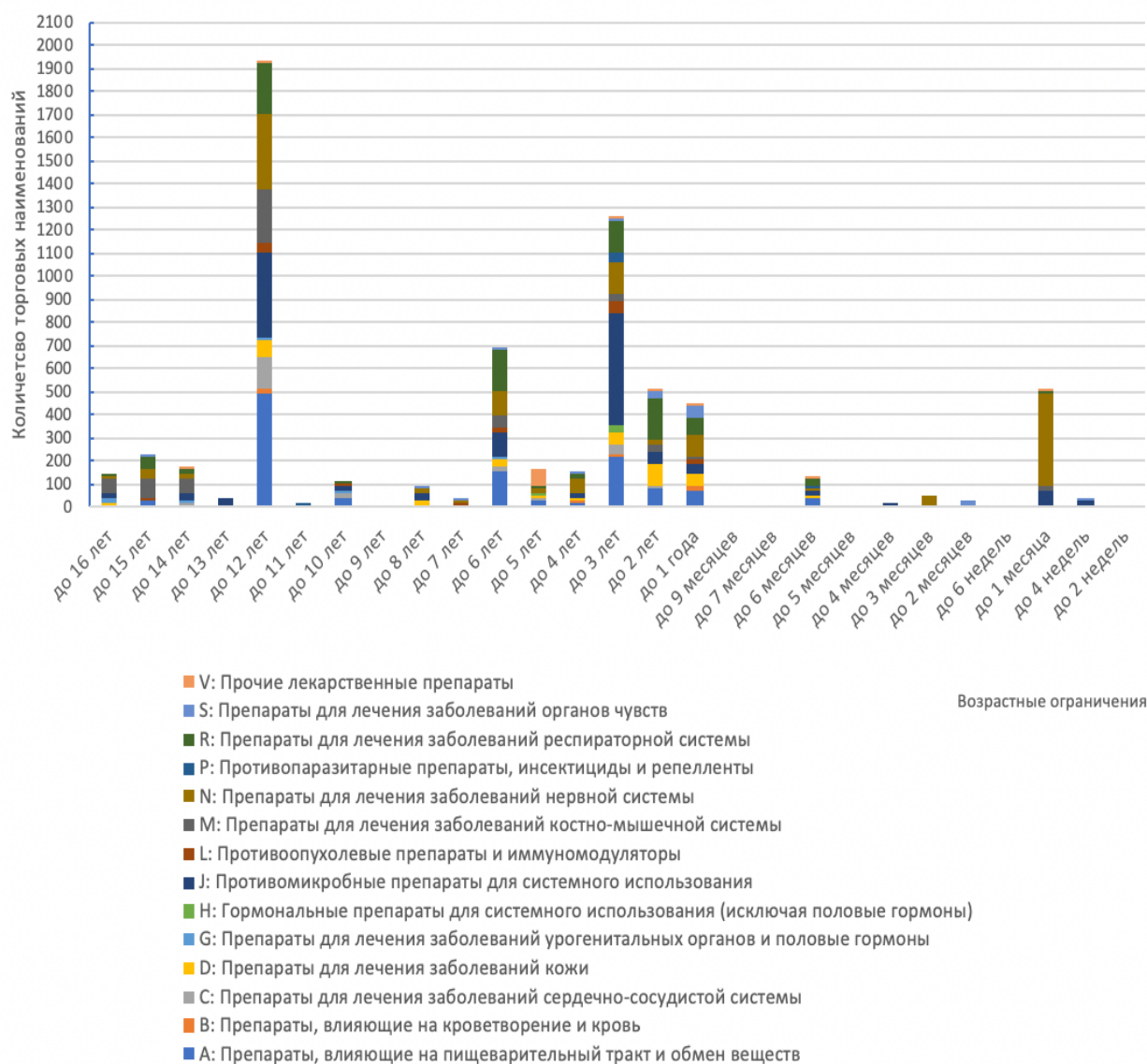


Рисунок 3.2. Структуризация ассортимента препаратов по особенностям применения в педиатрии

В целом, распределение видов лекарственных форм по категориям АТХ-классификации препаратов отражает рациональный подход к воздействию на клиническое течение групп патологий в рамках отдельных систем растущего и развивающегося организма. Однако специальные детские формы, представленные скорректированными позициями для приема внутрь (суспензии, шипучие таблетки, таблетки для рассасывания, жевательные таблетки, сиропы и порошки) охватывают только 21 единицу ассортиментной матрицы, что составляет 0,52% зарегистрированных в ГРЛС препаратов для педиатрии (Рисунок 3.3).

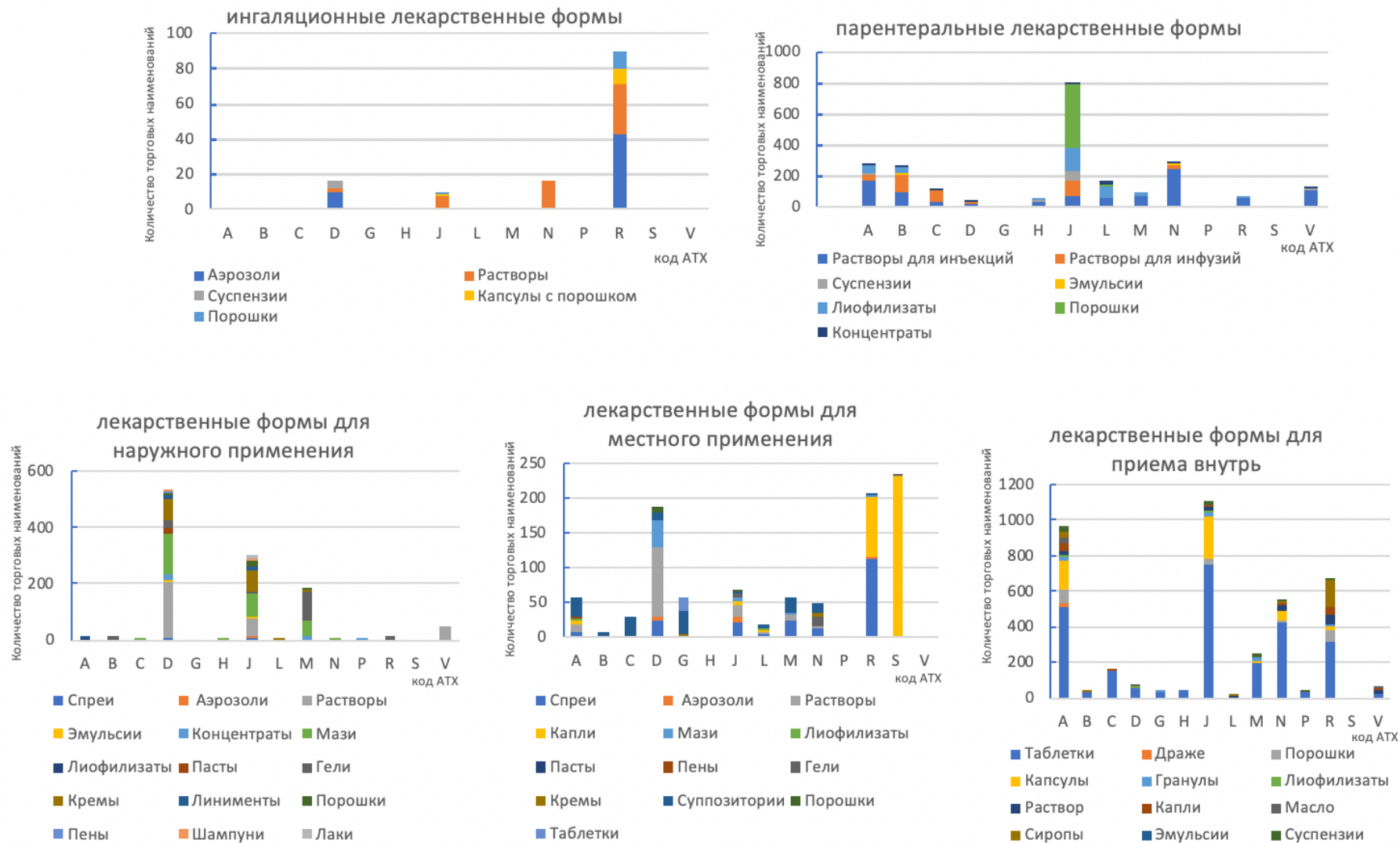


Рисунок 3.3. Структуризация ассортимента препаратов по формам выпуска

В свете рассматриваемой проблемы особый интерес представляет анализ макроконтура исследуемого рынка, поскольку позволяет провести сравнительный анализ индикаторов. Основные параметры ассортимента и характеристики макроконтура российского рынка лекарственных средств для педиатрии в целом демонстрируют идентичность показателей в сравнении с национальным рынком лекарственных препаратов, ориентированных на пациентов всех возрастных групп, и демонстрируют необходимость смещения акцентов традиционных разработок в сторону инновационных препаратов в виде специальных детских лекарственных форм, учитывающих морфофункциональные особенности развивающегося организма и обеспечивающих возрастное дозирование действующих веществ (Рисунок 3.4).

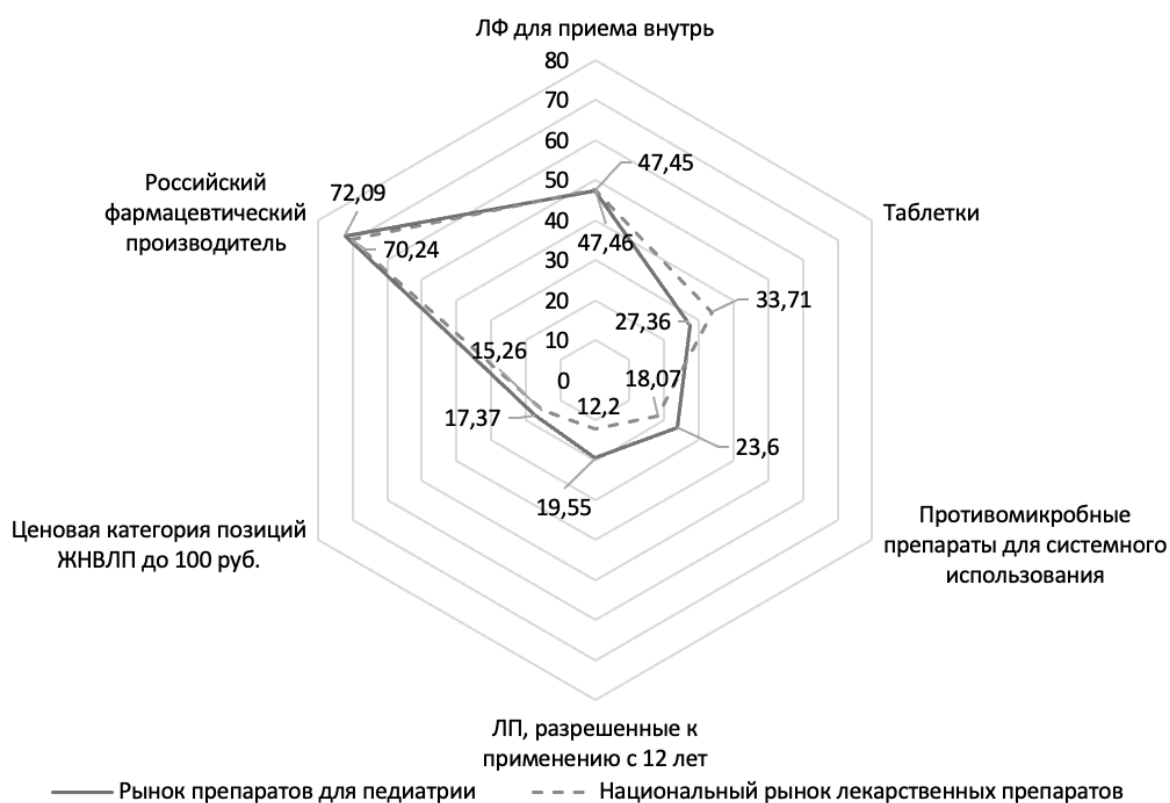


Рисунок 3.4. Ассортиментный макроконтур российского рынка лекарственных препаратов для педиатрии

Оценка структуры и динамики российского и регионального сегментов препаратов для педиатрии демонстрирует идентичность параметров в сравнении с глобальными тенденциями, что, в свою очередь, позволяет прогнозировать воспроизводимый в рамках национальной и региональной систем здравоохранения сценарий развития фармацевтического рынка с идентификаций приоритетных ниш для фарминдустрии. Важно подчеркнуть, что

представленный на сегодняшний день ассортимент лекарственных препаратов с учетом форм выпуска и возрастных ограничений для терапии педиатрических пациентов демонстрирует недостаточное заполнение препаратами в специальных детских лекарственных формах, обеспечивающих приемлемость современным концепциям терапии в педиатрии и точное дозирование действующих веществ в соответствии с возрастом ребенка. Решение проблемы разработки и ввода в гражданский оборот высокоэффективных и безопасных лекарственных форм для детей невозможно без учета медицинских, организационно-фармацевтических и правовых аспектов.

3.6. Анализ рисков в сфере обращения лекарственных препаратов для детей

Установлено, что с 2016 по 2023гг показатель общего объема госпитальных закупок в рамках анализируемого субъекта составил 842,62 млн руб. При этом в 2023г. зафиксировано значительное (на 94,36%) увеличение выделения финансовых ресурсов по сравнению с 2022г., что вполне может быть обосновано организацией закупок на длительный период (Таблица 3.6.). Лидерами в стоимостном выражении выступают препараты групп L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы», J «Противомикробные препараты для системного использования» и R «Препараты для лечения заболеваний респираторной системы», охватывая 25,13, 24,84 и 15,89% общей структуры. Примечательно, что в 2023 г. количество электронных заявок также превысило аналогичный показатель 2022 г. на 23,37%. Проведенный анализ ассортимента позволил установить, что группа С «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» в стоимостном выражении составляет лишь 0,096%, 0,58%, 0,34% интегрального показателя затрат в 2021, 2022, 2023 гг, соответственно. Минимальными величинами характеризуются затраты в отношении противопаразитарных позиций, препаратов для лечения заболеваний урогенитальных органов и половых гормонов, а также гормональных препаратов для системного использования.

Таблица 3.6 – Динамика стоимостного объема госпитальных закупок, млн. руб

Код АТХ	Годы								Итого
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
A	0,17	2,11	5,72	4,83	5,18	4,19	3,82	4,90	30,92
B	-	5,51	9,64	9,68	4,39	8,13	9,21	7,30	53,84
C	-	0,11	0,41	0,75	0,39	0,11	0,58	0,66	3,00
D	-	1,13	6,47	2,05	2,99	3,01	8,24	4,20	28,09
G	-	0,11	0,21	0,24	0,13	0,05	0,03	0,02	0,79
H	-	0,09	0,12	0,61	0,39	0,17	0,24	0,27	1,89
J	0,63	9,39	26,93	28,05	25,07	27,56	26,40	65,30	209,34
L	-	0,45	17,86	27,84	42,96	29,41	24,93	68,32	211,76
M	-	0,53	5,71	11,26	5,43	0,71	0,92	5,64	30,20

N	-	3,59	9,07	17,82	9,61	8,89	5,01	7,21	61,20
P	-	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02
R	-	11,67	18,69	26,14	22,73	25,26	12,03	17,38	133,89
S	0,03	0,10	0,88	0,84	0,84	0,86	0,94	1,06	5,55
V	-	5,80	16,75	16,84	9,19	6,00	6,89	10,66	72,14
Итого	0,83	41,41	119,44	151,91	129,47	114,33	99,25	192,91	842,62

Примечание: АТХ – Анатомо-терапевтическо-химическая классификация, А: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ, В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь, С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, D: Препараты для лечения заболеваний кожи, G: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны, H: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны), J: Противомикробные препараты для системного использования, L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, M: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы, N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы, P: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты, R: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы, S: Препараты для лечения заболеваний органов чувств, V: Прочие лекарственные препараты

Оценка распределения ассортимента лекарственных препаратов для детей по способу/пути введения и применения позволила выявить категории с наибольшим удельным весом в общей структуре закупок, а именно: парентеральные формы, а также лекарственные формы для приема внутрь, суммарно охватывающие 75,85% ассортиментной матрицы (Рисунок 3.5).

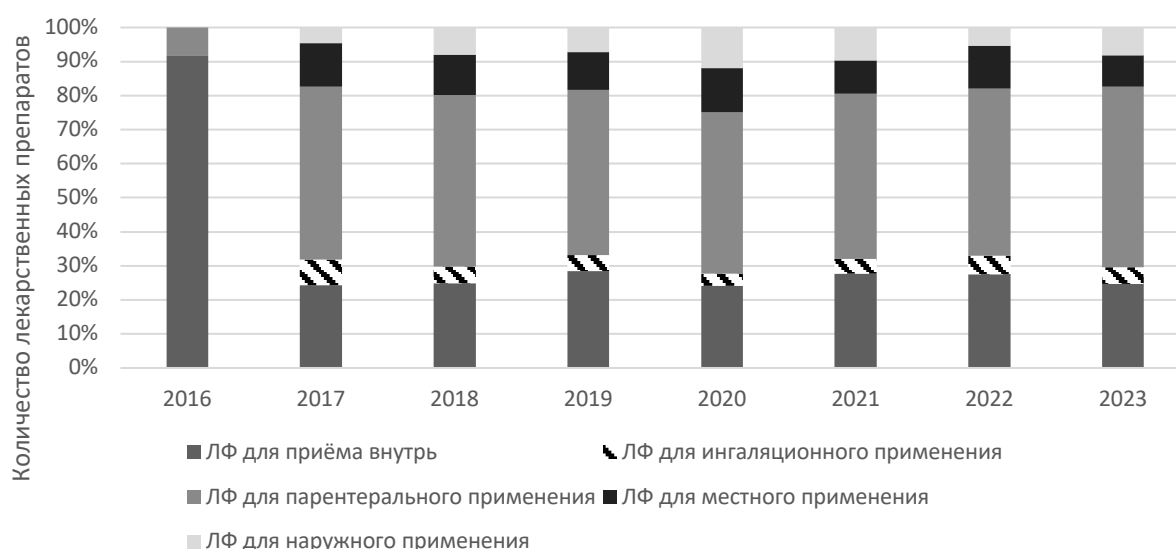


Рисунок 3.5. Структуризация госпитальных закупок по способу/пути введения и применения

Анализ государственных закупок медицинских стационаров за 2016-2023 гг. по особенностям применения в педиатрии демонстрирует практику потребления лекарственных

препаратов «вне инструкции» во всех АТХ-группах на уровне от 17 до 71%. Существенное превалирование off-label-потребления по доле торговых наименований регистрируется в рамках категорий противопаразитарных лекарственных препаратов (71,43%), препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (71,05%), препаратов для лечения заболеваний кожи (69,41%), а также препаратов для лечения заболеваний органов чувств (67,09%)%. В общей структуре ассортиментной матрицы доля торговых наименований, применяемых «off-label», превышает отметку 52%. (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Структуризация госпитальных закупок по особенностям применения в педиатрии

Код АТХ	Количество позиций	Доля торговых наименований, применяемых «off-label», в структуре категории, %	Доля торговых наименований, применяемых «off-label», в общей структуре ассортиментной матрицы, %
A	354	62,71	10,93
B	158	55,70	4,33
C	76	71,05	2,66
D	170	69,41	5,81
G	19	26,32	0,25
H	29	17,24	0,25
J	435	38,62	8,27
L	59	35,59	1,03
M	94	48,94	2,26
N	255	52,55	6,59
P	7	71,43	0,25
R	202	43,07	4,28
S	79	67,09	2,61
V	95	62,11	2,90
Итого	2032	-	52,41

Примечание: АТХ – Анатомо-терапевтическо-химическая классификация, А: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ, В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь, С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, D: Препараты для лечения заболеваний кожи, G: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны, H: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны), J: Противомикробные препараты для системного использования, L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, M: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы, N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы, P: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты, R: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы, S: Препараты для лечения заболеваний органов чувств, V: Прочие лекарственные препараты

Оценка государственных закупок стационаров педиатрического профиля в преломлении к наличию выявленных «off-label»-позиций с учетом форм выпуска и дозировок в российских клинических рекомендациях для педиатрии позволяет констатировать, что факт присутствия

МНН (группировочных наименований) регистрируется для 80% препаратов категории «off-label», что, в свою очередь подчёркивает проблему отсутствия приемлемых для современной педиатрии детских форм.

Обращает на себя внимание наличие в структуре закупок позиций, отсутствующих в стратегиях медикаментозной терапии детей в преломлении к контенту российских клинических рекомендаций, что свидетельствует о правовых и клинических рисках применения данных ЛП в условиях растущего и развивающегося организма [7] (Таблица 3.8). При этом сравнительно высокие риски регистрируются в категориях лекарственных препаратов, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ (28,95%), препаратов для лечения заболеваний нервной системы (18,42%), препаратов для лечения заболеваний кожи (11,84%), а также противомикробных препаратов для системного использования (9,21%).

Таблица 3.8 – Анализ структуры off-label-потребления в рамках госпитальных закупок ЛП медицинскими стационарами педиатрического профиля

Код АТХ	Количество наименований, отсутствующих в КР для педиатрии	МНН / группировочные наименования
А	22	адеметионин, активированный уголь+желчь+крапивы двудомной листья+чеснока посевного луковицы, алгелдрат + магния гидроксид, артишока листьев экстракт, аскорбиновая кислота+рутозид, бендазол+папаверин, витамин Е+ретинол, инозин+меглюмин+метионин+никотинамид+янтарная кислота, клещевины обыкновенной семян масло, кокарбоксилаза, оксибутирин, шиповника плоды, альфа токоферола ацетат, альфа-токоферол+ретинола пальмитат+фитоменадион+эргокальциферол, бор+кальций+колекальциферол+магний+марганец+медь+цинк кальций+колекальциферол+марганца сульфат+меди оксид+натрия бората декагидрат+цинка оксид, глютаминовая кислота, железа [III] оксид+каперса колючего корня+кассии западной семена+паслен черный+тамарикс галльский+терминалии аржуна коры+тысячелистника обыкновенного трава+цикория обыкновенного семена, эубиотик, каперсы колючей экстракт+кассии западной экстракт+паслена черного плодов экстракт+тамарикса двудомного плодов экстракт+терминалии чебулы плодов экстра, кармеллозы натрия и госсиполацетата натрия сополимер, фосфолипиды + глицерризиновая кислота
В	1	борная кислота+нитрофурал+[коллаген]
С	5	бендазол, ландыша листьев гликозид, левоментола раствор в ментилизовалерате, убаин, циннаризин,

D	9	полигексанид, сульфадiazин серебра, флутиказона фуруат, фукорцин, кальция гопантотенат, ксероформ, метилурацил, октенидина дигидрохлорид+феноксиэтанол, трибромфенолята висмута+висмута оксида комплекс
J	7	бацитрацин+неомицин, мяты перечной листьев масло+месульфамид+сульфатиазол+тимол+эвкалипта шарикового листьев масло, мяты перечной листьев масло+сульфаниламид+сульфатиазол+тимол+эвкалипта прутовидного листьев масло, нитрофурал, изопринозин, мерексид, фрамицетин+грамицидин+дексаметазон
L	2	дезоксирибонуклеат натрия, секукинумаб
M	3	атракурия безилат, диметилсульфоксид, камфорный спирт
N	14	аминофенилмасляная кислота, бромизовал+кальция глюконат+кофеин+папаверин+фенобарбитал, валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт, ипидакрин, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, пустырника травы экстракт, тетраметилтетраазабициклооктандион, ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол, ботулинический токсин типа а-гемагглютинин комплекс, фторотан, леветинол, мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизовалерианат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, оксибупрокаина гидрохлорид
R	7	аммиак+аниса обыкновенного плодов масло+солодки корней экстракт, аммиак+аниса обыкновенного семян масло, алтея корней экстракт сухой, эуфиллин, натрия кромогликат, протаргол, фенспирид,
S	2	карбомер, сульфацетамид
V	4	гадобеновая кислота, димеркаптопропансульфонат натрия, комплекс микроэлементов [парентеральное введение], биотилированные аллергены
Итого	76	-

Примечание: АТХ – Анатомо-терапевтическо-химическая классификация, МНН – международные непатентованные наименования, ТН – торговые наименования, КР – клинические рекомендации. А: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ, В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь, С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, D: Препараты для лечения заболеваний кожи, G: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны, H: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны), J: Противомикробные препараты для системного использования, L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, M: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы, N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы, P: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты, R: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы, S: Препараты для лечения заболеваний органов чувств, V: Прочие лекарственные препараты

Оценка перспектив развития фармацевтического рынка в анализируемом сегменте с точки зрения текущих, приостановленных, прекращенных и завершенных клинических исследований в детской популяции позволила установить, что на территории Российской Федерации за анализируемый период инициировано 38 клинических исследований, посвящённых оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов для педиатрической практики, из которых 63% составляют исследования III фазы [4]. При этом в педиатрии в целом зафиксированы исследования в отношении четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, полиметилсилоксана, симетикона, оциллококцинума, далбаванцина, 20-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины, аталурена, ибупрофена, панавира (картофеля побегов сумма полисахаридов), парацетамола, вилтоларсена, нусинерсена. На пациентов всех возрастных групп (категория педиатрия+терапия) ориентирована клиническая оценка эффективности и безопасности интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного, рацекадотрила, домперидона+симетикона, ибупрофена. Примечательно, что максимальное число исследований регистрируется в отношении препаратов, применяемых в детской ревматологии (олокизумаб, тофацитиниб, олумиант, барицитиниб, тоцилизумаб) (Рисунок 3.6).

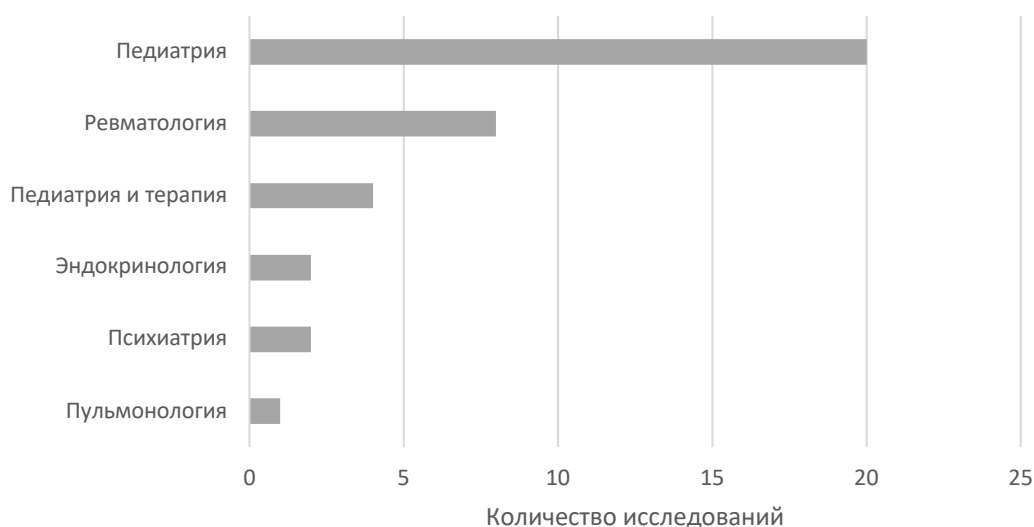


Рисунок 3.6. Анализ структуры клинических исследований в рамках области применения «Педиатрия»

Важно подчеркнуть, что доля исследований в отношении препаратов, разработанных на территории Российской Федерации, составляет лишь 21%, что демонстрирует приоритетную ориентацию российской фарминдустрии на пациентов старше 18 лет, обусловленную сложностью и длительностью фармразработки в области педиатрии и подчеркивает потенциальные риски импортозависимости. При этом отсутствует корреляция между динамикой заболеваемости, структурой off-label-потребления и областью применения потенциальных ЛП,

что, в свою очередь, нивелирует вероятность решения вопросов применения препаратов «вне инструкции» в педиатрии в условиях современного состояния фармацевтического рынка. Последнее обосновывает необходимость совершенствования механизмов государственного регулирования в части разработки и производства ЛП для детей.

Важно заметить, что отсутствие клинических исследований в отношении препаратов, применяющихся при тяжелых, прогрессирующих жизнеугрожающих заболеваниях и, как следствие, государственной регистрации, обуславливает применение незарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных средств, что формирует судебную практику в части отсутствия жизненно необходимых для ребенка препаратов и незаконного ввоза данных препаратов на территорию России (Рисунок 3.7) [37].

К сожалению, в рамках рутинной клинической практики регистрируется потребление препаратов off-label на уровне, превышающем отметку 52%, что продиктовано как отсутствием сбалансированности национального ассортиментного портфеля препаратов для педиатрии в части специфических лекарственных форм и дозировок, так и недостаточным уровнем клинических исследований препаратов в данной возрастной группе. В свою очередь, проведение клинических исследований у несовершеннолетних пациентов осложняется гетерогенностью популяции, специфическими побочными реакциями и затруднениями в определении объективных конечных показателей, обуславливающих специфичность дизайна в педиатрии [24].

Таким образом, промежуточные результаты подчеркивают важность разработки регуляторных инициатив, направленных на совершенствование вопросов лекарственного обеспечения детей.

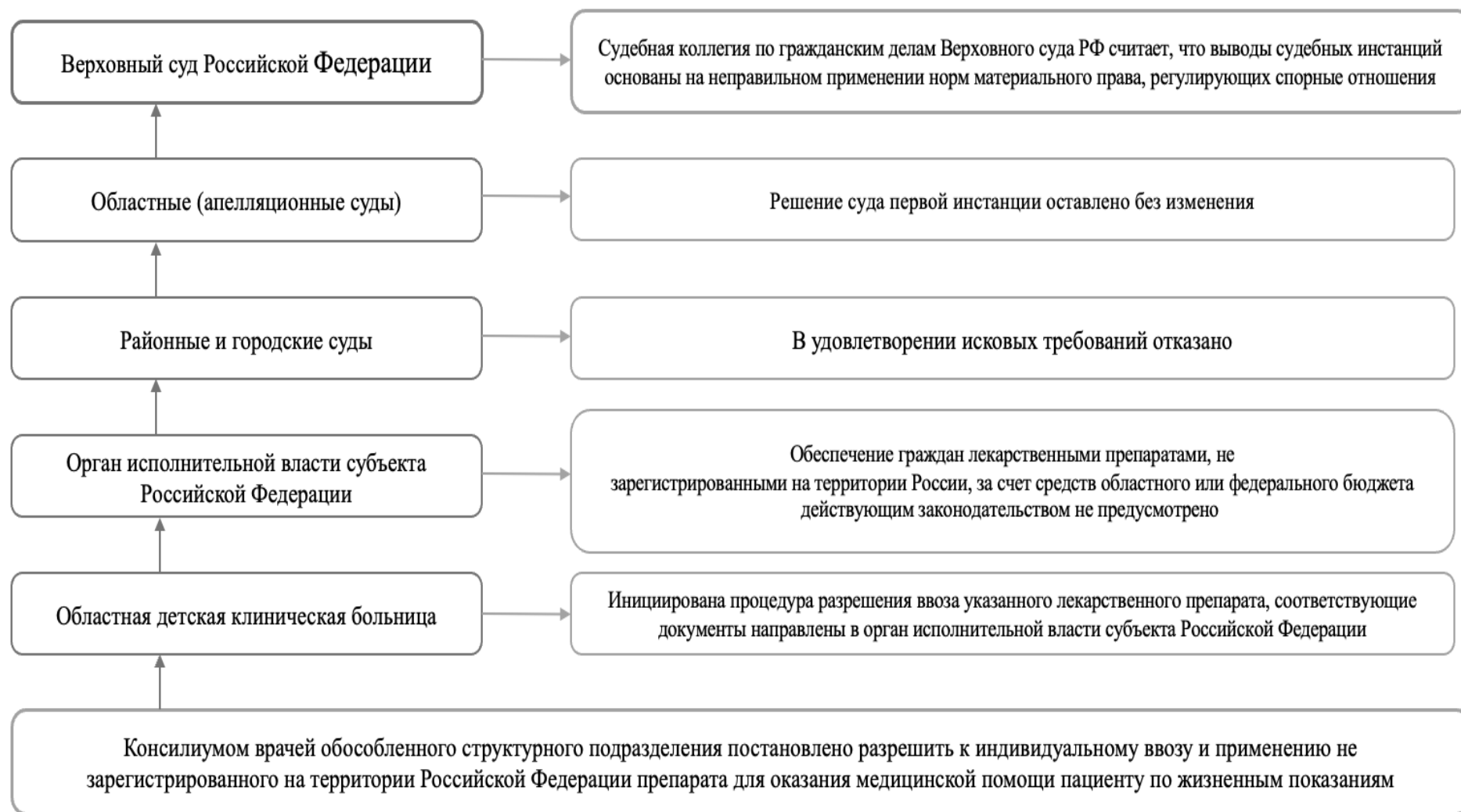


Рисунок 3.7. Механизм обеспечения незарегистрированными на территории Российской Федерации лекарственными препаратами детей-инвалидов (по результатам судебной практики)

3.7. Структурный анализ сегмента лекарственных препаратов для лечения ожирения у детей

Растущая распространенность детского ожирения и диабета также определяют развивающийся спрос на целевые лекарственные препараты и обосновывают расширение границ соответствующих фармакотерапевтических направлений в структуре рынка.

Согласно действующим российским КР, «Ожирение» и «Ожирение у детей» [30,31], для фармакотерапии ожирения у взрослых пациентов показаны 5 МНН ЛП, тогда как для педиатрической популяции разрешено лишь применение 2 МНН. Всего на российском фармацевтическом рынке представлено 55 ТН с действующими веществами: лираглутид, семаглутид, орлистат, сибутрамин и комбинация сибутрамин+метформин (Таблица 3.9). При этом общее количество ТН для лечения ожирения у взрослых составляет 36 позиций, тогда как для детей этот показатель не превышает 14, что составляет 38,89% (Таблица 3.10).

Таблица 3.9 – Структуризация ассортимента препаратов для лечения ожирения по локализации производителя

Возрастная категория	Российские препараты для лечения ожирения			Импортные препараты для лечения ожирения		
	МНН	ТН		МНН	ТН	
	Количество	Количество	%	Количество	Количество	%
С 18 лет	4	23	63,89	4	13	36,11
До 18 лет	2	10	71,43	2	4	28,57

Таблица 3.10 – Маркетинговая характеристика рынка препаратов для лечения ожирения

Возрастная категория	МНН	ТН			
		Количество	%	Для лечения ожирения, количество	Для лечения ожирения, %
С 18 лет	Лираглутид	8	14,55	5	13,89
	Семаглутид	21	38,18	6	16,67
	Орлистат	17	30,91	17	47,22
	Сибутрамин	4	1,82	4	11,11
	Сибутрамин+Метформин	4	7,27	4	11,11
До 18 лет	Лираглутид	9	50,0	5	35,71

	Орлистат	9	50,0	9	64,29
--	----------	---	------	---	-------

Стоит отметить, что в возрастной группе до 18 лет разрешено применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на основе лираглутида производства компании Novo Nordisk A/S (Дания) — «Саксенда®» и «Виктоза®» в форме раствора для подкожных инъекций, а также ингибиторов панкреатической липазы на основе орлистата, представленных капсулами польского производства («Орлистат-Акрихин», АО «Фармацевтический завод "ПОЛЬФАРМА"») и германского производства («Ксеникал®», Чеплафарм Арцнаймиттель ГмбХ). Обращает на себя внимание тот факт, что для пациентов старше 18 лет спектр зарегистрированных позиций значительно шире. Помимо лираглутида («Саксенда®», «Виктоза®»), разрешен семаглутид производства Novo Nordisk A/S (Дания) как в форме раствора для подкожного введения («Оземпик®»), так и в таблетированной форме («Ребелсас®»). Орлистат для взрослых дополнительно представлен таблетками, покрытыми пленочной оболочкой («Орлистат Мини», ООО «Промомед Холдингс (Сайпрус) Лимитед», Кипр). Кроме того, в арсенале фармакотерапии ожирения у взрослых присутствуют препараты, содержащие сибутрамин: монотерапия сибутрамином («Голдлайн® Плюс», Изварино Фарма АБ, Швеция; «Редуксин®», Промомед Редуксин Холдингс (Сайпрус) Лимитед, Кипр), а также комбинированные препараты метформина с сибутрамином («Редуксин® Форте» в таблетках, покрытых пленочной оболочкой; «Редуксин® Мет» в виде набора таблеток и капсул; «Голдлайн® Комби» в виде набора таблеток с пролонгированным высвобождением и капсул).

Таким образом, в качестве промежуточного итога, можно прийти к заключению, что терапевтические возможности для терапии ожирения во взрослой популяции существенно превышают аналогичные параметры в разрезе педиатрических пациентов.

В результате количественного анализа установлено, что наибольшее число ТН ЛП (5 позиций) приходится на ООО «Изварино Фарма» (Россия). ООО «ПРОМОМЕД РУС» (Россия) и компания «Промомед Редуксин Холдингс (Сайпрус) Лимитед» (Кипр) производят по 4 ТН. АО «АЛИУМ» (Россия) и «Изварино Фарма АБ» (Швеция) репрезентовали 3 ТН. Остальные производители (включая Ново Нордиск А/С (Дания); Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО (Польша); ООО «КРКА-РУС» (Россия); ООО «Атолл» (Россия) производят по 2 ТН. Вклад остальных продуцентов незначителен и суммарно составляет 22,22%. В сегменте лекарственных препаратов для лечения ожирения, разрешенных к применению в педиатрической практике, лидирующие позиции занимают российские производители ООО «Изварино Фарма» (2 ТН) и АО «АЛИУМ» (2 ТН), а также датская компания «Ново Нордиск А/С» (2 ТН). Остальные производители представлены 1 торговым наименованием.

Анализ общего рынка ЛП для лечения ожирения по способу/пути введения показал, что среди препаратов преобладают ЛФ для применения внутрь (69,44%), преимущественно за счет количества ЛП представленных в форме капсул (41,67%), при этом доля инъекционных ЛФ (раствор для подкожного введения) составляет 30,56%. При этом, анализ рынка ЛП для лечения ожирения у детей по формам выпуска, демонстрирует схожесть с параметрами у взрослых – доля ЛФ для применения внутрь составляет 64,29% (капсул – 50%), а доля инъекционных ЛФ – 35,71% (Рисунок 3.8).

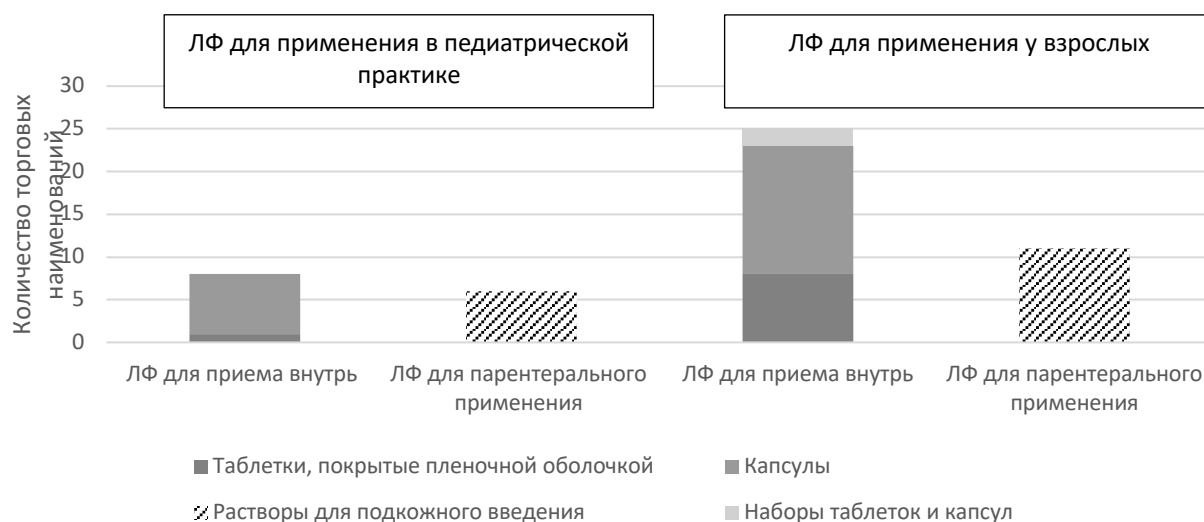


Рисунок 3.8. Структуризация ассортимента препаратов для лечения ожирения по формам выпуска

Следует отметить, что помимо ЛФ, разрешенных для применения в педиатрии (капсулы, раствор для подкожного введения, таблетки, покрытые пленочной оболочкой), для применения с 18 лет представлены также наборы таблеток с пролонгированным высвобождением и наборы таблеток и капсул (комбинация сибутрамин+метформин).

Оценка индекса обновления ассортимента лекарственных препаратов для лечения ожирения во взрослой популяции за период с 2021 по 2026 год показала, что данный показатель составляет 5, что обусловлено преимущественно введением на рынок новых позиций орлистата (n=13), семаглутида (n=6) и лираглутида (n=4). В педиатрической практике индекс обновления достигает 6. При этом расширение ассортимента также происходит преимущественно за счёт новых позиций орлистата (n=8) на фоне сохранения числа зарегистрированных препаратов лираглутида (n=4).

В свете рассматриваемой проблемы особый интерес представляет анализ макроконтура рынка препаратов для лечения ожирения у детей, поскольку позволяет провести сравнительный анализ индикаторов с макроконтуром российского рынка лекарственных средств для педиатрии в целом. Обращает на себя внимание тот факт, что макроконтур препаратов для лечения ожирения демонстрирует выраженную специфику, обусловленную высокой концентрацией предложения со

стороны российских производителей, преобладанием ограниченного числа лекарственных форм, а также сравнительно узким возрастным диапазоном для применения ЛП в детской популяции (Рисунок 3.9).



Рисунок 3.9. Ассортиментный макроконтур российского рынка лекарственных препаратов для лечения ожирения

Таким образом, последнее, в свою очередь, предполагает изыскание новых фармакологических стратегий для обеспечения приемлемого уровня эффективности инновационных медицинских технологий.

Выводы по главе 3

1. Национальный рынок лекарственных препаратов для педиатрии насчитывает 9 871 торговое наименование из 14 фармакотерапевтических групп, среди которых преобладают препараты российского происхождения (72,09%). Существенный вклад в структуру импорта вносят 15 стран, при этом лидирующие позиции занимают Индия (6,07%), Германия (2,99%) и Республика Беларусь (1,75%). Наполнение рынка торговыми наименованиями в целом

коррелирует со структурой детской заболеваемости за период 2010–2022 гг., где доминируют болезни органов дыхания, инфекционные и паразитарные заболевания, а также патологии органов пищеварения и кожи.

2. В ассортименте преобладают пероральные лекарственные формы (39,88%), тогда как инъекционные формы составляют 23,11%, наружные — 11,45%, местные — 10,27%, ингаляционные — 1,35%. Максимальный удельный вес среди отдельных форм выпуска приходится на таблетки (25,98%), растворы для инъекций (9,79%) и капсулы (5,26%). При этом специальные детские формы (суспензии, сиропы, жевательные и шипучие таблетки, порошки) представлены всего 21 позицией, что составляет лишь 0,52% от общего числа зарегистрированных препаратов для педиатрии.

3. Выявлено наличие всех фармакотерапевтических групп с потенциальной вариативностью товарных единиц. Максимальные значения коэффициентов полноты и глубины зафиксированы у препаратов для лечения респираторных заболеваний, патологий кожи, средств, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ, а также противомикробных препаратов. Наименьшие показатели характерны для категорий сердечно-сосудистых и урогенитальных средств. Оценка обновления ассортимента за 2018–2023 гг. показала наибольшую динамику в группах препаратов для лечения костно-мышечной системы, противомикробных и респираторных средств. Индикаторы макроконтура свидетельствуют о необходимости смещения акцентов в сторону инновационных препаратов и специальных детских лекарственных форм.

4. Перечень основных лекарственных средств для детей ВОЗ включает 364 МНН, национальный педиатрический формуляр — 554 МНН, перечень ЖНВЛП — 506 МНН, тогда как национальный портфель лекарственных препаратов для педиатрии суммарно охватывает 1 428 МНН. В фармакотерапевтических группах J, L, N, P зафиксировано снижение минимальной пороговой величины на 16–57%, что указывает на формирование ограниченного портфеля рекомендованных средств. При этом отмечена сбалансированность перечня ЖНВЛП с международными и национальными рекомендательными документами, что в целом обеспечивает доступность лекарственной терапии для детского населения.

5. Возможность применения препарата в детской практике в значительной степени определяется возрастом пациента. Выявлены существенные ограничения для ранних возрастных групп: 19,55% препаратов противопоказаны до 12 лет, 12,71% — до 3 лет, 7% — до 6 лет. Препараты для лечения заболеваний нервной системы максимально лимитированы у пациентов первого года жизни.

6. За период 2016–2023 гг. объём госпитальных закупок лекарственных препаратов для детей в Санкт-Петербурге составил 842,62 млн руб. с выраженным ростом финансирования в 2023 г. (на 94,36%). Лидирующие позиции занимают средства групп L, J, R (65,86% затрат). При

этом доля отечественных клинических исследований в педиатрии составляет лишь 21%, а 76 наименований из числа закупаемых препаратов отсутствуют в клинических рекомендациях. Судебная практика применения незарегистрированных препаратов у детей-инвалидов указывает на системные регуляторные дефекты, что на фоне растущих бюджетных вложений свидетельствует о разрыве между финансированием и доказательной базой терапии.

8. Российский рынок лекарственных препаратов для лечения ожирения характеризуется ассортиментным дисбалансом в части возрастных характеристик пациентов с преобладанием позиций, ориентированных на взрослых (36 ТН, 5 МНН) в сравнении с препаратами для детей (14 ТН, 2 МНН), что свидетельствует о сохраняющемся дефиците терапевтических опций для лечения ожирения в педиатрической практике.

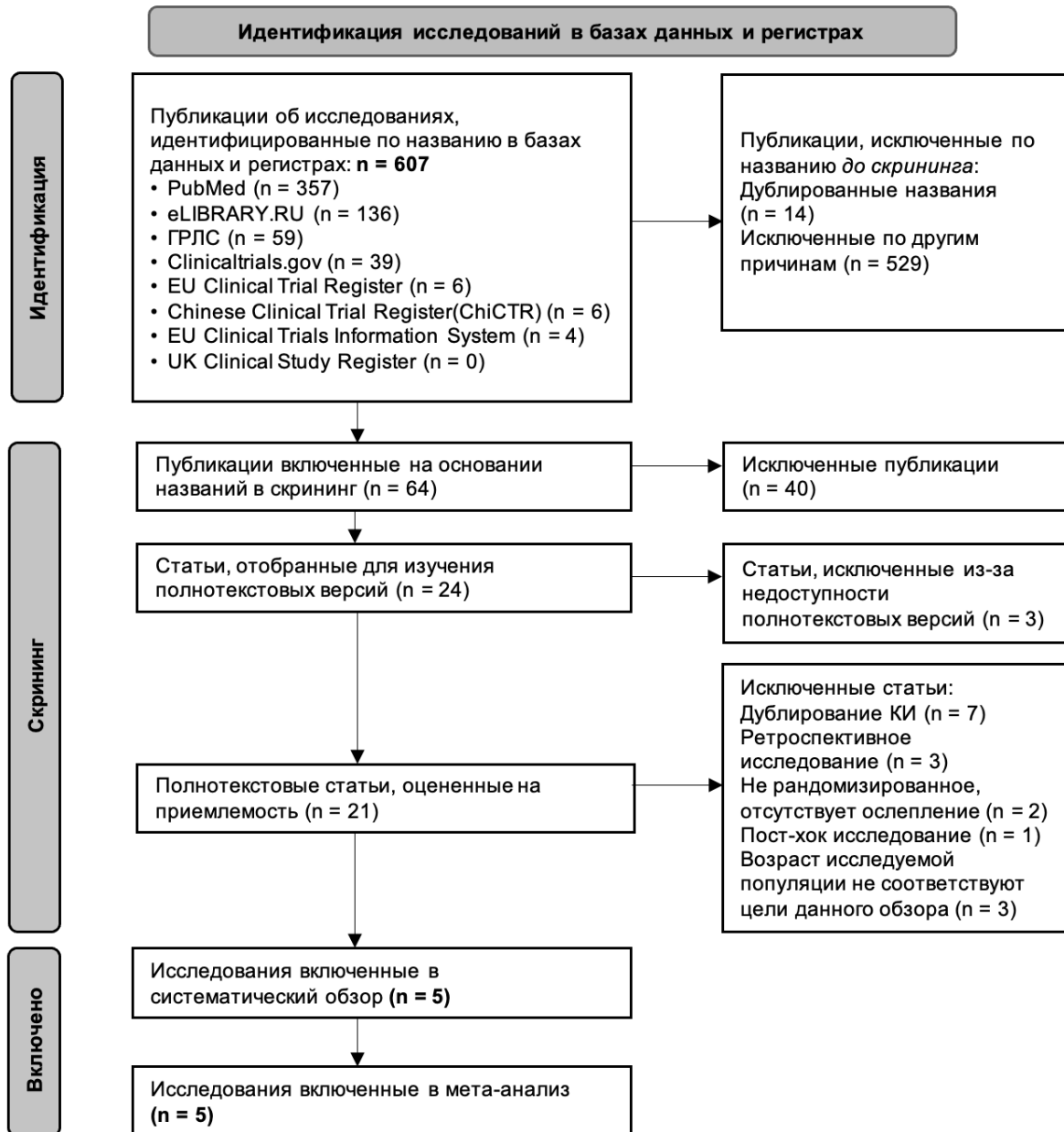
ГЛАВА 4. СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ И МЕТААНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДА И СЕМАГЛУТИДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

В предыдущей главе показано, что ассортиментная матрица лекарственных препаратов для педиатрии характеризуется ограниченностью специальных детских лекарственных форм и высокой долей применения препаратов off-label. В преломлении к детскому ожирению обращает на себя внимание то обстоятельство, что несмотря на включение лираглутида в действующие клинические рекомендации и возрастающий клинический интерес к семаглутиду, вопросы их эффективности и безопасности в педиатрической популяции, в особенности у детей младшей возрастной категории, остаются недостаточно изученными, а имеющиеся данные носят фрагментарный характер.

Данный раздел диссертационного исследования посвящен систематической и метааналитической оценке эффективности и безопасности применения лираглутида и семаглутида у детей и подростков с ожирением. В главе последовательно представлены результаты систематического обзора клинических исследований, количественный анализ исходов терапии (включая оценку гетерогенности, анализ чувствительности и оценку риска публикационной систематической ошибки), а также результаты фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность».

4.1. Систематический анализ эффективности и безопасности применения лираглутида и семаглутида в педиатрической популяции

В результате поиска было найдено в общей сложности 607 источников. Блок-схема PRISMA-2020 (Рисунок 4.1) описывает дизайн исследования. В результате поиска в системе Clinicaltrials.gov были просмотрены 16 исследований по ЛП лираглутида и 23 по ЛП семаглутида. В ходе скрининга по названиям с учетом статуса завершённости были отобраны 4 исследования ЛП лираглутида (NCT01789086, NCT02918279, NCT04775082, NCT02696148), результаты которых были опубликованы в 4 статьях, соответственно, и 1 исследование ЛП семаглутида (NCT04102189), опубликованное в 2 научных работах. Исследование по ЛП семаглутида NCT05726227 соответствовало критериям включения, однако имело статус незавершенного на момент проведения анализа.



* Причины исключения:

1. Исследования не соответствуют основной цели данного обзора
2. Возраст исследуемой популяции не соответствуют критериям данного обзора
3. Тип и дизайн исследования не соответствуют критериям данного обзора
4. Любые сопутствующие заболевания
5. Фармакокинетическое исследование
6. Доклиническое исследование
7. Является протоколом исследования

** Причины исключения:

1. Возраст исследуемой популяции не соответствуют критериям данного обзора
2. Тезисы (абстракты) не соответствуют основным критериям данного обзора
3. Тип и дизайн исследования не соответствуют критериям данного обзора

Рисунок 4.1. Flow-диаграмма PRISMA 2020 для систематических обзоров

Оценка Реестра разрешений на проведение КИ показала, что на территории Российской Федерации с 2012 года было проведено 5 исследований в области детской эндокринологии для лекарственных препаратов лираглутида ($n=2$) и семаглутида ($n=3$), 3 из которых для пациентов с избыточной массой тела без сопутствующего сахарного диабета (2 исследования имели статус - завершено) (лираглутид, $n=1$; семаглутид, $n=2$). При этом с 10.03.2025 проводится многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата ЛП семаглутида разработанного на территории РФ ООО «Герофарм» для применения в педиатрической практике.

Первичный скрининг по названиям позволил отобрать для дальнейшей работы 64 публикации. После фильтрации аннотаций для полнотекстовой оценки была отобрана 21 статья, 5 из которых были признаны приемлемыми для включения в систематический обзор и дальнейший метаанализ [105, 121, 143, 159, 210].

После скрининга источников 5 исследований, включенных в систематический обзор, соответствовали дизайну – рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование. Рандомизация проводилась по простой схеме (1:1 или 2:1), а ослепление обеспечивалось за счет использования объемно-сопоставимых плацебо-препаратов. Исследования проводились в разных странах, включая США, страны Европы (Бельгия, Германия, Швеция, Великобритания и др.), Мексику, Россию и Малайзию. Наибольшее число центров было задействовано в исследованиях Kelly et al. (2020) (33 центра) и Weghuber et al. (2022) (37 центров). При этом в России участвовало от 4 до 8 центров. Все КИ были проведены в период с 2013 по 2025. В публикации Fox et al. (2025) описаны исследования II-III фазы и представлены промежуточные результаты исследования. Продолжительность исследований варьировалась от 5 до 56 недель. Количество участников варьировалось в каждом исследовании от 21 до 251, суммарно охватывая 579 человек. Общая характеристика исследований приведена в приложении Г.

В каждом исследовании пациенты были рандомизированы на две группы, получавших ЛП – лираглутид или семаглутид и плацебо. Средний возраст пациентов в группах исследований составил от 9,7 до 15,5 лет, Расовый состав пациентов был указан не во всех исследованиях. В работах Mastrandrea et al. (2019), Kelly et al. (2020) и Weghuber et al. (2022) отмечалось преобладание пациентов европеоидной расы. Средняя масса тела пациентов колебалась от 66,6 кг в группе лираглутида (Mastrandrea et al., (2018)) до 109,9 кг в группе семаглутида (Weghuber et al., (2022)). В группе контроля соответствующие показатели составили 81,4 кг и 102,6 кг. Индекс массы тела (ИМТ) также демонстрировал вариабельность: в исследовании Danne et al. (2017) средний ИМТ в группе лираглутида был 36,5 кг/м², а в группе контроля — 35,7 кг/м². В исследовании Weghuber et al. (2022) ИМТ в группе семаглутида составил 37,7 кг/м², тогда как в

группе контроля — 35,7 кг/м². Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование приведена в приложении Д.

В группах, получавших лираглутид, дозировка препарата составляла 0,3-3,0 мг в зависимости от недели терапии, переносимости и массы тела ребенка, режим дозирования — каждый день с повышением дозы раз в неделю. В исследовании препарата семаглутид пациенты основной группы получали препарат в дозировке 0,25-2,4 мг один раз в неделю. Характеристика протоколов интервенции во включенных в обзор исследованиях приведена в приложении Е.

В исследование Danne et al (2017) изучалась безопасность, переносимость и фармакокинетика лираглутида у подростков 12-17 лет с ожирением. Первичной конечной точкой было количество нежелательных явлений, возникающих при лечении. Вторичные конечные точки включали фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

Наблюдались благоприятные эффекты при лечении лираглутидом в отношении контрольных фармакодинамических конечных точек, таких как ИМТ z-score, снижение уровня глюкозы натощак (FPG), HbA1c и сывороточного инсулина натощак, однако ни одно из них не было статистически значимым, что может быть связано с короткой продолжительностью лечения, учитывая, что лираглутид вводился в максимальной дозе 3,0 мг всего в течение 1 недели у небольшого числа участников.

В группе, получавшей терапию лираглутидом не было зарегистрировано тяжелых или серьезных ПЭ или летальных исходов, а также отказов от приема ЛП. Считалось, что примерно половина нежелательных явлений (НЯ) в группе, получавшей лираглутид (51,2%), вероятно или возможно связана с лечением. В качестве наиболее распространенных НЯ, которые, по мнению исследователей, возможно, были связаны с лечением лираглутидом, зарегистрированы желудочно-кишечные расстройства (ЖКТ), включая 34 (77%) из 44 НЯ, связанных с лечением. Не было отмечено четкой закономерности между дозой лираглутида и временем или продолжительностью желудочно-кишечных осложнений. Наиболее частым из желудочно-кишечных осложнений, повторных при приеме как лираглутида (17 случаев у 7 участников), так и плацебо (3 случая у 3 участников), были боли в животе. Оценка местной переносимости, показала, что при применении лираглутида наблюдались боль в месте инъекции и зуд. Зарегистрировано три подтвержденных гипогликемических эпизода у двух участников, получавших лираглутид, однако, они были незначительными и в ходе терапии не сообщалось о серьезных эпизодах гипогликемии. Не было отмечено клинически значимых изменений в лабораторных показателях при применении лираглутида, временное повышение уровня липазы выше референсных или нормальных значений наблюдалось у одного участника, повышение уровня как амилазы, так и липазы выше референсных или нормальных значений в конце исследования наблюдалось также только у одного пациента.

В исследовании Mastrandrea et al. (2019) проводилась оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики при краткосрочном лечении лираглутидом у детей (7- 11 лет) с ожирением.

У участников, получавших лираглутид, с исходного уровня до окончания лечения (через 7–8 недель после первой дозы) наблюдалось статистически значимое снижение ИМТ z-score (среднее значение составило -0,3) по сравнению с группой плацебо (среднее значение составило -0,01). Разница в лечении составила -0,28 (95% доверительный интервал [ДИ]: -0,47; -0,09), $p = 0,0062$. В конце курса у участников, получавших лираглутид, зафиксировано снижение массы тела (расчетное среднее составило -0,52 кг), в то время как у участников группы плацебо наблюдалось увеличение массы тела (+0,98 кг). Разница между группами по этому показателю составила -1,50 (95% ДИ: -3,54; 0,54), однако эта разница не достигла статистической значимости. У участников, получавших лираглутид, отмечалось незначительное снижение FPG по сравнению с группой плацебо от исходных значений до окончания лечения, при этом данный результат не был статистически подтвержден. Между группами лечения не выявлено существенных различий в уровнях сывороточного инсулина и HbA1c.

В общей сложности 9 (56,3%) участников, получавших лираглутид, сообщили о наличии 37 случаев НЯ и 5 (62,5%) участников, получавших плацебо, сообщили о 12 НЯ. Все НЯ были легкой и тяжелой степени тяжести, за исключением трех НЯ средней степени тяжести (два случая рвоты у одного участника в группе, получавшей лираглутид, и один случай укуса членистоногого в группе, получавшей плацебо). Не сообщалось о серьезных побочных эффектах или летальных исходах, и ни один из них не привел к смерти участника. Больше (37,5%) число участников в группе, получавшей лираглутид, по сравнению с участниками в группе плацебо (12,5%) сообщили о нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, однако не было выявлено четкой связи между дозой лечения, сроками, продолжительностью или тяжестью побочного эффекта со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боли в верхней части живота). Два участника, получавших лираглутид (12,5%), сообщили о трех побочных эффектах (два случая уплотнения в месте инъекции и один случай реакции в месте инъекции), которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с лечением, в группе плацебо данных НЯ не зафиксировано. Помимо двух случаев головной боли, о которых сообщили два участника (12,5%) в группе лираглутида были выявлены другие потенциально связанные с лечением единичные побочные эффекты в обеих группах лечения. Большинство НЯ носили обратимый характер и купировались по завершении исследования. Случаи НЯ, не сопровождавшиеся выздоровлением, касались одного участника из группы, получавшей лираглутид (сыпь), и двух участников из группы плацебо - головная боль и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ).

В ходе исследования было зарегистрировано в общей сложности шесть эпизодов гипогликемии, из которых пять были зарегистрированы у четырех участников в группе лечения лираглутидом, все эпизоды протекали бессимптомно. При этом четыре эпизода у участников, получавших лираглутид, произошли после ночного голодания. Показатели глюкозы, о которых сообщалось как о гипогликемии в дневниках участников, варьировались от 3,4 до 3,9 ммоль/л–1 (62–70 мг/дл–1) и не требовали лечения.

Не было выявлено клинически значимых данных о безопасности в отношении физикального обследования, показателей жизнедеятельности, ЭКГ, гематологии, биохимии, гормонов, липидов или кальцитонина. Среднее повышение уровня липазы и амилазы в сыворотке крови наблюдалось у участников, получавших лираглутид, тем не менее, изменения не считались клинически значимыми (все повышенные уровни были в 3 раза ниже верхней границы нормы). Ни у одного из участников не развились антилириглутидные антитела.

В исследовании эффективности и безопасности лираглутида Kelly et al. (2020) у подростков 12–17 лет основной конечной точкой был показатель стандартного отклонения ИМТ от исходного уровня на 56-й неделе.

Конечные показатели, связанные с ИМТ и весом в группе лираглутида превосходили плацебо по сравнению с исходным показателем стандартного отклонения ИМТ на 56-й неделе, с оценочной разницей в лечении -0,22 (95% ДИ: -0,37; -0,08; $p = 0.002$). В отличие от ИТТ-анализа, анализ, проведенный с использованием смешанной модели для повторных измерений, показал, что предполагаемая разница в лечении составила -0,26 (95% ДИ: -0,39; -0,13). Применение лираглутида привело к большему относительному снижению ИМТ по сравнению с плацебо, при этом расчетная разница в лечении составила -4,64 процентных пункта (95% ДИ: -7,14; -2,14) в анализе по принципу ИТТ, а также — -5,31 процентных пункта (95% ДИ: -7,61; -3,0), рассчитанные с использованием смешанной модели для повторных измерений. На 56-й неделе у 51 (43,3%) из 113 участников группы лираглутида и у 20 (18,7%) из 105 участников группы плацебо наблюдалось снижение ИМТ на >5%, а снижение ИМТ на > 10% — у 33 (26,1%) и 9 (8,1%) участников, соответственно.

На 56-й неделе при приеме лираглутида наблюдалось большее снижение по сравнению с плацебо по следующим показателям: ИМТ в процентах от 95-го перцентиля (предполагаемая разница — 6,24 процентных пункта), масса тела (предполагаемая разница — 4,50 кг для абсолютного изменения и — 5,01 процентных пункта для относительного изменения), а также окружность талии.

При применении лираглутида чаще всего отмечались желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту и диарею, по сравнению с плацебо (у 81 участника [64,8%] по сравнению с 46 участниками группы плацебо [36,5%], $p < 0,001$), возникавшие в основном в течение

начальных 4-8 недель лечения, во время увеличения дозы лираглутида. Побочные явления, которые привели к прекращению лечения в ходе исследования, произошли у 13 участников в группе лираглутида и ни у одного в группе плацебо ($p < 0,001$); у 10 участников прекращение приема препарата было вызвано желудочно-кишечными осложнениями. О серьезных побочных эффектах сообщили 3 участника, получавших лираглутид (3 приема ЛП), и 5 участников, получавших плацебо (6 приемов ЛП), в течение 56-недельного периода лечения. Серьезных нежелательных явлений выявлено не было. НЯ, связанные с психическими расстройствами, наблюдались у 13 участников (10,4%) в группе, принимавшей лираглутид, и у 18 участников (14,3%) в группе плацебо в течение периода лечения. Однако не было выявлено клинически значимых различий между группами, получавшими лечение, в отношении результатов анкетирования по психическому здоровью. При этом один участник из группы, принимавшей лираглутид, покончил с собой примерно через 340 дней после начала лечения, а 2 участника сообщили о попытке суицида в течение 26-недельного периода наблюдения, однако исследователи и консультанты определили, что эти три события не могут быть связаны с лечением.

В исследовании эффективности и безопасности лираглутида у детей 6-11 лет С. К. Fox et al. (2025) основной конечной точкой было процентное изменение ИМТ. Подтверждающими вторичными конечными точками были процентное изменение массы тела и снижение ИМТ как минимум на 5%.

ИМТ по сравнению с исходным уровнем (первичная конечная точка) составил -5,8% при приеме лираглутида и 1,6% при приеме плацебо, что представляет собой оценочную разницу в -7,4 процентных пункта (95% ДИ: -11,6;-3,2; $p < 0,001$). Предполагаемое среднее процентное изменение массы тела (подтверждающая вторичная конечная точка) составило 1,6% при приеме лираглутида и 10,0% при приеме плацебо, что составляет примерно -8,4 процентных пункта (95% ДИ: -13,4;-3,3; $p = 0,001$). Снижение ИМТ по меньшей мере на 5% произошло у 24 из 52 участников (46%) в группе лираглутида и у 2 из 23 участников (9%) в группе плацебо. Вероятность снижения ИМТ по крайней мере на 5% (подтверждающая вторичная конечная точка) была значительно выше при приеме лираглутида, чем при приеме плацебо (скорректированное отношение шансов составило 6,3 [95% ДИ: 1,4;28,8]; $p = 0,02$). Снижение диастолического артериального давления и уровня гликированного гемоглобина наблюдалось в группах лираглутида по сравнению с контрольной группой. Предполагаемая разница в систолическом артериальном давлении между группами, принимавшими лираглутид, и плацебо составила -3,4 мм рт. ст. (95% ДИ: -8,9;2,0).

В течение периода лечения побочные эффекты были зарегистрированы у 50 из 56 участников (89%) в группе лираглутида и у 23 из 26 участников (88%) в группе плацебо.

Большинство из них были легкой или среднетяжелой степени и разрешились без серьезных последствий. Наиболее частыми НЯ были желудочно-кишечные расстройства, которые отмечались у 45 из 56 участников (80%) в группе лираглутида и у 14 из 26 участников (54%) в группе плацебо. Разница между группами в первую очередь отражала большую частоту возникновения легкой и умеренной тошноты и рвоты при приеме лираглутида по сравнению с плацебо, которая возникала в основном в период увеличения дозы. Сообщалось о серьезных побочных эффектах у 7 участников, получавших лираглутид (12%), и у 2 участников, получавших плацебо (8%), в течение периода лечения. Три серьезных побочных явления, которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с лечением лираглутидом, включали два случая рвоты и один - колита. В общей сложности 6 участников (11%) прекратили лечение препаратом лираглутида из-за побочных эффектов, в том числе 3 участника прекратили лечение из-за желудочно-кишечных расстройств. В группе плацебо не было случаев прекращения приема препарата из-за побочных эффектов. Уровни амилазы и липазы повышались при применении лираглутида, однако не превышали верхней границы нормы.

В единственном исследовании эффективности и безопасности семаглутида у подростков 12-17 лет с ожирением D. Weghuber et al. (2022) первичной конечной точкой было процентное изменение ИМТ по сравнению с исходным уровнем к 68-й неделе; вторичной подтверждающей конечной точкой было снижение веса по крайней мере на 5% к 68-й неделе.

Согласно расчетной тактике лечения, предполагаемое среднее процентное изменение ИМТ от исходного уровня до 68-й недели составило -16,1% в группе семаглутида и 0,6% в группе плацебо (предполагаемая разница -16,7 процентных пункта по возрасту; 95% ДИ: -20,3; -13,2; $p < 0,001$). Оценка тактики лечения показала, что семаглутид приводит к большему снижению абсолютного ИМТ, ИМТ в процентах от 95-го перцентиля, абсолютной массы тела и массы тела в процентах на 68-й неделе, чем плацебо. Снижение ИМТ по меньшей мере на 5% произошло у 76% участников в группе семаглутида и у 23% в группе плацебо. Потеря массы тела по меньшей мере на 10% произошла у 62% участников в группе семаглутида и у 8% в группе плацебо; потеря массы тела по меньшей мере на 15% произошла у 53% и 5% соответственно; и потеря массы тела по меньшей мере, 20% случаев имели место у 37% и 3% соответственно. На 68-й неделе исследования окружность талии, уровень гликированного гемоглобина, общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды и уровень АЛТ были ниже при приеме семаглутида, чем при приеме плацебо.

Нежелательные явления регистрировались у 105 участников (79%) в группе семаглутида и у 55 (82%) в группе плацебо; частота нежелательных явлений при приеме семаглутида была выше, чем при приеме плацебо (435,7 против 362,9 случаев на 100 человеко-лет). Желудочно-кишечные расстройства, в первую очередь тошнота, рвота и диарея, были наиболее частыми

побочными эффектами при применении семаглутида (наблюдались у 62% пациентов по сравнению с 42% в группе плацебо) и, как правило, были легкой или умеренной степени тяжести и непродолжительны (средняя продолжительность от 2 до 3 дней при тошноте, рвоте и диарее в группе семаглутида). Частота возникновения тошноты, диареи и рвоты при приеме семаглутида достигала своего пика во время или вскоре после 16-недельного периода увеличения дозы. Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 11% участников в группе семаглутида и у 9% в группе плацебо. Сообщений о летальных исходах не поступало. Часть (5%) участников в группе семаглутида и 4% в группе плацебо прекратили курс лечения из-за нежелательных явлений при этом желудочно-кишечные осложнения были наиболее частой причиной отмены препарата в группе семаглутида. У 5 участников (4%) в группе семаглутида было острое заболевание желчного пузыря (у всех пятерых - холелитиаз, у одного - сопутствующий холецистит); ни у одного участника в группе плацебо не было желчнокаменной болезни. При приеме семаглутида наблюдалось повышение уровней амилазы и липазы по сравнению с исходным уровнем к 68-й неделе, случаев панкреатита зарегистрировано не было. Также не было зарегистрировано случаев острой почечной недостаточности, диабетической ретинопатии или тяжелой гипогликемии. Частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличилась в среднем на 1,2 ударов в минуту при приеме семаглутида и снизилась в среднем на 2,3 удара в минуту при приеме плацебо. Никаких других клинически значимых результатов в биохимических, гематологических показателях, показателях роста или пубертатного развития (стадия Таннера) отмечено не было. При этом 7% участников в группе семаглутида и 15% в группе плацебо, сообщили о нежелательных явлениях психиатрического характера.

Согласно оценке по алгоритмам системы RoB 2 [189], все включенные в обзор КИ соответствовали высоким стандартам проведения КИ и имели низкий общий риск смещения эффекта. Однако исследование Kelly et al. (2020) имело средний риск смещения, связанного с отклонением от плана и отсутствием данных о результатах, поскольку в группе лираглутида 19,2% участников выбыли (из них 50% не предоставили финальные данные), в плацебо — 20,6% (19% без финальных данных). Применение множественной импутации соответствует современным стандартам, но умеренный риск сохраняется из-за дифференциального выбывания между группами и неполной отчетности о параметрах метода. В исследовании Fox et al. (2025) также наблюдается средний риск предвзятости связанный с отклонением от плана ввиду снижения дозы лираглутида у 15 пациентов (27%) и временного прекращения лечения лираглутидом у 3 участников (5%) из-за желудочно-кишечных осложнений, а в исследовании Mastrandrea et al. (2019) у двух участников наблюдалась рвота, вследствие чего они получали 0,9 мг лираглутида в течение 2 недель до дальнейшего повышения

дозы, а для одного участника с эпизодами рвоты максимально переносимая доза составила 2,4 мг (Рисунок 4.2).

Риски смещения, связанные с рандомизацией, оценкой результата и их выборочными сообщением, в рамках проведенного анализа, были низкими: во всех исследованиях проводилась рандомизация с использованием интерактивных систем, ослепление минимизировало субъективность оценки, результаты оценивались объективно, а параметры измерялись стандартизировано, все включенные в обзор КИ сообщали результаты оценки всех конечных точек, заявленных в разделе методов соответствующих публикаций.

		Риск предвзятости доменов					
		D1	D2	D3	D4	D5	Общий риск
Исследование	Danne_2017	+	+	+	+	+	+
	Mastrandrea_2019	+	?	+	+	+	+
	Kelly_2020	+	?	?	+	+	?
	Fox_2025	+	?	+	+	+	+
	Weghuber_2022	+	+	+	+	+	+

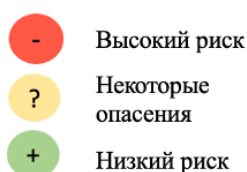


Рисунок 4.2. Оценка рисков предвзятости по Cochrane Risk of Bias Tool 2.0 (RoB 2)

Примечание: D1-предвзятость, возникшая в результате процесса рандомизации, D2-предвзятость из-за отклонений от запланированных мероприятий, D3-предвзятость из-за отсутствия данных о результатах, D4-предвзятость в оценке результата, D5-предвзятость в выборе заявленного результата

Обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что лечение лираглутидом привело к получению приемлемого профиля безопасности и переносимости у детей и подростков с ожирением. При этом применение семаглутида оказало более выраженное снижение ИМТ (-16,1%) по сравнению с исследованиями лираглутида, демонстрирующими уменьшение величины показателя на 5,8%.

Важно отметить, что результаты проведенного систематического обзора согласуются с работами других авторов. Так, в систематическом обзоре Yang et al. (2025) оценивающим эффективность и безопасность ЛП для лечения ожирения в педиатрической практике семаглутид продемонстрировал более высокую эффективность в снижении ИМТ по сравнению с эксенатидом (MD -4,57, 95% ДИ: -7,25;-1,86) и лираглутидом (MD-4,32, 95% ДИ: -7,39;-1,24). Авторы также отмечают несмотря на то, что в исследовании семаглутид вызывал больше желудочно-кишечных расстройств, чем другие ЛП, случаи прекращения приема препарата, связанные с желудочно-кишечными расстройствами были очень редкими [221].

В проведенном систематическом обзоре коллективом авторов из Китая (2022) были оценены эффективность и безопасность семаглутида и лираглутида для снижения массы тела у взрослых с ожирением или избыточной массой тела. В ходе анализа было оценено 23 РКИ-исследования с участием 11 545 пациентов и 4 вмешательства (семаглутид 2,4 мг, семаглутид 1,0 мг, лираглутид 3,0 мг и включен лираглутид в дозе 1,8 мг). С точки зрения эффективности, максимальная потеря веса наблюдалась при приеме семаглутида в дозе 2,4мг (-12,47 кг), а также в условиях применения лираглутида в дозе 3,0мг (-5,24 кг), семаглутида в дозе 1,0мг (-3,74 кг) и лираглутида в дозе 1,8мг (-3,29 кг). С точки зрения безопасности, общая частота нежелательных явлений составила семаглутид 2,4мг > лираглутид 3,0мг > лираглутид 1,8мг > семаглутид 1,0мг по сравнению с плацебо, частота серьезных побочных эффектов составила лираглутид 3,0мг > лираглутид 1,8мг > семаглутид 2,4мг > семаглутид 1,0 мг, частота гипогликемических явлений составила семаглутид 2,4мг > лираглутид 3,0мг > семаглутид 1,0мг > лираглутид - 1,8мг [218].

Обобщая все вышеизложенное, есть основания предположить, что рекомендуемая для снижения веса у взрослых доза и режим ее титрования приведут к пропорциональным изменениям выраженности эффекта у подростков. Основанием для данного тезиса является соответствие в условиях ожирения фармакотерапевтических свойств лираглутида в детской популяции таковым у взрослых. Однако для максимально корректной интерпретации результатов и формулирования максимально достоверных выводов данный тезис нуждается в подтверждении данными метааналитической оценки, что нашло соответствующее отражение в следующем фрагменте работы.

4.2. Количественный анализ исходов терапии в условиях применения агонистов ГПП-1 у детей с исследуемой патологией

Попытка количественного объединения четырех исследований (Danne et al., 2017, 2018; Kelly et al., 2020; Fox et al., 2025) обуславливает крайне высокую статистическую неоднородность ($I^2 = 94,7\%$, $\tau^2 = 51,867$, $p < 0,001$), что определяет количественный метаанализ как

методологически необоснованный. Основной причиной гетерогенности стало существенное различие в величине эффекта между препаратами: в трех исследованиях лираглутида среднее снижение массы тела составило от -0,07 до -6,00 кг, тогда как в единственном исследовании семаглутида зафиксировано снижение на -17,70 кг.

Метаанализ трех исследований лираглутида показал статистически значимое снижение массы тела на 3,61 кг (95% ДИ: 0,29-6,94; $I^2 = 70,0\%$, $p = 0,044$). 95% интервал предсказания (англ. prediction interval [PI]) составил от -9,46 до 2,23 кг, что указывает на возможную вариабельность эффекта в будущих исследованиях (Рисунок 4.3).

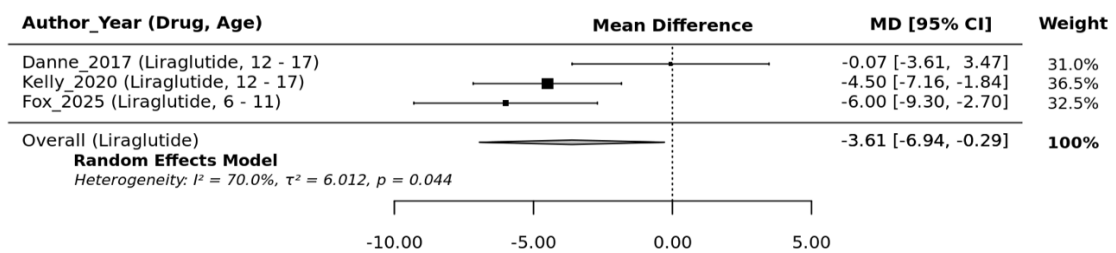


Рисунок 4.3. Анализ эффективности по критерию «Масса тела»

Аналогичная картина наблюдалась для z-критерия ИМТ. Объединенный анализ всех четырех исследований продемонстрировал высокую гетерогенность ($I^2 = 95,2\%$, $\tau^2 = 0,163$, $p < 0,001$) с нестабильными результатами (общий эффект: -0,40; 95% ДИ: -0,81-0,01). При отдельном анализе лираглутида выявлено пограничное статистически значимое снижение z-критерия ИМТ на 0,21 единицы (95% ДИ: -0,42-0,00; $I^2 = 79,9\%$, $p = 0,010$). Исследование семаглутида показало более выраженное снижение z-критерия ИМТ на 1,00 единицу (Рисунок 4.4).

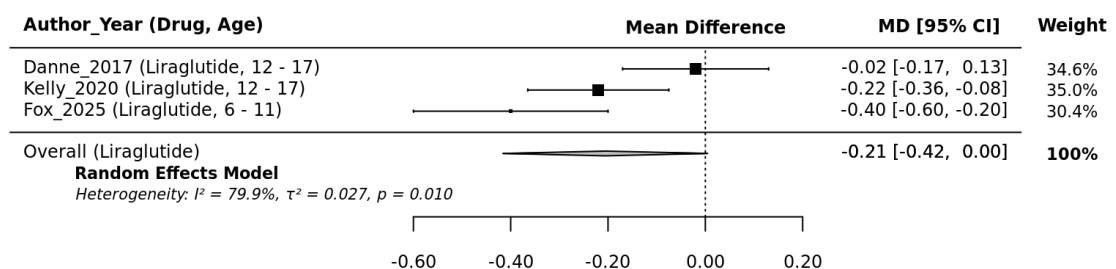


Рисунок 4.4. Анализ эффективности по «Z-критерию ИМТ»

Анализ чувствительности эффективности терапии методом последовательного исключения исследований выявил различную устойчивость результатов для двух анализируемых исходов.

Для показателя массы тела результаты оказались крайне неустойчивыми: исключение отдельных исследований приводило к изменению объединенной оценки от -9,29 до -3,61 кг, что свидетельствует о существенном влиянии отдельных исследований на общий результат. Разница

между моделями случайных и фиксированных эффектов составила 0,92 кг, превышая порог клинической значимости.

В отличие от этого, анализ z-критерия ИМТ продемонстрировал относительную устойчивость результатов. Диапазон эффектов при последовательном исключении исследований варьировал от -0,531 до -0,206 единиц, что указывает на более стабильную оценку эффекта. Разница между моделями случайных и фиксированных эффектов составила 0,120 единиц, что может считаться методологически приемлемым.

Однако тест Эггера выявил значительную асимметрию воронкообразного графика для анализа всех исследований по z-критерию ИМТ ($p < 0,0001$), что свидетельствует о потенциальной публикационной систематической ошибке или наличии других источников асимметрии, таких как методологические различия между исследованиями.

Для оценки безопасности по классу побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом, включено 5 исследований: 4 исследования лираглутида (Danne et al., 2017; Mastrandrea et al., 2018; Kelly et al., 2020; Fox et al., 2025) и 1 исследование семаглутида (Weghuber et al., 2022). Объединенный анализ всех исследований ($n = 5$) продемонстрировал статистически значимое увеличение риска нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ при терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1): RR 1,71 (95% ДИ: 1,28-2,29; $p < 0,001$). Статистическая гетерогенность была минимальной ($I^2 = 0,0\%$; $\tau^2 = 0,000$; $p = 0,926$), что свидетельствует о высокой согласованности результатов между исследованиями. Метаанализ исследований лираглутида ($n = 4$) показал увеличение риска НЯ со стороны ЖКТ в 1,73 раза (95% ДИ: 1,28-2,32). Анализ возрастных подгрупп выявил различия в профиле безопасности: подростки 12-17 лет - RR = 1,81 (95% ДИ: 1,28-2,57; 2 исследования), дети 6-11 лет - RR = 1,52 (95% ДИ: 0,87-2,67; $n = 2$). Результат для младшей возрастной группы (6-11 лет) не достиг статистической значимости, что может быть связано с меньшим размером выборки. Анализ вклада отдельных исследований показал, что наибольший вес в общем метаанализе имело исследование Kelly et al. (2020) — 65,8%, тогда как исследование семаглутида (Weghuber et al., 2022) составило лишь 2,3% общего веса (Рисунок 4.5).

Анализ чувствительности безопасности терапии подтвердил высокую устойчивость результатов. Диапазон эффектов при последовательном исключении исследований составил от RR = 1,61 до RR = 1,80. Разница между моделями случайных и фиксированных эффектов была минимальной (разница RR = 0,00). Наибольшее влияние на результаты оказывало исследование Kelly et al. (2020) (Cook's distance = 0,170).

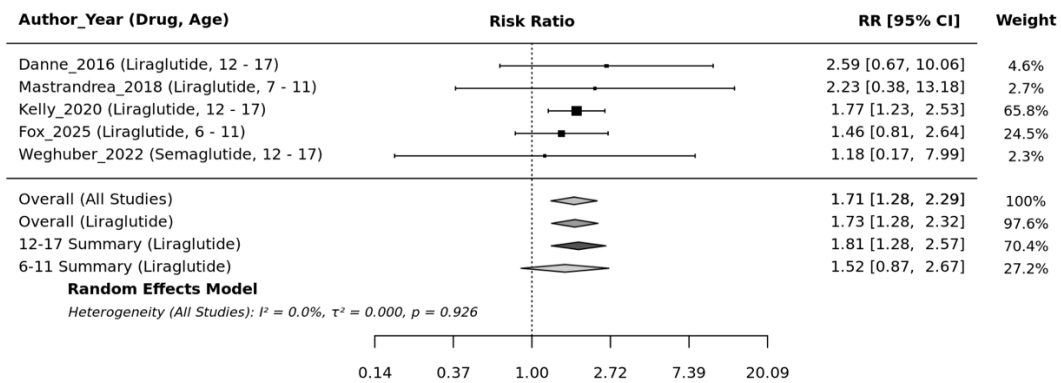


Рисунок 4.5. Анализ относительного риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

В анализ риска развития рвоты, тошноты, диареи и боли в верхней части живота включены 4 рандомизированных контролируемых исследования: три исследования лираглутида (Danne et al., 2017; Mastrandrea et al., 2018; Kelly et al., 2020) и одно исследование семаглутида (Weghuber et al., 2022)

Метаанализ всех включенных исследований продемонстрировал статистически значимое увеличение риска рвоты при терапии аГПП-1. Объединенный относительный риск (RR) составил 5,28 (95% ДИ: 2,95–9,47; $p < 0,001$). 95% PI, отражающий ожидаемый диапазон эффектов в будущих исследованиях, составил от 2,78 до 10,05. При отдельном анализе лираглутида риск развития рвоты оказался еще более выраженным: $RR = 7,33$ (95% ДИ: 3,24–16,56). Для семаглутида, представленного единственным исследованием, $RR = 3,94$. Статистическая гетерогенность была минимальной как для общего анализа ($I^2 = 4,2\%$; $\tau^2 = 0,019$; $p = 0,703$), так и для анализа лираглутида ($I^2 = 0,0\%$; $\tau^2 = 0,000$; $p = 0,895$), что свидетельствует о высокой согласованности результатов между исследованиями (Рисунок 4.6).

Анализ чувствительности методом последовательного исключения исследований подтвердил устойчивость результатов, продемонстрировав диапазон объединенных оценок от $RR = 4,02$ до $RR = 7,33$. Наибольшее влияние на общий эффект оказывали исследования Weghuber et al. (2022) по семаглутиду (Cook's distance = 1,208) и Kelly et al. (2020) по лираглутиду (Cook's distance = 0,837). В общем метаанализе наибольший вклад в объединенную оценку внесло исследование семаглутида (Weghuber et al., 2022), составившее 52,4% общего веса. Среди исследований лираглутида наибольший вес имело исследование Kelly et al. (2020) – 39,7%. Анализ возрастных подгрупп для лираглутида показал более высокий риск рвоты у подростков 12-17 лет (средний $RR = 6,31$) по сравнению с детьми 7-11 лет ($RR = 4,64$). Однако эта разница не достигала статистической значимости, что может быть связано с небольшим количеством исследований в подгруппах. Воронкообразные графики и тест Эггера не выявили признаков

публикационной систематической ошибки для общего анализа ($p = 0,9786$), а также для анализа лираглутида ($p = 0,6378$).

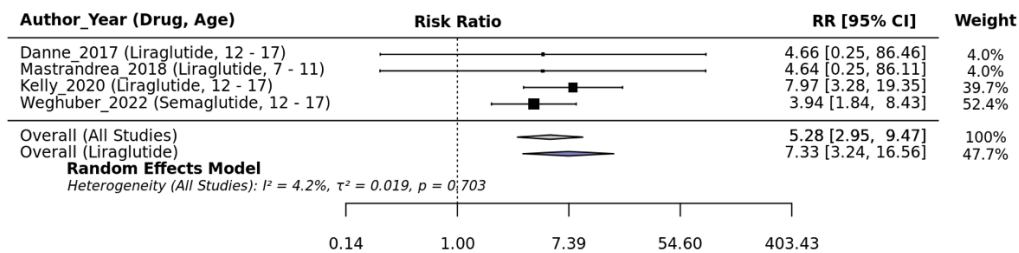


Рисунок 4.6. Анализ относительного риска возникновения рвоты

Метаанализ всех включенных исследований продемонстрировал статистически значимое увеличение риска тошноты при терапии аГПП-1. Объединенный относительный риск (RR) составил 2,68 (95% ДИ: 1,81–3,97; $p < 0,001$). 95% PI составил от 1,81 до 3,97. При отдельном анализе лираглутида риск развития тошноты оказался несколько выше: $RR = 3,00$ (95% ДИ: 1,80–5,00). Для семаглутида, представленного единственным исследованием, относительный риск составил 2,29. Статистическая гетерогенность была минимальной как для общего анализа ($I^2 = 0,0\%$; $\tau^2 = 0,000$; $p = 0,829$), так и для анализа лираглутида ($I^2 = 0,0\%$; $\tau^2 = 0,000$; $p = 0,801$), что свидетельствует о высокой согласованности результатов между исследованиями (Рисунок 4.7).

Анализ чувствительности методом последовательного исключения исследований подтвердил устойчивость результатов, продемонстрировав относительно узкий диапазон объединенных оценок от $RR = 2,42$ до $RR = 3,00$. Разница между моделями случайных и фиксированных эффектов была минимальной (разница $RR = 0,00$). Наибольшее влияние на общий эффект оказывали исследования Weghuber et al. (2022) по семаглутиду (Cook's distance = 0,310) и Kelly et al. (2020) по лираглутиду (Cook's distance = 0,267). В общем метаанализе наибольший вклад в объединенную оценку внесло исследование Kelly et al. (2020) по лираглутиду, составившее 55,3% общего веса. Исследование семаглутида (Weghuber et al., 2022) внесло 41,2% веса. Анализ возрастных подгрупп для лираглутида показал различия в риске тошноты: у подростков 12-17 лет средний $RR = 5,34$, тогда как у детей 7-11 лет $RR = 2,58$. Эти данные указывают на возможную возрастную зависимость риска развития тошноты при терапии лираглутидом. Воронкообразные графики и тест Эггера не выявили признаков публикационной систематической ошибки ни для общего анализа ($p = 0,6562$), ни для анализа лираглутида ($p = 0,6890$).

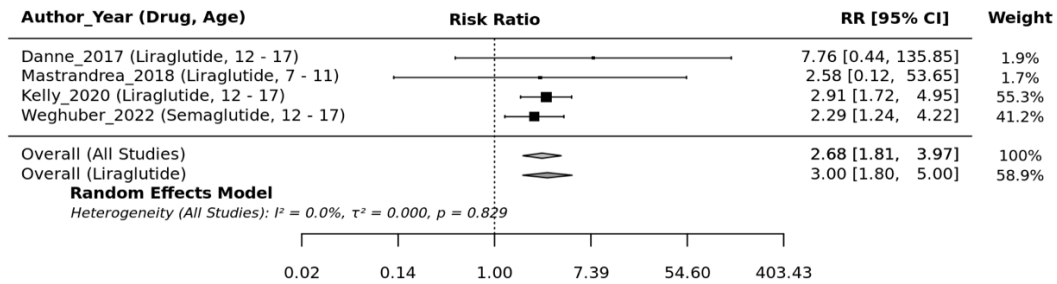


Рисунок 4.7. Анализ относительного риска возникновения тошноты

Метаанализ всех включенных исследований не выявил статистически значимого увеличения риска диареи при терапии аГПП-1. Объединенный относительный риск (RR) составил 1,36 (95% ДИ: 0,89–2,08; $p > 0,05$). 95% PI составил от 0,89 до 2,08, что включает значение 1,0 (отсутствие эффекта). При отдельном анализе лираглутида риск развития диареи также не достиг статистической значимости: $RR = 1,60$ (95% ДИ: 0,91–2,82). Для семаглутида, представленного единственным исследованием, относительный риск составил 1,10. Статистическая гетерогенность была полностью отсутствующей как для общего анализа ($I^2 = 0,0\%$; $\tau^2 = 0,000$; $p = 0,796$), так и для анализа лираглутида ($I^2 = 0,0\%$; $\tau^2 = 0,000$; $p = 0,860$), что свидетельствует о высокой согласованности результатов между исследованиями (Рисунок 4.8).

Анализ чувствительности методом последовательного исключения исследований подтвердил устойчивость результатов, продемонстрировав узкий диапазон объединенных оценок от $RR = 1,18$ до $RR = 1,60$. Разница между моделями случайных и фиксированных эффектов была минимальной (разница $RR = 0,00$). Наибольшее влияние на общий эффект оказывали исследования Weghuber et al. (2022) по семаглутиду (Cook's distance = 0,554) и Kelly et al. (2020) по лираглутиду (Cook's distance = 0,451).

В общем метаанализе наибольший вклад в объединенную оценку внесло исследование Kelly et al. (2020) по лираглутиду, составившее 52,7% общего веса. Исследование семаглутида (Weghuber et al., 2022) внесло 43,5% веса. Анализ возрастных подгрупп для лираглутида показал различия в риске диареи: у подростков 12-17 лет средний относительный риск составил 2,59, тогда как у детей 7-11 лет $RR = 1,55$. Эти данные указывают на возможную возрастную зависимость риска развития диареи при терапии лираглутидом, хотя ни один из этих показателей не достиг статистической значимости. Воронкообразные графики и тест Эггера не выявили признаков публикационной систематической ошибки ни для общего анализа ($p = 0,6382$), ни для анализа лираглутида ($p = 0,7072$).

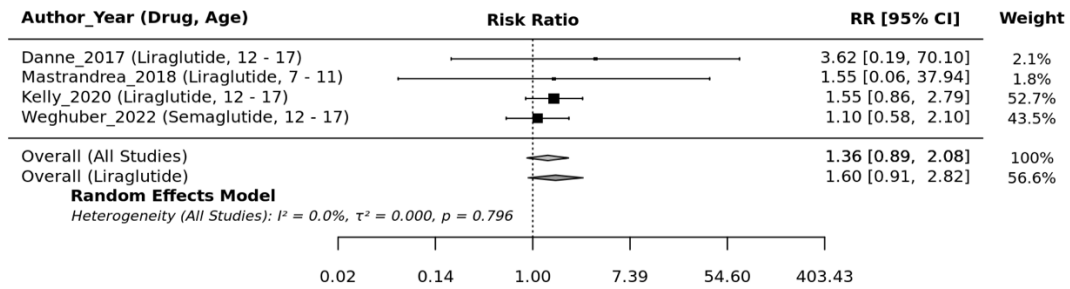


Рисунок 4.8. Анализ относительного риска возникновения диареи

Метаанализ всех включенных исследований не выявил статистически значимого увеличения риска боли в верхней части живота при терапии аГПП-1. Объединенный относительный риск (RR) составил 0,88 (95% ДИ: 0,53–1,46; $p > 0,05$). 95% PI составил от 0,53 до 1,46, что включает значение 1,0 (отсутствие эффекта). При отдельном анализе лираглутида риск развития боли в верхней части живота также не достиг статистической значимости: $RR = 1,07$ (95% ДИ: 0,57–2,01). Для семаглутида, представленного единственным исследованием, относительный риск составил 0,61, что указывает на возможное снижение риска, хотя и не достигающее статистической значимости. Статистическая гетерогенность была полностью отсутствующей как для общего анализа ($I^2 = 0,0\%$; $\tau^2 = 0,000$; $p = 0,694$), так и для анализа лираглутида ($I^2 = 0,0\%$; $\tau^2 = 0,000$; $p = 0,816$), что свидетельствует о высокой согласованности результатов между исследованиями (Рисунок 4.9).

Анализ чувствительности методом последовательного исключения исследований подтвердил устойчивость результатов, продемонстрировав узкий диапазон объединенных оценок от $RR = 0,72$ до $RR = 1,07$. Разница между моделями случайных и фиксированных эффектов была минимальной (разница $RR = 0,00$). Наибольшее влияние на общий эффект оказывали исследования Kelly et al. (2020) по лираглутиду (Cook's distance = 0,603) и Weghuber et al. (2022) по семаглутиду (Cook's distance = 0,569). В общем метаанализе наибольший вклад в объединенную оценку внесло исследование Kelly et al. (2020) по лираглутиду, составившее 59,3% общего веса. Исследование семаглутида (Weghuber et al., 2022) внесло 35,3% веса. Анализ возрастных подгрупп для лираглутида показал сходные показатели риска: у подростков 12-17 лет средний относительный риск составил 1,80, тогда как у детей 7-11 лет $RR = 1,55$. Оба показателя не достигали статистической значимости. Воронкообразные графики и тест Эггера не выявили признаков публикационной систематической ошибки ни для общего анализа ($p = 0,5534$), ни для анализа лираглутида ($p = 0,5574$).

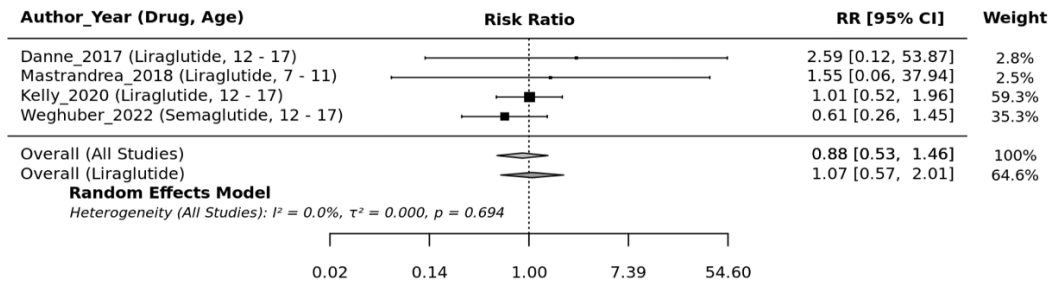


Рисунок 4.9. Анализ относительного риска возникновения боли в верхней части живота

Полученные данные подтверждают, что терапия аГПП-1 ассоциирована с повышенным риском желудочно-кишечных нежелательных явлений у детей и подростков с ожирением. Увеличение относительного риска в 1,7 раза имеет клиническое значение, учитывая высокую распространенность ЖКТ НЯ при применении этой группы препаратов.

Наблюдаемая тенденция к более высокому риску у подростков (12-17 лет) по сравнению с детьми младшего возраста (6-11 лет) требует дальнейшего изучения. Это может быть связано с возрастными особенностями фармакокинетики препаратов или спецификой дозирования в соответствии возрастной периодизацией пациента. Ограниченные данные по семаглутиду ($n=1$) не позволяют сделать надежные выводы о сравнительной безопасности препаратов. Однако имеющиеся результаты не указывают на принципиальные различия в профиле безопасности со стороны ЖКТ между лираглутидом и семаглутидом.

Полученные данные указывают на существенное увеличение риска рвоты при терапии аГПП-1 у детей и подростков с ожирением. Увеличение относительного риска в 5-7 раз имеет важное клиническое значение, учитывая, что рвота является одним из наиболее частых и клинически значимых нежелательных явлений при применении этой группы препаратов. Тенденция к более высокому риску рвоты у подростков по сравнению с детьми младшего возраста соответствует известным данным о возрастных особенностях переносимости аГПП-1, что, в свою очередь, подчеркивает необходимость индивидуального подхода к назначению терапии с учетом возраста пациента.

Полученные данные указывают на умеренное, но статистически значимое увеличение риска тошноты при терапии аГПП-1 у детей и подростков с ожирением. Наблюдаемое различие в величине риска между лираглутидом ($RR = 3,00$) и семаглутидом ($RR = 2,29$) не достигает статистической значимости, учитывая ограниченность данных по семаглутиду. Выявленная разница в риске тошноты между подростками (12-17 лет) и детьми младшего возраста (7-11 лет) требует также дальнейшего внимательного рассмотрения.

Результаты исследований указывают на отсутствие статистически значимого увеличения риска диареи при терапии аГПП-1 у детей и подростков с ожирением. Отсутствие статистической

значимости (95% ДИ включает 1,0) позволяет заключить, что имеющиеся данные не подтверждают значимого повышения риска диареи при применении лираглутида или семаглутида в педиатрической популяции. Наблюдаемое различие в величине риска между лираглутидом ($RR = 1,60$) и семаглутидом ($RR = 1,10$) не достигает статистической значимости и имеет широкие доверительные интервалы, перекрывающие единицу. Эти данные вполне соответствуют клиническим сведениям о том, что диарея в условиях применения аГПП-1в сравнении с тошнотой и рвотой отмечается реже.

Полученные данные указывают на отсутствие статистически значимого увеличения риска боли в верхней части живота при терапии аГПП-1 у детей и подростков с ожирением. Относительный риск 0,88 с доверительным интервалом, включающим единицу, свидетельствует об отсутствии значимого эффекта как в сторону повышения, так и снижения риска. Интересным наблюдением является различие в направлении эффекта между препаратами: лираглутид демонстрирует тенденцию к увеличению риска ($RR = 1,07$), тогда как семаглутид — к снижению риска ($RR = 0,61$). Однако ни один из этих эффектов не достигает статистической значимости, а широкие доверительные интервалы указывают на высокую неопределенность оценок. Отсутствие значимых различий в риске между подростками и детьми младшего возраста позволяет предположить, что боль в верхней части живота, в отличие от других желудочно-кишечных симптомов, не является возраст-зависимым нежелательным явлением при терапии аГПП-1.

Обобщая результаты полученных исследований стоит отметить, что неоднородность результатов в части эффективности препаратов требует осторожной интерпретации взвешенных клинических решений. Широкий диапазон потенциальных эффектов, определяемый полнотой включенных исследований, свидетельствует о том, что объединенная оценка зависит от методологических характеристик включенных испытаний, что может быть связано с различиями в дизайне исследований, популяциях пациентов или дозах применяемых препаратов. Полученные результаты указывают на более высокий потенциал семаглутида, однако, этот вывод требует подтверждения в дополнительных исследованиях.

4.3. Фармакоэкономическая оценка применения семаглутида и лираглутида в педиатрической практике при ожирении

Первоначально представлял интерес расчет стоимостных параметров исследуемых медицинских технологий. Так, в соответствии со схемами применения ЛП средняя стоимость терапии семаглутидом составляет 168 986,85 при этом средняя стоимость терапии лираглутидом для детей с массой тела <45 кг составляет 279 537,42 руб., а для детей с массой тела ≥ 45 кг 293 514,29 руб.

Таблица 4.1 – Курсовая стоимость терапии агонистами ГПП-1 у детей и подростков с ожирением

Торговое наименование	МНН	Лекарственная форма	Курсовая стоимость (руб.)	
Семавик® Некст	Семаглутид	раствор для подкожного введения, шприц-ручки	Для детей старше 12 лет (≥ 45 кг)	
			168 986,85	
Велгия®	Семаглутид	раствор для подкожного введения, шприц-ручки	168 986,85	
Инсудайв Слим®	Семаглутид	раствор для подкожного введения шприц-ручки	168 986,85	
Велгия эко®	Семаглутид	раствор для подкожного введения, шприцы в автоинжекторах	168 986,85	
Энлигрия	Лираглутид	раствор для подкожного введения, шприц-ручки	Для детей с массой тела < 45 кг	Для детей с массой тела ≥ 45 кг
			213490,83	224165,37
Весфол	Лираглутид	раствор для подкожного введения, шприц-ручки		
			345584	362863,2

На следующем этапе исследования был проведен расчёт показателя CER по отдельной стратегии фармакотерапии. Анализ результатов позволил установить существенные различия между исследуемыми схемами лекарственного сопровождения пациентов (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Результаты анализа «затраты-эффективность» для агонистов ГПП-1 у детей и подростков с ожирением

Препарат	DC (руб.)	Снижение массы тела (кг)	CER_кг (руб./кг)	Снижение z-ИМТ	CER_z (руб./ед. z-ИМТ)
Семаглутид	168 987	17,70	9 547	1,00	168 987
Лираглутид (Энлигрия, < 45 кг)	213 491	3,61	59 139	0,21	1 016 624
Лираглутид (Энлигрия, ≥ 45 кг)	224 165	3,61	62 095	0,21	1 067 452

Лираглутид (Весфол, <45 кг)	345 584	3,61	95 729	0,21	1 645 638
Лираглутид (Весфол, ≥45 кг)	362 863	3,61	100 516	0,21	1 727 919

Примечание: снижение массы тела и z-критерия ИМТ представлены как средние значения по данным проведённого метаанализа

Наименьшая стоимость 1 кг снижения массы тела зафиксирована для семаглутида («Семавик® Некст») и составила 9547, 29 руб./кг. Для лираглутида данный показатель варьировал от 59 139,34 руб./кг (препарат «Энлигрия», курс для детей с массой тела <45 кг) до 100 516,40 руб./кг (препарат «Весфол», курс для детей с массой тела ≥45 кг). Таким образом, семаглутид продемонстрировал в 6,2–10,5 раз более высокую экономическую эффективность по критерию стоимости 1 кг снижения массы тела по сравнению с различными схемами терапии лираглутидом.

Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке стоимости снижения z-критерия ИМТ на 1 единицу. Для семаглутида показатель CER_z составил 168 987 руб./ед. z-ИМТ, тогда как для лираглутида значения находились в диапазоне от 1 016 623,95 руб./ед. z-ИМТ (препарат «Энлигрия», курс для детей с массой тела <45 кг) до 1 727 919,05 руб./ед. z-ИМТ (препарат «Весфол», курс для детей с массой тела ≥45 кг). Разница составила 6,6–11,2 раза в сторону преобладания семаглутида.

Для оценки устойчивости полученных результатов к вариабельности исходных данных был проведён односторонний анализ чувствительности. Варьированию подвергалась клиническая эффективность лираглутида (снижение массы тела z-критерия ИМТ) в пределах нижней и верхней границ 95% доверительного интервала, установленных по данным проведённого метаанализа (95% ДИ: 0,29–6,94 для снижения массы тела и 95% ДИ: -0,42–0,00 для снижения z-критерия ИМТ).

Таблица 4.3 – Результаты анализа чувствительности CER при варьировании эффективности лираглутида в пределах 95% ДИ

Схема терапии	DC (руб.)	CER_кг (руб./кг) при MD=3,61	CER_кг при нижней границе ДИ (0,29 кг)	CER_кг при верхней границе ДИ (6,94 кг)	CER_z (руб./ед.) при MD=0,21	CER_z при нижней границе ДИ (0,00)	CER_z при верхней границе ДИ (0,42)
Энлигрия, <45 кг	213 491	59 139	736 176	30 762	1 016 624	н/р	508 312
Энлигрия, ≥45 кг	224 165	62 095	772 983	32 300	1 067 452	н/р	533 726

Весфол, <45 кг	345 584	95 729	1 191 669	49 795	1 645 638	н/р	822 819
Весфол, ≥45 кг	362 863	100 516	1 251 252	52 286	1 727 919	н/р	863 960

Примечание: н/р - не рассчитано, в связи с нулевым значением эффективности (нижняя граница 95% ДИ для z-ИМТ)

Следует отметить, что при наиболее благоприятном для лираглутида сценарии (верхняя граница 95% ДИ) значение CER для всех схем терапии остаётся в 3,2–5,5 раз выше для показателя снижения массы тела и в 3,0–5,1 раз выше для показателя снижения z-ИМТ по сравнению с семаглутидом.

Пороговый анализ показал, что для достижения уровня CER семаглутида по показателю снижения массы тела (9 547 руб./кг) препарат «Энлигрия» должен обеспечивать снижение веса на 22,36 кг, что в 6,2 раза превышает среднюю эффективность, установленную по данным метаанализа (3,61 кг), и значительно выходит за пределы верхней границы 95% доверительного интервала (6,94 кг). Аналогично, для достижения уровня CER семаглутида по z-ИМТ (168 987 руб./ед.) лираглутид должен снижать z-ИМТ на 1,26 единицы, что в 6 раз превышает средний эффект (0,21) и в 3 раза превышает верхнюю границу 95% ДИ (0,42).

Таким образом, вывод об экономическом доминировании семаглутида является устойчивым и надёжным при варьировании клинической эффективности лираглутида в реальных пределах её статистической неопределённости, установленных по данным метаанализа.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что семаглутид является экономически доминирующей стратегией по сравнению с лираглутидом при лечении ожирения у детей и подростков, обеспечивая значительно более высокую клиническую эффективность при более низкой курсовой стоимости лекарственной терапии.

По результатам проведённого исследования разработана модель оптимизации лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением, представляющая собой научно обоснованный алгоритм принятия управленческих решений, интегрирующий регуляторный, ассортиментный, клинико-экономический и организационный контуры. Модель позволяет систематизировать процесс выбора терапевтически и экономически предпочтительных лекарственных препаратов, гармонизировать перечни лекарственных средств с реальными потребностями педиатрической практики и обосновать управленческие решения в сфере закупочной и формулярной политики.

Регуляторный контур включает анализ нормативно-правовой базы, регламентирующей лекарственное обеспечение детей, механизмов включения препаратов, назначаемых «off-label» в клинические рекомендации, а также оценку соответствия национального портфеля международным и национальным формулярным перечням. Результатом реализации данного

контура является обоснование необходимости гармонизации перечня ЖНВЛП с актуальными терапевтическими потребностями педиатрической практики.

Ассортиментный контур предусматривает маркетинговую и коэффициентную оценку ассортиментной матрицы лекарственных препаратов для педиатрии на основе данных ГРЛС, анализ возрастных ограничений, наличия специальных детских лекарственных форм, а также структуризацию препаратов по формам выпуска и путям введения. Реализация данного контура позволяет выявить рыночные ниши и определить приоритетные позиции для последующего клинико-экономического анализа.

Клинико-экономический контур базируется на систематическом обзоре и метаанализе данных доказательной медицины, оценке клинической эффективности и безопасности, а также на фармакоэкономическом анализе «затраты-эффективность» (CER). Реализация данного контура позволяет идентифицировать препараты, обладающие доказанной эффективностью и приемлемым профилем безопасности в педиатрической популяции, а также выявить экономически доминирующие стратегии.

Организационный контур интегрирует результаты предыдущих этапов и трансформирует их в конкретные управленческие решения: обоснованный выбор терапевтически и экономически предпочтительных препаратов для включения в формулярные перечни и закупочные процедуры, оптимизацию ассортиментного портфеля за счёт расширения регистрации специальных детских лекарственных форм, гармонизацию перечня ЖНВЛП с реальными потребностями педиатрической практики, а также совершенствование механизмов государственного регулирования в части стимулирования разработки и производства лекарственных препаратов для детей.

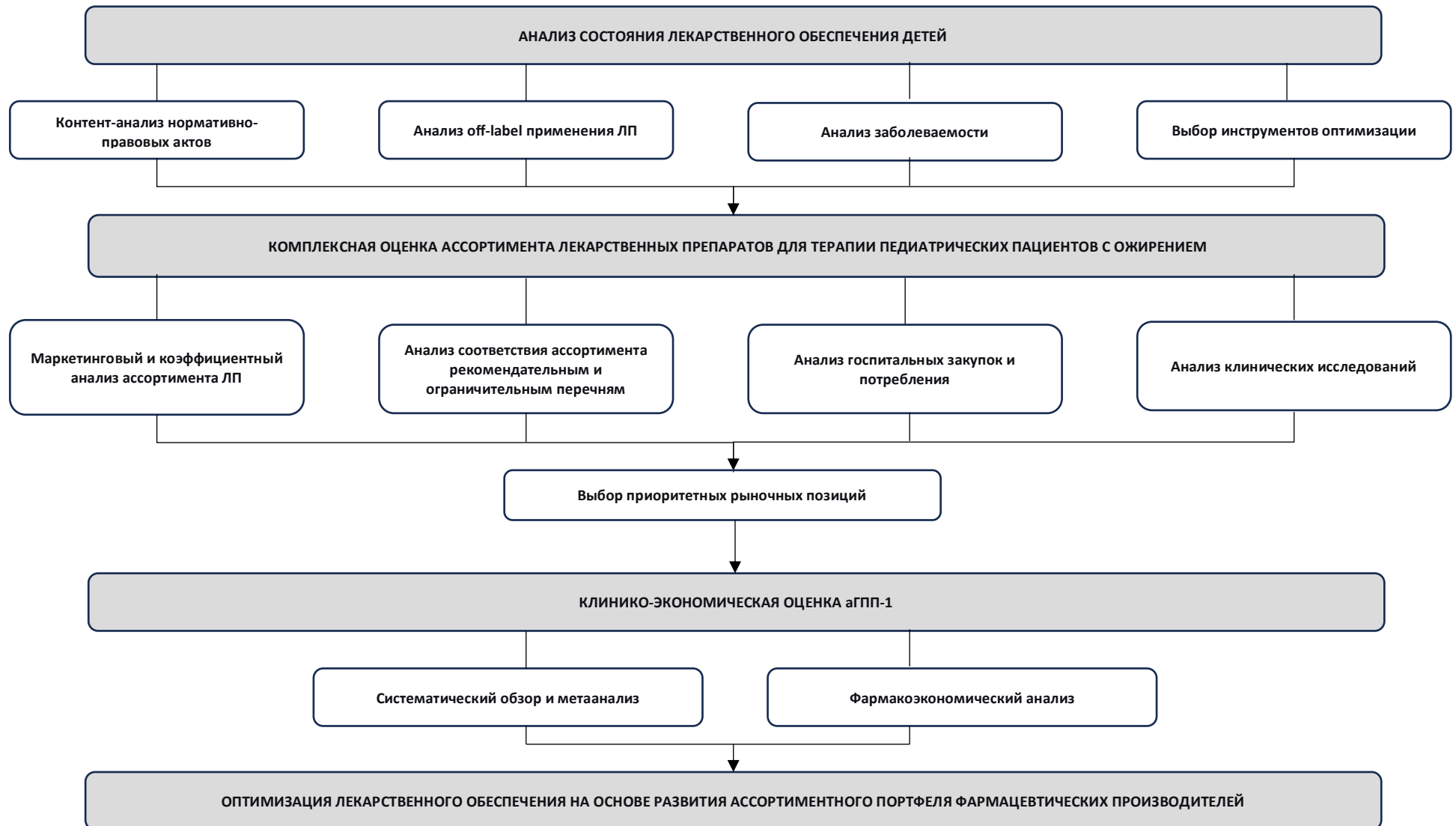


Рисунок 4.10. Модель оптимизации лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением

Выводы по главе 4

1. В результате анализа 607 источников идентифицировано 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, соответствующих критериям включения с участием 579 пациентов. Подтвержден приемлемый профиль безопасности и переносимости агонистов ГПП-1 в условиях лечения детей с ожирением. Установлено, что семаглутид оказывает более выраженное снижение индекса массы тела (-16,1%) в сравнении с лираглутидом (снижение до -5,8%). Полученные результаты согласуются с данными зарубежных метаанализов, посвященных оценке терапевтических исходов у взрослых пациентов, детей и подростков с ожирением.

2. Метаанализ эффективности лираглутида выявил статистически значимое снижение массы тела на 3,61 кг (95% ДИ: 0,29–6,94; $I^2 = 70,0\%$; $p = 0,044$) и снижение z-критерия ИМТ на 0,21 единицы (95% ДИ: -0,42–0,00; $I^2 = 79,9\%$; $p = 0,010$). Семаглутид демонстрирует более выраженные эффекты: снижение массы тела на 17,70 кг и z-критерия ИМТ на 1,00 единицу.

3. Терапия агонистами ГПП-1 ассоциирована со статистически значимым увеличением риска желудочно-кишечных нежелательных явлений в 1,71 раза (95% ДИ: 1,28–2,29; $I^2 = 0\%$; $p < 0,001$). Наиболее выраженные риски зафиксированы для рвоты ($RR = 5,28$; 95% ДИ: 2,95–9,47) и тошноты ($RR = 2,68$; 95% ДИ: 1,81–3,97), при этом риск выше у подростков (12–17 лет) по сравнению с детьми младшего возраста (6–11 лет). Статистически значимого увеличения риска диареи ($RR = 1,36$; 95% ДИ: 0,89–2,08) и боли в верхней части живота ($RR = 0,88$; 95% ДИ: 0,53–1,46) не выявлено.

4. Семаглутид продемонстрировал в 6,2–10,5 раз более высокую экономическую эффективность по критерию стоимости 1 кг снижения массы тела (9 547 руб./кг против 59 139–100 516 руб./кг для лираглутида) и в 6,2–10,5 раза — по критерию стоимости снижения z-критерия ИМТ на 1 единицу (168 987 руб./ед. против 1 016 624–1 727 919 руб./ед. для лираглутида). Устойчивость результата подтверждена анализом чувствительности: доминирование семаглутида сохранялось при варьировании эффективности лираглутида в пределах 95% ДИ. Пороговый анализ показал, что для достижения сопоставимого уровня CER лираглутид должен обеспечивать снижение массы тела на 22,36 кг, что существенно превышает границы его доказанной эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Обзор литературы в рамках глобальной практики демонстрирует высокую и стабильную на протяжении последних десятилетий распространённость off-label назначений в педиатрии, охватывающую от 28,1% до 99,6% в структуре врачебных рекомендаций, ассоциированных с развитием серьёзных нежелательных реакций (до 84% от всех зарегистрированных случаев). Нормативно-правовая база в сфере оказания медицинской помощи российским педиатрическим пациентам предусматривает возможность реализации механизмов государственного регулирования путем включения лекарственных препаратов, применяемых off-label, в стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации при условии подтверждения их эффективности и безопасности. Систематический обзор, метаанализ, фармакоэкономический анализ, РВРК-моделирование, байесовские адаптивные дизайны и фармакодинамическое моделирование являются взаимодополняющими методологическими инструментами, позволяющими преодолеть дефицит клинических данных в педиатрии и повысить доказательность, безопасность и экономическую обоснованность фармакотерапии у детей.

2. Анализ заболеваемости детского населения Российской Федерации по классам болезней за период 2010–2022 гг. демонстрирует увеличение первичной заболеваемости на 13,41% на фоне прироста численности на 11,22%. В структуре патологий эндокринной системы с кодом МКБ-10 E00-E90 зафиксировано резкое увеличение параметров заболеваемости ожирением в группах 0–14 лет (на 57,37%) и 15–17 лет (на 87,85%).

3. Национальный рынок лекарственных препаратов для педиатрии насчитывает 1428 МНН (9871 ТН) преимущественно (72,09%) российского производства. Наполнение МНН рынка в целом соответствует структуре заболеваемости детей и рекомендательным перечням. Показано, что в общей структуре госпитальных закупок доля отдельных позиций, применяемых «вне инструкции», превышает 52%. При этом 76 МНН, регистрируемых ЕИС в сфере закупок, не обозначены в клинических рекомендациях педиатрического профиля. Оценка текущих клинических исследований в рамках области применения «Педиатрия» демонстрирует практику выведения на рынок фармацевтических разработок, на основе зарегистрированных МНН. Получено Свидетельство о регистрации базы данных «Реестр лекарственных препаратов для педиатрии».

4. Установлено несоответствие между зарегистрированными показаниями лекарственных препаратов для лечения педиатрических пациентов с ожирением и реальными терапевтическими потребностями детской популяции. Ассортимент лекарственных препаратов для лечения ожирения в педиатрии составляет 38,89% в структуре позиций, ориентированных на пациентов всех возрастных групп.

5. Систематический обзор, базирующийся на скрининге 607 источников, идентифицирует 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием 579 пациентов. Метаанализ эффективности лираглутида подтверждает статистически значимое (на 3,61 кг) снижение массы тела (95% ДИ: 0,29–6,94; $I^2 = 70,0\%$; $p = 0,044$) и выраженное (на 0,21 единицы) уменьшение величины z-критерия ИМТ (95% ДИ: -0,42–0,00; $I^2 = 79,9\%$; $p = 0,010$). Семаглутид в обозначенных условиях демонстрирует превалирующее снижение массы тела (на 17,70 кг) и z-критерия ИМТ (на 1,00 единицу). Установлено, что терапия агонистами ГПП-1 ассоциирована со статистически значимым (в 1,71 раза) увеличением риска нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта преимущественно низкой и средней степени тяжести (95% ДИ: 1,28–2,29; $I^2 = 0\%$; $p < 0,001$).

6. Фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» определяет доминирующую стратегию применения семаглутида в сравнении с лираглутидом (семаглутид превышает в 6,2–10,5 раз экономическую эффективность лираглутида по критерию стоимости 1 кг снижения массы тела и в 6,6–11,2 раза - по z-критерию ИМТ на 1 единицу). Надёжность данного вывода подтверждена анализом чувствительности: доминирование семаглутида сохраняется при варьировании эффективности лираглутида в пределах 95% ДИ.

7. Разработана и апробирована на примере агонистов ГПП-1 модель оптимизации лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением, базирующаяся на анализе клинико-эпидемиологических факторов, рыночных индикаторов, характеризующих референтный контур, доступности ЛП и уровня реализованного спроса с последовательным применением систематической оценки и метаанализа клинической эффективности и безопасности, а также фармакоэкономического анализа. Реализация предложенной модели позволит научно обосновать направления развития ассортиментного портфеля фармацевтических производителей путем внедрения востребованных лекарственных препаратов для педиатрии с приемлемым профилем убедительности доказательств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- аГПП-1** – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АО** – аптечная организация
- АТХ** – анатомо-терапевтическо-химическая классификация
- БАД** – биологически активные добавки
- ВАК** – Высшая аттестационная комиссия
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO)
- ГПП-1** – глюкагоноподобный пептид-1
- ГРЛС** – Государственный реестр лекарственных средств
- ДИ** – доверительный интервал
- ЕИСЗ** – единая информационная система в сфере закупок
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ЖНВЛП** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
- ИМТ** – индекс массы тела (body mass index, BMI)
- Кг** – коэффициент глубины ассортимента
- КИ** – клиническое(ие) исследование(я)
- Кп** – коэффициент полноты ассортимента
- КР** – клинические рекомендации
- Кш** – коэффициент широты ассортимента
- ЛО** – лекарственное обеспечение
- ЛП** – лекарственный препарат(ы)
- ЛПНП** – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП** – липопротеины очень низкой плотности
- ЛС** – лекарственное средство(а)
- МЗ РФ** – Министерство здравоохранения Российской Федерации
- МКБ-10** – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МНН** – международное непатентованное наименование
- НДС** – налог на добавленную стоимость
- НПО** – научно-производственное объединение
- НР** – нежелательная(ые) реакция(и)
- НЯ** – нежелательное(ые) явление(я)
- ОМС** – обязательное медицинское страхование
- ООН** – Организация Объединенных Наций

ООО – общество с ограниченной ответственностью
ПЭ – побочный(ые) эффект(ы)
РК – Республика Казахстан
РКИ – рандомизированное(ые) клиническое(ие) исследование(я)
РУ – регистрационное удостоверение
РФ – Российская Федерация
СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности
СОМП – стандарт оказания медицинской помощи
США – Соединенные Штаты Америки
ТН – торговое(ые) наименование(я)
ЦУР – Цели устойчивого развития
ЧСС – частота сердечных сокращений
ААР – Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics)
AI – искусственный интеллект (artificial intelligence)
BMI – индекс массы тела (body mass index)
BNF – Британский национальный формуляр (British National Formulary)
ВРСА – Закон о лучших лекарственных средствах для детей (The Best Pharmaceuticals for Children Act, США)
СВА – анализ «затраты-выгоды» (cost-benefit analysis)
cDTC – Комитет по лекарственным средствам и терапии для детей (children's Drug and Therapeutics Committee, Дания)
СЕА – анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis)
CER – коэффициент «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio)
ChiCTR – Китайский реестр клинических исследований (Chinese Clinical Trial Register)
СМА – анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis)
CPRS – шкала Коннерса (Conners' Parent Rating Scale)
CUA – анализ «затраты-полезность» (cost-utility analysis)
DC – прямые затраты (direct cost)
DPF – Голландский педиатрический формуляр (Dutch Paediatric Formulary)
DSM Group – аналитическая компания, специализирующаяся на исследованиях фармацевтического рынка
EASI – индекс площади и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index)
EASI-75 – улучшение по шкале EASI (Eczema Area and Severity Index) на 75% и более
ЕС – Европейский Союз
FAPDs – функциональные абдоминальные болевые расстройства (functional abdominal pain)

disorders)

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, США)

FPG – глюкоза плазмы натощак (fasting plasma glucose)

GLP1R – рецептор глюкагоноподобного пептида-1 (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor)

HbA1c – гликированный гемоглобин

ICC/ESOMAR – Международный кодекс этики ICC/ESOMAR (Международная торговая палата / Европейское общество по изучению общественного мнения и маркетинга)

ICER – инкрементальный коэффициент эффективности (incremental cost-effectiveness ratio)

Io – индекс обновления ассортимента

ITT – анализ по принципу «намерение лечить» (intention-to-treat)

IVIG – внутривенный иммуноглобулин

MD – средняя разница (mean difference)

OR – отношение шансов (odds ratio)

PBPK – физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (Physiologically Based Pharmacokinetic modeling)

PEDE – База данных экономической оценки в педиатрии (Pediatric Economic Database Evaluation)

PI – предиктивный интервал (prediction interval)

PICO(S) – популяция, интервенция, сравнение, исход(ы), дизайн исследования (Population, Intervention, Comparison, Outcome(s), Study design)

PNAUM – Национальное исследование по доступу, использованию и продвижению рационального использования лекарств (Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos, Бразилия)

PREA – Закон о педиатрических исследованиях и справедливости (Pediatric Research Equity Act, США)

PRISMA – Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

PUMA – маркетинговое разрешение на использование в педиатрии (Paediatric Use Marketing Authorisation)

R&D – научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (Research and Development)

REML – ограниченное максимальное правдоподобие (Restricted Maximum Likelihood)

RoB – риск систематической ошибки (Risk of Bias)

RR – относительный риск (risk ratio)

SDS – стандартное отклонение (standard deviation score)

SKU – единица складского учета (stock keeping unit)

SMD – стандартизированная средняя разница (standardized mean difference)

SPC – свидетельство дополнительной охраны (Supplementary Protection Certificate)

SUCRA – площадь под кривой кумулятивного ранжирования (Surface Under the Cumulative Ranking Curve)

VR – виртуальная реальность (virtual reality)

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Структура заболеваемости в педиатрии

Код МКБ-10	Возрастной период	Годы						Изменение показателя, 2010/2022, %
		2010	2015	2019	2020	2021	2022	
		Число случаев, выявленных впервые. Всего, тысяч						
Зарегистрировано заболеваний – всего Из них:	Первый год жизни	4419, 3	4399,5	3518,8	2999,8	3082,7	3053,9	-30,9
	0-14 лет	40903,5	42843,0	44734,3	38526,1	43047,6	45192,9	+10,49
	15-17 лет	6266,8	5492,9	5859,5	5441,8	6164,3	6706,1	+7
A00-B99 Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	Первый год жизни	116,0	103,1	76,5	57,3	59,8	60,9	-47,5
	0-14 лет	1765,4	1797,4	1792,0	1321,0	1417,7	1553,1	-12
	15-17 лет	183,8	140,5	141,8	115,8	123,7	136,1	-26
C00-D48 Новообразования	0-14 лет	96,2	118,0	128,0	105,7	118,4	120,1	+24,8
	15-17 лет	17,8	20,0	23,8	20,7	23,2	24,4	+37,1
D50-D89 Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм <i>Из них:</i>	Первый год жизни	181,4	164,8	99,5	84,8	83,4	79,6	-56,12
		176,3	158,2	94,5	81,0	79,3	75,1	-57,4
	0-14 лет	389,8	345,3	286,5	232,4	244,1	241,6	-39,42

Анемия		366,6	319,8	260,0	214,6	225,4	220,1	-39,96
	15-17 лет	38,5	36,3	35,9	30,5	34,3	39,2	+1,81
		35,7	33,6	32,4	28,0	31,6	35,4	-0,84
E00-E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ Из них: Сахарный диабет Ожирение	Первый год жизни	128,9	103,0	65,8	56,8	54,6	50,5	-60,82
	0-14 лет	357,3	367,0	415,3	345,0	370,7	377,1	+5,54
		3,1	4,7	6,2	6,2	7,0	7,0	+125,81
		69,2	93,2	112,1	90,7	105,6	108,9	+57,37
	15-17 лет	116,2	113,6	131,1	104,5	124,8	134,4	+15,66
		0,8	1,1	1,3	1,4	1,6	1,6	+100
21,4		29,3	38,8	31,6	37,1	40,2	+87,85	
G00-G99 Болезни нервной системы Из них: Детский церебральный паралич Эпилепсия, эпилептический статус	Первый год жизни	331,2	393,6	329,0	297,6	303,4	281,5	-15,01
		1,8	1,2	0,9	-	0,03	0,2	-88,89
	0-14 лет	928,5	927,6	887,6	745,3	789,3	796,1	-17,17
		7,0	7,9	6,9	5,6	6,0	6,2	-11,43
	15-17 лет	176,9	157,4	165,7	141,3	159,6	169,5	-4,18
		0,4	0,6	0,7	0,6	-	-	-
	3,4	3,3	3,5	3,0	3,7	3,9	+14,71	
H00-H59	Первый год жизни	152,2	173,6	145,1	119,4	120,5	111,9	-26,48

Болезни глаза и его придаточного аппарата	0-14 лет	1259,4	1459,1	1375,5	1011,1	1075,1	1091,1	-13,36
	15-17 лет	263,6	255,3	267,9	210,9	244,3	254,2	-3,57
H60-H95 Болезни уха и сосцевидного отростка <i>Из них:</i> <i>Хронический отит</i>	Первый год жизни	67,8	64,7	48,7	39,9	39,6	38,2	-43,66
	0-14 лет	1159,8	1229,8	1178,2	918,9	999,7	1063,5	-8,3
	15-17 лет	154,1	146,0	150,7	131,1	140,1	148,6	-3,57
		4,4	3,1	2,9	2,5	2,3	2,8	-36,36
I00-I99 Болезни системы кровообращения	0-14 лет	184,6	178,3	163,8	128,5	138,4	137,1	-25,73
	15-17 лет	81,1	65,6	70,0	56,5	63,3	67,2	-17,14
J00-J99 Болезни органов дыхания	Первый год жизни	2004,6	2090,2	1689,5	1375,3	1431,4	1458,5	-27,24
	0-14 лет	25507,7	28578,3	30091,9	26419,3	29640,9	30842,7	+20,92
	15-17 лет	3023,8	2691,0	2987,2	2977,0	3302,9	3565,0	+17,9
K00-K93 Болезни органов пищеварения	Первый год жизни	250,0	253,9	184,1	168,8	156,5	145,5	-41,8
	0-14 лет	1807,5	1786,1	1547,9	1210,8	1261,9	1214,3	-32,82
	15-17 лет	326,7	292,5	271,5	223,9	247,2	249,8	-23,54
L00-L99 Болезни кожи и подкожной жировой клетчатки <i>Из них:</i> <i>Контактный дерматит</i>	0-14 лет	1980,5	1887,2	1744,7	1461,0	1469,4	1471,6	-25,7
	15-17 лет	392,3	322,6	299,9	257,6	275,0	290,3	-26
		67,1	62,4	62,5	52,2	55,1	58,1	-13,41
M00-M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	0-14 лет	825,7	818,7	806,0	604,7	644,2	660,0	-20,07
	15-17 лет	280,6	235,4	243,9	191,5	220,9	235,7	-16
N00-N99 Болезни мочеполовой системы	Первый год жизни	84,3	89,4	70,4	60,7	60,8	55,0	-34,76

	0-14 лет	674,8	698,5	661,7	555,6	587,7	595,4	-11,77
	15-17 лет	284,0	236,1	240,6	204,0	229,0	230,8	-18,73
Q00-Q99 Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	Первый год жизни	125,3	130,5	132,5	121,1	127,4	127,4	+1,68
	0-14 лет	255,5	270,6	271,8	227,6	235,0	234,5	-8,22
	15-17 лет	16,8	13,0	12,0	8,9	10,5	10,8	-35,71
S00-T98 Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	Первый год жизни	27,2	25,1	35,8	32,9	31,9	31,1	+14,34
	0-14 лет	2294,9	2574,6	2798,4	2418,9	2556,9	2683,8	+16,95
	15-17 лет	716,3	692,6	764,3	622,3	661,4	690,8	-3,56
COVID-19	Первый год жизни				12,4	51,6	97,4	
	0-14 лет				313,4	979,5	1603,0	
	15-17 лет				98,3	251,2	403,9	

Приложение Б. Структуризация ограничений лекарственных средств по особенностям применения в педиатрической практике

Раздел АТХ	Возрастные ограничения к применению в педиатрической практике																										
	до 16 лет	до 15 лет	до 14 лет	до 13 лет	до 12 лет	до 11 лет	до 10 лет	до 9 лет	до 8 лет	до 7 лет	до 6 лет	до 5 лет	до 4 лет	до 3 лет	до 2 лет	до 1 года	до 9 месяцев	до 7 месяцев	до 6 месяцев	до 5 месяцев	до 4 месяцев	до 3 месяцев	до 2 месяцев	до 6 недель	до 1 месяца	до 4 недель	до 2 недель
A	9	31	3	0	491	0	41	0	13	11	151	26	22	216	84	70	0	0	40	0	0	0	0	0	2	12	1
B	0	0	9	1	23	0	0	0	0	0	5	4	3	15	2	25	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
C	0	0	11	0	138	4	22	0	0	0	23	10	0	42	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	10	2	0	0	68	0	2	0	11	0	32	11	15	48	97	50	0	0	5	0	9	1	0	0	0	1	0
G	20	0	2	0	15	0	2	0	0	1	3	0	0	6	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
H	3	0	0	4	0	0	0	0	0	0	1	6	0	23	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J	19	1	32	30	364	0	26	0	39	0	110	1	20	485	45	43	4	0	22	0	1	0	2	1	71	16	0
L	0	2	2	0	47	0	9	0	0	7	16	2	4	60	9	23	0	0	8	0	0	0	0	0	3	0	0
M	65	85	62	0	232	0	0	0	0	0	57	0	0	28	22	5	0	0	0	0	0	8	0	0	12	0	0
N	5	44	20	0	328	1	1	0	16	8	101	23	55	139	28	94	0	0	9	5	0	36	10	0	40 0	0	0
P	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1	38	0	3	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0
R	2	49	23	0	216	0	1	1	0	0	186	8	25	140	182	74	0	12	28	0	0	0	0	0	11	0	0
S	0	1	0	0	5	0	0	0	7	2	6	0	8	11	27	54	0	0	0	0	0	0	21	0	0	8	0
V	0	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	70	0	4	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0	8	0	0
Итог о	133	215	167	35	1930	1 4	104	1	86	29	691	161	153	1255	504	446	4	12	120	6	1 0	46	33	1	14 7	37	1

**Приложение В. Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по
лекарственным формам**

Раздел АТХ	Парентеральные ЛФ						Ингаляционные ЛФ				ЛФ для наружного и местного применения														ЛФ для приема внутрь															
	Раствор	Растворы	Суспензия	Эмульсия	Лиофилиз	Порошок	Концентра	Аэрозоли	Раствор	Суспензия	Капсулы с	Порошки	Спреи	Аэрозоли	Растворы	Эмульсии	Концентра	Мази	Лиофилиз	Пасты	Гели	Кремы	Линимент	Порошки	Пены	Шампуни	Лаки	ТТС	Таблетки	Драже	Порошки	Капсулы	Гранулы	Лиофилиз	Раствор	Капли	Масло	Сиропа	Эмульсии	Суспензии
А	16	40	19	0	45	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	51	23	67	17	13	15	21	46	31	30	3	37
В	99	111	0	6	44	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	11	0	0	0	0	0	0	30	0	0	2	2	0	0	3	0	0	0	0	
С	34	68	0	0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	147	0	0	1	5	0	0	2	0	0	0	0	
D	16	13	2	0	0	0	3	10	2	4	0	0	5	6	197	3	26	143	0	20	25	74	15	9	5	2	0	52	0	0	0	8	0	2	0	11	00	0	0	0
G	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	
Н	33	0	7	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
J	75	97	58	1	152	404	4	0	8	0	1	1	10	2	66	4	2	78	0	0	10	73	19	17	0	9	10	748	0	34	235	28	4	30	3	0	5	0	20	
L	62	2	0	0	65	11	30	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Итог о:	V	S	R	P	N	M
966	105	0	59	0	246	72
364	9	0	0	0	21	3
91	3	0	2	0	0	0
19	0	0	0	0	12	0
354	6	0	4	0	2	16
415	0	0	0	0	0	0
72	1	1	0	0	13	0
53	0	0	43	0	0	0
55	0	0	28	0	16	0
4	0	0	0	0	0	0
10	0	0	9	0	0	0
11	0	0	10	0	0	0
16	0	0	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	0
311	46	0	0	0	0	0
9	0	0	1	0	0	1
43	0	0	0	1	0	14
286	0	0	1	0	2	56
3	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0
160	0	0	15	0	0	98
157	0	0	0	0	0	9
36	0	0	0	0	0	1
34	0	0	0	0	0	8
5	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	2	4
2564	20	0	314	37	425	193
31	0	0	4	0	4	0
180	2	0	67	0	4	3
519	5	0	16	0	59	16
69	0	0	8	0	1	17
24	0	0	0	0	0	0
160	17	0	58	0	24	0
123	6	0	46	0	18	0
43	1	0	0	0	0	0
195	0	0	146	0	6	0
3	0	0	0	0	0	0
100	0	0	1	9	12	21

Приложение Г. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Фамилия первого автора_год исследования	Номер исследования в Clinical trials	ЛП	Кол- во участ ников	Возраст участни ков	Число групп	Страна	Кол-во центро в	Фаз а	Рандомизац ия	Ослеплен ие
Danne_2017	NCT01789 086	лираглути д	21	12-17 лет	2	Германия	1	I	простая	Двойное- слепое
Mastrandrea_201 9	NCT02696 148	лираглути д	24	7-11 лет	2	США	7	I	простая	Двойное- слепое
Kelly_2020	NCT02918 279	лираглути д	251	12-17 лет	2	Бельгия, Мексика, Россия, США, Швеция	33 (в России – 8)	III	простая	Двойное- слепое
Fox_2025	NCT04775 082	лираглути д	82	6-11 лет	2	Бельгия, Израиль, Индия, Малайзия, Мексика, Россия, Португалия, США, Швейцария	23 (в России – 4)	III	простая	Двойное- слепое
Weghuber_2022	NCT04102 189	семаглути д	201	12-17 лет	2	Австрия, Бельгия, Великобритания, Ирландия, Мексика, Россия, США, Хорватия	37 (в России -7)	III	простая	Двойное- слепое

Приложение Д. Характеристика пациентов на момент включения в исследования

Характеристика пациентов на момент включения	Клинические исследования									
	Danne 2017		Mastrandrea 2019		Kelly 2020		Fox 2025		Weghuber 2022	
	Группа лираглутида	Группа контроля	Группа лираглутида	Группа контроля	Группа лираглутида	Группа контроля	Группа лираглутида	Группа контроля	Группа семаглутида	Группа контроля
Кол-во участников	14	7	16	8	125	126	56	26	134	67
Возраст, лет (среднее $\pm$ SD)	15,1 (min. 13, max. 16)	14,4 (min. 13, max. 17)	9,7 (min. 7, max. 11)	10,4 (min. 8, max. 11)	14,6 $\pm$ 1,6	14,5 $\pm$ 1,6	10 $\pm$ 2	10 $\pm$ 2	15,5 $\pm$ 1,5	15,3 $\pm$ 1,6
Пол, n мужчин/женщин	11/3	3/4	8/8	1/7	55/71	48/78	30/26	14/12	50/84	26/41
Европеоидная раса, n	-	-	9	5	105	115	37	22	104	55
Масса тела, кг (среднее $\pm$ SD)	103,5 (min. 79,9, max. 121,6)	109,6 (min. 78,5, max. 164,4)	66,6 (min. 45, max. 86,8)	81,4 (min. 68,1, max. 115,4)	99,3 $\pm$ 19,7	102,2 $\pm$ 21,6	69,8 $\pm$ 17,7	71 $\pm$ 23,2	109,9 $\pm$ 25,2	102,6 $\pm$ 22,3
ИМТ, кг/м ² (среднее $\pm$ SD)	36,5 (min. 31,6, max. 44,3)	35,7 (min. 29,3, max. 44,9)	- (ИМТ z-score 3,17; min. 2,6, max. 5,7)	- (ИМТ z- score 3,26; min. 2,8, max. 6)	35,3 $\pm$ 5,1	35,8 $\pm$ 5,7	30,9 $\pm$ 4,7	31,3 $\pm$ 7	37,7 $\pm$ 6,7	35,7 $\pm$ 5,4

Приложение Е. Характеристика протоколов интервенции во включенных в систематический обзор исследованиях

Параметр	Клинические исследования									
	Danne 2017		Mastrandrea 2019		Kelly 2020		Fox 2025		Weghuber 2022	
	Группа терапии	Группа контроля	Группа терапии	Группа контроля	Группа терапии	Группа контроля	Группа терапии	Группа контроля	Группа терапии	Группа контроля
Интервенция	лираглутид	Плацебо	лираглутид	Плацебо	лираглутид	Плацебо	лираглутид	Плацебо	семаглутид	Плацебо
Путь введения	Подкожные инъекции в живот		Подкожные инъекции		Подкожные инъекции в живот, бедро или плечо		Подкожные инъекции в живот, бедро или плечо		Подкожные инъекции в живот, бедро или плечо	
Доза на одно введение	0.6-3.0 мг в зависимости от недели терапии		0.3-3.0 мг в зависимости от недели терапии		0.6-3.0 мг в зависимости от недели терапии		0.3-3.0 мг в зависимости от недели терапии		0.25–2.4 мг в зависимости от недели терапии	
Режим дозирования и	1 раз в день								1 раз в неделю	
Титрация дозы	Неделя 1: 0.6 мг/сут. Неделя 2: 1.2 мг/сут Неделя 3: 1.8 мг/сут Неделя 4: 2.4 мг/сут Неделя 5: 3.0 мг/сут Шаг: +0.6 мг/неделю		Неделя 1: 0.3 мг/сут Неделя 2: 0.6 мг/сут Неделя 3: 0.9 мг/сут Неделя 4: 1.2 мг/сут Далее: Увеличение на 0.6 мг/неделю до достижения 3.0 мг или максимально переносимой дозы. Неделя 5: 1.8 мг/сут		Неделя 1: 0.6 мг/сут. Неделя 2: 1.2 мг/сут Неделя 3: 1.8 мг/сут Неделя 4: 2.4 мг/сут Неделя 5-56: 3.0 мг/сут Шаг: +0.6 мг/неделю		Для детей ≥45 кг: Неделя 1: 0.6 мг/сут Неделя 2: 1.2 мг/сут Неделя 3: 1.8 мг/сут Неделя 4: 2.4 мг/сут Неделя 5-56: 3.0 мг/сут Шаг: +0.6 мг/неделю (макс. 8 недель на титрацию)		Недели 1–4: 0.25 мг Недели 5–8: 0.5 мг Недели 9–12: 1.0 мг Недели 13–16: 1.7 мг Неделя 17-68: 2.4 мг.	

		Неделя 6: 2.4 мг/сут Неделя 7-8: 3.0 мг/сут		Для детей <45 кг: Начало: 0.3 мг → титрация +0.3 мг/неделю до макс. 3.0 мг (макс. 10 недель на титрацию)	
Коррекция дозы	Дозу не повышали, если: Уровень глюкозы <56 мг/дл (3.1 ммоль/л) или Гипогликемия с симптомами (<70 мг/дл).	Участники могли оставаться на текущей дозе до 2 недель при плохой переносимости	При непереносимости дозу снижали или временно не повышали		При плохой переносимости дозу оставляли без изменения или снижали
Длительность терапии	5 недель (с возможностью продления до 6 недель при необходимости)	7-8 недель	56 недель	56 недель	68 недель
Диагноз	Ожирение не связанное с моногенными или синдромальными формами без сопутствующего сахарного диабета				Ожирение (ИМТ ≥95- го перцентиля для возраста и пола) или избыточный вес (ИМТ ≥85-го перцентиля + ≥1 сопутствующее состояние, связанное с весом).

Приложение Ж. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

№	Автор_год	Препарат	Пациенты N (муж/жен), возраст	Вмешательство	Конечные точки	Результат
1.	Danne_2017	Лираглутид	21 (14/7), 12-17 лет	Подкожные инъекции в живот, бедро или плечо 0.6-3.0 мг в зависимости от недели терапии 1р/д	Z-критерий ИМТ, масса тела, FPG, HbA1c, уровень инсулина натощак, систолическое и диастолическое артериальное давление, побочные эффекты, уровень амилазы и липазы, ЧСС	Оценка эффективности 1. От исходного уровня до окончания лечения средний показатель Z-критерий ИМТ и масса тела снижались в обеих группах лечения (лираглутид: Z-критерий ИМТ -0,12, масса тела -2,55 кг; плацебо: Z-критерий ИМТ -0,10, масса тела -1,85 кг) ($p > 0,05$). 2. средние уровни FPG и HbA1c снижались при приеме лираглутида и оставались стабильными при приеме плацебо (лираглутид: FPG -3,51 мг/дл [-0,19 ммоль/л], HbA1c -0,11% [-1,22 ммоль/моль]; плацебо: FPG 0,63 мг/дл [0,03 ммоль/л], HbA1c 0,01% [0,08 ммоль/моль]) ($p > 0,05$). 3. Уровень сывороточного инсулина натощак снижался при приеме лираглутида (-1,43 мМЕ/мл [-10,22 пмоль/л]) и увеличивался при приеме плацебо (1,83 мМЕ/мл [13,15 пмоль/л]) ($p > 0,05$). Оценка безопасности

						1. В группе лираглутида все 14 участников (100%) сообщили как минимум об одном НЯ. В группе плацебо — 4 участника (57,1%). 2. В группе лираглутида 96,5% НЯ и все НЯ в группе плацебо были легкой степени тяжести. 3. Не было зарегистрировано тяжелых, серьезных НЯ или смертей. Пациенты не прекращали участие в испытании из-за НЯ. 4. Наиболее частыми НЯ, связанными с лираглутидом, были желудочно-кишечные расстройства (77%). Не выявлено четкой зависимости между дозой лираглутида и временем возникновения или продолжительностью желудочно-кишечных симптомов. 5. Пульс в покое увеличился в среднем на 6 уд/мин (лираглутид) и на 1 уд/мин (плацебо). Систолическое АД снизилось больше в группе лираглутида (-7 мм рт.ст. против -2 мм рт.ст.). Диастолическое АД также снизилось больше в группе лираглутида (-4 мм рт.ст. против -1 мм рт.ст.). Клинически значимых изменений на ЭКГ и при физикальном осмотре не выявлено. 6. Общее число эпизодов было выше в группе лираглутида (12 у 8 участников против 2 у 1 участника в группе плацебо). 5 из 12 эпизодов произошли после длительного голодания (>10 часов). Подтвержденных (документированных) эпизодов было 3, все — легкой степени. Тяжелых гипогликемий не зарегистрировано.
2.	Mastrandrea_2018	Лираглутид	24 (9/15), 7-11 лет	Подкожные инъекции в живот, бедро или плечо 0.3-	ПЭ, клинические лабораторные показатели, ЭКГ, физикальный	Оценка безопасности 1. В группе лираглутида 9 из 16 участников (56,3%) сообщили о 37 НЯ.

				3.0 мг в зависимости от недели терапии 1р/д	осмотр и показатели жизнедеятельности	В группе плацебо 5 из 8 участников (62,5%) сообщили о 12 НЯ. 2. Зарегистрировано только 3 НЯ умеренной тяжести, остальные – легкой степени. Не было тяжелых, серьезных НЯ или смертей. Никто не прекратил участие из-за НЯ. 3. Наиболее частыми НЯ, связанными с лираглутидом, были желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в верхней части живота). О них сообщило 37,5% участников группы лираглутида и 12,5% в группе плацебо. Не выявлено четкой связи между дозой лираглутида и временем, продолжительностью или тяжестью желудочно-кишечных симптомов. 4. Зарегистрировано 6 эпизодов, из них 5 — у пациентов, получавших лираглутид. Все эпизоды были бессимптомными. Уровень глюкозы составлял 3.4–3.9 ммоль/л (62-70 мг/дл). Четыре эпизода произошли после ночного голодания. В лечении не было необходимости. 5. Клинически значимых изменений не выявлено по данным физикального осмотра, жизненно важных показателей, ЭКГ, общего и биохимического анализов крови, уровня гормонов, липидов или кальцитонина. 6. Отмечено увеличение среднего уровня липазы и амилазы в группе лираглутида, но эти изменения не превышали клинически значимого порога
3.	Kelly_2020	Лираглутид	251 (103/149), 12-17 лет	Подкожные инъекции в живот, бедро или плечо 0.6-3.0 мг в зависимости от недели терапии 1р/д	ИМТ, масса тела, окружность талии, ПЭ, кардиометаболические и гликемические параметры, параметрам качества жизни	Оценка эффективности 1. Отмечено значительное снижение ИМТ по сравнению с плацебо. Относительное изменение ИМТ было значительно больше в группе лираглутида (разница с плацебо составила -4,64 процентных пункта). 2. Снижение ИМТ $\geq 5\%$: В группе лираглутида — 43,3% участников, в группе плацебо — 18,7%.

						Снижение ИМТ $\geq 10\%$: В группе лираглутида — 26,1% участников, в группе плацебо — 8,1%. 3. Лираглутид также привел к значительному снижению абсолютной массы тела (-4,50 кг) и относительной массы тела (-5,01%), а также окружности талии по сравнению с плацебо. Оценка безопасности 1. Наиболее частые НЯ были связаны с ЖКТ (тошнота, рвота, диарея). Их частота в группе лираглутида была выше, чем в группе плацебо. 2. НЯ со стороны ЖКТ являются известным класс-специфическим эффектом агонистов рецепторов ГПП-1. Они в основном возникали на этапе титрации (увеличения) дозы, а затем становились реже. 3. Существенное различие между группами наблюдалось в частоте НЯ (чаще ЖКТ), приведших к прекращению приёма препарата: 13 участников в группе лираглутида против 0 в группе плацебо. 4. Лираглутид не оказал заметного негативного влияния на процессы роста и развития подростков в ходе исследования. 5. Были зарегистрированы суицидальные мысли и попытки. 6. На 56-й неделе терапии не было выявлено существенных различий между группами лираглутида и плацебо по гликемическим, кардиометаболическим параметрам и параметрам качества жизни.
4.	Fox_2025	Лираглутид	82 (44/38), 6-11 лет	Подкожные инъекции в живот, бедро или плечо 0.3-3.0 мг в	ИМТ, масса тела, абсолютное изменение веса, ИМТ как процент от 95-го перцентиля, стандартизированный	Оценка эффективности 1. К 56-й неделе среднее относительное изменение ИМТ составило -5.8% в группе лираглутида против +1.6% в группе плацебо. Статистически значимая разница составила -7.4 процентных пункта ($p < 0.001$).

				зависимости от недели терапии 1р/д показатель ИМТ, HbA1c, систолическое и диастолическое артериальное давление, ПЭ, уровень амилазы и липазы, ЧСС, показатели роста и пубертатного статуса	2. Масса тела в группе лираглутида увеличилась на 1.6%, а в группе плацебо — на 10.0%. Разница между группами составила -8.4 процентных пункта ($p = 0.001$). 3. Снижение ИМТ $\geq 5\%$ достигли 46% участников в группе лираглутида против 9% в группе плацебо. Шансы достичь этого результата были в 6.3 раза выше при терапии лираглутидом ($p = 0.02$). Снижение ИМТ $\geq 10\%$ наблюдалось у 35% в группе лираглутида против 4% в группе плацебо. 4. По большинству вторичных параметров (абсолютное изменение веса, ИМТ как процент от 95-го перцентиля, стандартизированный показатель ИМТ) лираглутид показал преимущество перед плацебо, за исключением изменения окружности талии. 5. Наблюдаемые изменения диастолического артериального давления и уровня HbA1c были более благоприятными в группе лираглутида. По систолическому артериальному давлению статистически значимой разницы выявлено не было. Оценка безопасности 1. Общая частота НЯ была сопоставима в группах лираглутида (89%) и плацебо (88%). Большинство НЯ имели легкую или умеренную степень тяжести и разрешились без последствий. 2. Наиболее частые НЯ – расстройства ЖКТ, отмечались у 80% пациентов в группе лираглутида и у 54% — в группе плацебо. Преимущественно легкая или умеренная тошнота и рвота. Эти события в основном возникали в период титрации (повышения) дозы препарата. 3. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) были зарегистрированы у 12% пациентов в группе лираглутида и 8% — в группе плацебо. Три СНЯ (два случая рвоты и один
--	--	--	--	--	---

						колита) были оценены как вероятно или возможно связанные с лечением лираглутидом. 4. 11% участников в группе лираглутида прекратили терапию из-за НЯ (большинство из-за ЖКТ-расстройств). В группе плацебо таких случаев не было. 5. Показатели роста, костного возраста и пубертатного статуса (стадия Таннера) в обеих группах не различались. 6. На фоне приема лираглутида отмечалось повышение уровня амилазы и липазы, но оно не превышало верхней границы нормы. 7. Среднее изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группе лираглутида было минимальным (0 уд/мин), а в группе плацебо наблюдалось небольшое снижение (-4 уд/мин).
5.	Weghuber_2022	Семаглутид	201 (76/125), 12-17 лет	Подкожные инъекции в живот, бедро или плечо 0.25–2.4 мг в зависимости от недели терапии 1р/нед	ИМТ, масса тела, абсолютный ИМТ, ИМТ как процент от 95-го перцентиля, абсолютная и процентная масса тела, HbA1c, систолическое и диастолическое артериальное давление, ПЭ, уровень амилазы и липазы, ЧСС, показатели роста и пубертатного статуса	Оценка эффективности 1. На 68-й неделе терапии в группе семаглутида зафиксировано значительное снижение ИМТ на 16.1%, в то время как в группе плацебо ИМТ практически не изменился (+0.6%). Статистически значимая разница составила -16.7 процентных пунктов ($p < 0.001$). 2. Снижение массы тела $\geq 5\%$ достигли 73% участников в группе семаглутида против 18% в группе плацебо. Шансы достичь этого результата были в 14 раз выше при терапии семаглутидом ($p < 0.001$). Снижение ИМТ $\geq 5\%$ наблюдалось у 76% в группе семаглутида против 23% в группе плацебо. Снижение массы тела $\geq 10\%$: 62% (семаглутид) и 8% (плацебо). Снижение массы тела $\geq 15\%$: 53% и 5% соответственно. Снижение массы тела $\geq 20\%$: 37% и 3% соответственно. 3. По всем остальным измеряемым параметрам (абсолютный ИМТ, ИМТ как процент от 95-го перцентиля, абсолютная и процентная масса тела) семаглутид показал

					статистически значимое преимущество перед плацебо. 4. Терапия семаглутидом была ассоциирована с улучшением общего балла по опроснику IWQOL-Kids и оценки домена физического комфорта. Оценка безопасности 1. Общая частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима между группами (79% vs 82%), но интенсивность (количество событий на 100 человеко-лет) была выше в группе семаглутида. 2. Наиболее частые НЯ – расстройства ЖКТ отмечались у 62% пациентов в группе семаглутида против 42% в группе плацебо, имели легкую или умеренную тяжесть и короткую продолжительность (медиана 2-3 дня). 3. Максимальная частота тошноты, диареи и рвоты приходилась на период титрации дозы (16 недель) или сразу после него. 4. Частота СНЯ была сопоставима (11% в группе семаглутида и 9% в группе плацебо). Смертельных случаев не зарегистрировано. 5. Процент участников, прекративших терапию, был схожим (5% и 4%). Наиболее частой причиной отмены в группе семаглутида были желудочно-кишечные события. 6. У 4% участников в группе семаглутида зарегистрированы острые состояния (желчнокаменная болезнь), в группе плацебо таких случаев не было. 7. На фоне приема семаглутида отмечено повышение уровней амилазы и липазы, но случаев панкреатита не зафиксировано. Не зарегистрировано случаев острой почечной недостаточности, диабетической ретинопатии или тяжелой гипогликемии. 8. Отмечено небольшое увеличение средней ЧСС на 1.2 уд/мин в группе семаглутида, в то время как в группе
--	--	--	--	--	--

						плацебо ЧСС снизилась на 2.3 уд/мин. 9. Не выявлено различий между группами по шкалам депрессии (PHQ-9) и суицидального поведения (C-SSRS). Психиатрические НЯ регистрировались реже в группе семаглутида (7% и 15% соответственно). 10. Не отмечено клинически значимого влияния на биохимические, гематологические показатели, параметры роста или пубертатного развития (стадия Таннера).
--	--	--	--	--	--	---

Приложение 3. Акты об использовании, апробации, внедрении результатов исследования



УТВЕРЖДАЮ

Зам. директора по учебной и
воспитательной работе ПМФИ -
филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России,
доктор фармацевтических наук,
доцент
Иван Пахайотович Кодопиди

«01» июня 2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Наименование предложения для внедрения: Подходы к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрических пациентов на основе комплексного анализа правовых и организационно-фармацевтических аспектов (на примере детей с ожирением). Результаты представлены в публикации:

Ковалёва, Е. А. Правовые и организационно-фармацевтические проблемы применения лекарственных препаратов в педиатрической практике: методические рекомендации / Е.А. Ковалёва, О.Д. Немытых. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2026. – 64 с.: ил. ISBN 978-5-8085-0611-4

Авторы разработки: Ковалёва Е.А., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Немытых О.Д., доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Куда и где внедрено: внедрено в образовательную деятельность кафедры организации и экономики фармации

Результаты внедрения: предложенные подходы к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрических пациентов на основе комплексного анализа правовых и организационно-фармацевтических аспектов использованы при реализации программы специалитета по специальности 33.05.01. Фармация в рамках дисциплины «Управление и экономика фармации».

Ответственный за внедрение:

Профессор кафедры
организации и экономики фармации,
доктор фармацевтических наук,
профессор

Тайсия Ивановна Кабакова

Подпись:	
Заверяю:	
Заместитель начальника отдела правового и кадрового обеспечения Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России	



ООО «ГЕРОФАРМ»
ИНН 7826043970
ОГРН 1027810343417
КПП 783801001
ОКПО 53222545

191119, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Звенигородская, 9
+7 (812) 703 79 75
+7 (812) 703 79 76
inform@geropharm.ru

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ООО «Герофарм»

Петр Петрович Родионов

«24» июня 2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Наименование предложения для внедрения: Методика комплексной клинико-экономической оценки фармакотерапии ожирения агонистами рецепторов ГПП-1 у детей и подростков. Результаты представлены в публикации:

Ковалёва, Е. А. Систематическая и метааналитическая оценка эффективности и безопасности применения лираглутида и семаглутида у детей и подростков с ожирением: методические рекомендации / Е. А. Ковалёва, О. Д. Немятых. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2026. – 44 с.: ил. ISBN 978-5-8085-0613-8

Авторы разработки: Ковалёва Е. А., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Немятых О. Д., доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Куда и где внедрено: методика внедрена в деятельность Департамента исследований и разработок при формировании стратегии клинических исследований инновационных препаратов для лечения ожирения у детей и подростков.

Результаты внедрения: Результаты внедрения способствуют оптимизации научно-исследовательских программ компании, направленных на разработку и регистрацию лекарственных препаратов для лечения ожирения в педиатрической популяции.

Директор по взаимодействию
с органами государственной
власти и доступу на рынок, к.м.н.



Д.Л. Нахамчен



ПРАВИТЕЛЬСТВО САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Малая Садовая ул., 1, Санкт-Петербург, 191023
Тел. (812) 635-55-64, 571-34-06
факс (812) 314-18-14
E-mail: kzdraw@gov.spb.ru
<http://www.gov.spb.ru>
ОКПО 00086970 ОКОГУ 2300229 ОГРН 1037843003285
ИНН/КПП 7808043833/784101001

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Комитета
по здравоохранению Санкт-Петербурга



А.М. Сарана
2026г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Наименование предложения для внедрения: Подходы к анализу фармацевтического рынка и оценке рисков обращения лекарственных препаратов для педиатрических пациентов.

Результаты представлены в публикации: Ковалёва, Е. А. Анализ рынка и оценка рисков обращения лекарственных препаратов для педиатрии в рамках национальной системы здравоохранения: методические рекомендации / Е. А. Ковалёва, О. Д. Немятых. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2026. – 40 с.: ил. ISBN 978-5-8085-0612-1.

Авторы разработки:

Ковалёва Е. А., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Немятых О. Д., доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Куда и где внедрено: внедрено в деятельность Управления по организации работы фармацевтических учреждений и предприятий при разработке региональных подходов к совершенствованию лекарственного обеспечения детского населения

Результаты внедрения: использование сведений, изложенных в методических рекомендациях, позволило систематизировать подходы к анализу нормативно-правовых и организационно-фармацевтических рисков в области лекарственного обеспечения педиатрических пациентов с ожирением. Результаты анализа фармацевтического рынка и оценки рисков способствуют повышению обоснованности управленческих решений, направленных на обеспечение доступности и качества фармацевтической помощи для детей с ожирением в Санкт-Петербурге.

Начальник Управления по организации работы
фармацевтических учреждений и предприятий,
кандидат медицинских наук

О.А. Махова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ И КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ»
(ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России)**

Покровский бульвар, д. 6/20, строение 2, г.
Москва, 109028
тел: (495) 783-19-05, факс (495) 902-72-03,
e-mail: office@rosmedex.ru

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Омельяновский
Виталий Владимирович



2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Наименование предложения для внедрения: Методика формирования доказательной базы применения лекарственных препаратов у детей (на примере педиатрических пациентов с ожирением). Результаты представлены в публикации:

Ковалёва, Е. А. Систематическая и метааналитическая оценка эффективности и безопасности применения лираглутида и семаглутида у детей и подростков с ожирением: методические рекомендации / Е. А. Ковалёва, О.Д. Немятых. – Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФУ, 2026. – 44 с.: ил. ISBN 978-5-8085-0613-8

Авторы разработки: Ковалёва Е. А., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Немятых О. Д., доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Куда и где внедрено: внедрено в экспертную деятельность отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении.

Результаты внедрения: использование разработанной методики позволило расширить экспертный контур в области лекарственного обеспечения педиатрических пациентов.

Начальник отдела методологического
обеспечения проведения
комплексной оценки технологий
в здравоохранении

Анастасия Александровна Кингшотт



СОЮЗ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
И БИОМЕДИЦИНСКИХ КЛАСТЕРОВ
РОССИИ

Исх. № _____ от _____
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Председатель правления
Некоммерческого Партнерства
«Союз фармацевтических
и биомедицинских кластеров»



З.М. Голант
26 августа 2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Наименование предложения для внедрения: Результаты маркетингового анализа национального фармацевтического рынка в сегменте препаратов для педиатрии. Сведения представлены в публикации:

Ковалёва, Е. А. Анализ рынка и оценка рисков обращения лекарственных препаратов для педиатрии в рамках национальной системы здравоохранения: методические рекомендации / Е. А. Ковалёва, О. Д. Немытых. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2026. – 40 с.: ил. ISBN 978-5-8085-0612-1.

Авторы разработки: Ковалёва Е. А., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Немытых О. Д., доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Куда и где внедрено: внедрено в деятельность Некоммерческого партнерства «Союз фармацевтических и биомедицинских кластеров России» и рекомендовано к использованию организациями – участниками кластеров при формировании стратегий развития в педиатрическом сегменте.

Результаты внедрения: использование результатов маркетингового анализа фармацевтического рынка позволило сформировать приоритетные направления развития ассортиментных портфелей фармацевтических предприятий в области лекарственного обеспечения педиатрических пациентов.

Директор
Некоммерческого Партнерства
«Союз фармацевтических
и биомедицинских кластеров»

Д.А. Чагин



Ассоциация независимых аптек

саморегулируемая организация

ОГРН 1117799017478/ ИНН 7726484805
Юридический адрес: 117639, г. Москва,
проспект Балаклавский, д. 8а
Фактический адрес: 129226, г. Москва,
ул. Докукина 16, стр. 1, 6 этаж
Тел.: +7 (495) 798-02-55
client_sro@sro-pharma.ru
<https://cro.asna.ru/>

УТВЕРЖДАЮ

Директор СРО «Ассоциации Независимых Аптек»

кандидат фармацевтических наук

Виктория Валентиновна Преснякова

«31» августа 2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Наименование предложения для внедрения: Методика риск-ориентированного анализа фармацевтического рынка препаратов для педиатрии (на примере лекарственного обеспечения детей с ожирением). Результаты представлены в публикации:

Ковалёва, Е. А. Анализ рынка и оценка рисков обращения лекарственных препаратов для педиатрии в рамках национальной системы здравоохранения: методические рекомендации / Е. А. Ковалёва, О. Д. Немятых. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2026. – 40 с.: ил. ISBN 978-5-8085-0612-1.

Авторы разработки: Ковалёва Е. А., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Немятых О. Д., доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Куда и где внедрено: внедрено в деятельность Ассоциации Независимых Аптек и рекомендовано к использованию аптечными организациями — членами ассоциации при формировании ассортиментных портфелей лекарственных препаратов, предназначенных для лекарственного обеспечения детей с ожирением.

Результаты внедрения: использование разработанной методики позволило повысить обоснованность управленческих решений при планировании закупок и оценке рисков, связанных с обращением лекарственных препаратов для лечения ожирения у детей.

Ответственным лицом назначить Шиневу Надежду Валериевну.

Директор

СРО Ассоциации независимых аптек



Преснякова В.В.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026622856

Реестр лекарственных препаратов для педиатрии

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)**

Авторы: **Ковалёва Ева Александровна (RU), Немытых Оксана Дмитриевна (RU)**



Заявка № **2026622996**

Дата поступления **24 июня 2026 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **08 июля 2026 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 00a570e4f7ad39d531b4b8818e75f29506
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 04.07.2025 по 28.11.2026

Ю.С. Зубов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алфёрова, Л. И. Многолетняя динамика распространенности детского и подросткового ожирения в России и мире / Л. И. Алфёрова, С. В. Мустафина // Ожирение и метаболизм. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 255-262. – DOI: 10.14341/omet13200.
2. База данных аналитической компании DSM Group [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://dsmviewer.ru/> (дата обращения: 14.06.2026).
3. Бакрадзе, М. Д. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций / М. Д. Бакрадзе, В. К. Таточенко, А. С. Полякова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 425-430. – DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636.
4. Баранов, А. А. Рациональная фармакотерапия в педиатрии и Российский национальный педиатрический формуляр лекарственных средств / А. А. Баранов, В. К. Таточенко, Л. С. Намазова, Г. А. Самсыгина, К. И. Сайткулов // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 6-8.
5. Баранов, А. А. Российский национальный педиатрический формуляр и источники информации о лекарственных средствах / А. А. Баранов, В. К. Таточенко, Л. С. Намазова, Г. А. Самсыгина, К. И. Сайткулов // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 3. – С. 6-9. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rossiyskiy-natsionalnyy-pediatricheskiy-formulyar-i-istochniki-informatsii-o-lekarstvennyh-sredstvah> (дата обращения: 03.06.2026).
6. Болотова, Н. В. Трансцеребральные физические методики в лечении ожирения у детей / Н. В. Болотова, Ю. М. Райгородский, Н. В. Посохова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/transserebralnye-fizicheskie-metodiki-v-lechenii-ozhireniya-u-detey> (дата обращения: 17.06.2026).
7. Васюкова, О. В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза / О. В. Васюкова // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 70-73. – DOI: 10.14341/omet10170.
8. Васюкова, О. В. Современные стратегии лечения ожирения у детей / О. В. Васюкова, П. Л. Окороков, О. Б. Безлепкина // Проблемы Эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 131-136. – DOI: 10.14341/probl13208.
9. ГАРАНТ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/> (дата обращения: 17.06.2026).
10. Гирш, Я. В. Современные подходы к терапии ожирения у детей: что нового? / Я. В. Гирш, Е. В. Верховых // Доктор.Ру. – 2021. – № 10. –

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-terapii-ozhireniya-u-detey-chto-novogo> (дата обращения: 17.06.2026).

11. Глембоцкая, Г. Т. Педиатрическая практика: обеспеченность лекарственными препаратами / Г. Т. Глембоцкая, С. А. Кривошеев, Т. В. Денисова, Л. А. Зверева, А. В. Бахарева // Фармация. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 33-38.
12. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 26.11.2025).
13. Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан[Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. – Режим доступа: <https://register.ndda.kz/#/reestr> (дата обращения: 03.06.2026).
14. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> (дата обращения: 08.06.2026).
15. Григорьев, К. И. К вопросу об эффективности и безопасности назначения фармакологических средств в педиатрической практике / К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 1. – С. 5-13. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-5-13.
16. Григорьев, К. И. Лекарства и дети. Проблемы XXI века / К. И. Григорьев, О. Ф. Выхристюк // Медицинская сестра. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 5-14. – DOI: 10.29296/25879979-2020-01-02.
17. Грицинская, В. Л. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период) / В. Л. Грицинская, В. П. Новикова, А. И. Хавкин // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 126-135. – DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135. – EDN BTFVGE.
18. Дорфман, И. П. Анализ частоты и структуры нежелательных реакций при приеме лекарственных препаратов в многопрофильном детском стационаре / И. П. Дорфман, И. В. Вязовая, А. Р. Умерова [и др.] // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2024. – Т. 5, № 1. – С. 34-40. – DOI: 10.17021/2712-8164-2024-34-40. – EDN PHMSDL.
19. Дударенкова, М. Р. Изучение использования в педиатрической практике лекарственных препаратов аптечного изготовления / М. Р. Дударенкова, А. В. Солонина, Г. Ю. Евстифеева, Е. С. Горбунова, Ю. У. Нигматуллина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2024. – Т. 24, № 2. – С. 56-60. – DOI: 10.35693/AVP618048.
20. Дударенкова, М. Р. О вопросах лекарственного обеспечения детей с редкими (орфанными) заболеваниями / М. Р. Дударенкова, А. В. Солонина // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии : Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 23 апреля 2025

- года. – Пермь : Пермская государственная фармацевтическая академия, 2025. – С. 40-46. – EDN BEJAQI.
21. Дударенкова, М. Р. О состоянии здоровья новорожденных, родившихся больными и заболевших, в Российской Федерации: региональные особенности и перспективы лекарственного обеспечения / М. Р. Дударенкова, А. В. Солонина, Е. С. Горбунова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2026. – Т. 25, № S3. – С. 66-67. – EDN FSBFDL.
 22. Егорова, С. Н. Полнота использования упаковки лекарственных препаратов для парентерального применения в детском стационаре: результаты анкетирования медицинских работников отделений хирургического профиля / С. Н. Егорова, Ю. А. Абдуллина // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 14-21. – DOI: 10.30809/solo.1.2021.2. – EDN HVGXXZ.
 23. Егорова, С. Н. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации / С. Н. Егорова, С. Э. Кондаков, В. В. Гордеев, С. О. Белецкий, А. Р. Хаятов, Е. С. Ихалайнен // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-problemy-dozirovaniya-lekarstvennyh-sredstv-dlya-detey-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 12.06.2026).
 24. Единая информационная система в сфере закупок [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (дата обращения: 17.11.2024).
 25. Закон Санкт-Петербурга от 06.12.2011 № 710-136 «О предоставлении земельных участков для индивидуального жилищного или дачного строительства и дополнительной меры социальной поддержки гражданам, имеющим трех и более детей» (с изменениями на 19 декабря 2025 года) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/891860312> (дата обращения: 02.06.2026).
 26. Закон Санкт-Петербурга от 06.12.2011 № 810-151 «О материнском (семейном) капитале в Санкт-Петербурге» (с изменениями на 6 мая 2026 года) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/891860338> (дата обращения: 02.06.2026).
 27. Закон Санкт-Петербурга от 22.11.2011 № 728-132 «Социальный кодекс Санкт-Петербурга» (с изменениями на 20 мая 2026 года) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/891859785> (дата обращения: 02.06.2026).
 28. Здравоохранение в России. 2023 : Статистический сборник / Росстат. – М. : Росстат, 2023. – 179 с. – URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (дата обращения: 03.06.2026).

29. Карнышева, Н. Г. Детские лекарственные формы аптечного изготовления. Особенности изготовления жидких лекарственных форм для новорожденных и детей до 1 года / Н. Г. Карнышева, Л. А. Стадникова, Д. С. Лямзина // Символ науки. – 2024. – № 5-1-3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/detskie-lekarstvennye-formy-aptechnogo-izgotovleniya-osobennosti-izgotovleniya-zhidkih-lekarstvennyh-form-dlya-novorozhdennyh-i> (дата обращения: 12.06.2026).
30. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» [Электронный ресурс] / Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. – М. : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/229_3 (дата обращения: 26.11.2025).
31. Клинические рекомендации «Ожирение» [Электронный ресурс] / Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. – М. : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3 (дата обращения: 26.11.2025).
32. Ковалёва, Е. А. Анализ рисков в сфере обращения лекарственных средств для детей в рамках национальной системы здравоохранения / Е. А. Ковалёва, О. Д. Немятых, Д. М. Медведева, П. В. Кузнецова, И. А. Наркевич // Вестник Росздравнадзора. – 2024. – № 6. – С. 11–17.
33. Ковалёва, Е. А. Анализ фармацевтического рынка в рамках сегмента лекарственных препаратов для педиатрии / Е. А. Ковалёва, О. Д. Немятых, И. А. Наркевич, О. А. Махова // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2024. – № 4 (46). – С. 90–97. – DOI: 10.17116/medtech20244604190.
34. Ковтун, О. П. Энергетическая ценность и диетическая структура рациона в терапии детского ожирения: сравнительный анализ национальных моделей (систематический обзор) / О. П. Ковтун, Л. Чэнь, Л. Сунь, М. А. Устюжанина // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 5. – С. 149-159. – DOI: 10.52420/umj.24.5.149. – EDN: WSKUIJ.
35. Комиссарова, М. Ю. Медицинская реабилитация детей с ожирением / М. Ю. Комиссарова, Н. Э. Прокопьева // Медицина: теория и практика. – 2019. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskaya-reabilitatsiya-detey-s-ozhireniem> (дата обращения: 17.06.2026).
36. Конвенция о правах ребенка (одобрена Генеральной Ассамблеей ООН 20.11.1989) (вступила в силу для СССР 15.09.1990) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9959/ (дата обращения: 02.06.2026).

37. КонсультантПлюс [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.consultant.ru> (дата обращения: 27.11.2024).
38. Кочкина, Е. О. Назначение лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии: регуляторные аспекты и оценка безопасности методом спонтанных сообщений / Е. О. Кочкина, Н. В. Верлан, Г. Н. Ковальская, Т. В. Толстикова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 52-62. – DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-1-52-62. – EDN LYVFKS.
39. Медведева, Д. М. Анализ доступности лекарственных препаратов для детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи / Д. М. Медведева, И. А. Наркевич, О. Д. Немятых // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 167-179. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.094.
40. Международный кодекс ICC/ESOMAR по практике проведения маркетинговых и социальных исследований, изучения общественного мнения и анализа данных [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://webka-marketing.ru/upload/iblock/fcb/fcb273dd9ef73585ff9007b54dae6852.pdf> (дата обращения: 08.06.2026).
41. Михайлова, О. А. Проблемы дозирования лекарственных средств у детей: известные факты и нерешенные вопросы / О. А. Михайлова, В. Н. Дроздов, Н. Б. Лазарева, Е. В. Ших // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 350-355. – DOI: 10.15690/vsp.v17/4.1931.
42. Наркевич, И. А. Анализ российского рынка антибактериальных препаратов для педиатрии / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Д. М. Медведева, Ю. М. Ладутько, Т. М. Тернинко, Д. Э. Загалов, Ю. В. Михайлова // Ремедиум. – 2019. – № 10. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rossiyskogo-rynka-antibakterialnyh-preparatov-dlya-pediatrici> (дата обращения: 01.06.2026).
43. Наркевич, И. А. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Д. М. Медведева, И. Е. Смехова, Ю. М. Ладутько, С. В. Стрелков // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С. 31-43. – DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43.
44. Наркевич, И. А. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы в России / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Е. В. Кулдыркаева, В. Е. Шумлянская, Д. Д. Сиукаева // Фармация. – 2016. – Т. 63, № 7. – С. 3-7.
45. Наркевич, И. А. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности / И. А.

- Наркевич, О. Д. Немятых, И. И. Басакина, Д. Д. Сиукаева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 3. – С. 194-201.
46. Немятых, О. Д. Перспективы оптимизации лекарственного обеспечения педиатрических пациентов на основе развития фармацевтического рынка в сегменте лекарственных препаратов для детей / О. Д. Немятых, Е. А. Ковалёва, И. А. Наркевич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 1839. – DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1839.
47. Овод, А. И. Повышение качества медицинской помощи детям на основе развития отечественного фармацевтического рынка детских лекарственных средств / А. И. Овод, Е. Ю. Кузнецова, В. А. Солянина, Л. Ю. Зайцева // Ремедиум. – 2018. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-kachestva-meditsinskoy-pomoschi-detyam-na-osnove-razvitiya-otechestvennogo-farmatsevticheskogo-rynka-detskih> (дата обращения: 10.06.2026).
48. Петеркова, В. А. Ожирение у детей и подростков / В. А. Петеркова // Доктор.Ру. – 2010. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-u-detey-i-podrostkov-1> (дата обращения: 17.06.2026).
49. Письмо Минздрава России от 18.12.2019 № 17-8/3134336-70693 «О применении стандартов медицинской помощи» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_501089/ (дата обращения: 03.06.2026).
50. Постановление Правительства РФ от 21 мая 2021 г. № 769 «Об утверждении Правил обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами Российской Федерации) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо группам таких детей» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/400794260/> (дата обращения: 03.06.2026).
51. Постановление Правительства РФ от 27 октября 2023 г. № 1799 «Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/407908301/> (дата обращения: 03.06.2026).
52. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения

- и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/101268/> (дата обращения: 03.06.2026).
53. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 18 мая 2021 года № ҚР ДСМ - 41 (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 22 мая 2021 года № 22782) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022782> (дата обращения: 03.06.2026).
54. Радаева, К. С. Современные проблемы off-label применения лекарственных средств и пути их решения / К. С. Радаева, С. А. Мишинова // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. – 2024. – Т. 4, № 1. – С. 24-31. – DOI: 10.37489/2782-3784-myrwd-48. – EDN: APSBCT.
55. Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 № 1180-р «Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению» (ред. от 30.04.2025) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_417014/ (дата обращения: 03.06.2026).
56. Распоряжение Правительства РФ от 18.12.2025 № 3867-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_522588/ (дата обращения: 03.06.2026).
57. Распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2024 г. № 753-р «Об утверждении плана мероприятий по реализации Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408766167/> (дата обращения: 17.06.2026).
58. Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx> (дата обращения: 14.06.2026).

59. Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. А. А. Баранова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с. – ISBN 978-5-9704-1087-5.
60. Ростова, Н. Б. Рациональное использование лекарственных средств как основа совершенствования лекарственного обеспечения населения / Н. Б. Ростова // Медицинский альманах. – 2012. – № 1. – С. 206-208. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnoe-ispolzovanie-lekarstvennyh-sredstv-kak-osnova-sovershenstvovaniya-lekarstvennogo-obespecheniya-naseleniya> (дата обращения: 03.06.2026).
61. Сагиндыкова, Б. А. Исследование состояния лекарственного обеспечения и номенклатуры лекарственных препаратов для детей на фармацевтическом рынке Республики Казахстан / Б. А. Сагиндыкова, С. М. Иманалиева // Фармация Казахстана. – 2023. – № 1. – С. 257-262. – EDN OSRTVX.
62. Сиукаева, Д. Д. Исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией / Д. Д. Сиукаева, И. А. Наркевич, В. Н. Тимченко, О. Д. Немятых, Н. А. Маслова // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 8-12. – DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012.
63. Сотникова, Л. И. Структурный анализ и оценка рациональности назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике / Л. И. Сотникова, Е. Е. Лоскутова, М. М. Курашов [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 89-95. – DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-5-89-95. – EDN SCFMBP.
64. Тарабукина, С. М. Элементы организационно-функциональной системы лекарственного обеспечения в педиатрической практике / С. М. Тарабукина, Я. И. Абрамова // Дневник Казанской медицинской школы. – 2018. – № 4 (22). – С. 84-88.
65. Тельнова, Е. А. Об особенностях и проблемах с лекарственными средствами для детей/ Е. А. Тельнова, А. В. Плесовских, А. А. Загоруйченко // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2020. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ob-osobennostyah-i-problemah-s-lekarstvennymi-sredstvami-dlya-detey> (дата обращения: 10.06.2026).
66. Титова, А. Р. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы / А. Р. Титова, И. Л. Асеецкая, С. К. Зырянов, В. А. Поливанов // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 304-308. – DOI: 10.15690/pf.v1.213.1355.
67. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2024 г. № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года»[Электронный ресурс]. – Режим

- доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408892634/> (дата обращения: 02.06.2026).
68. Указ Президента Российской Федерации от 8 декабря 2025 г. № 896 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2030 года»[Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/413121153/> (дата обращения: 14.06.2026).
69. Ускенбаев, Т. Б. Офф-лейбл назначения лекарственных препаратов в детской офтальмологической практике / Т. Б. Ускенбаев, У. М. Тилекеева // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. – 2017. – № 5. – С. 98-101. – EDN YLCVEY.
70. Федеральный закон от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона "Об обращении лекарственных средств"»(последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_433279/ (дата обращения: 03.06.2026).
71. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 03.06.2026).
72. Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ (дата обращения: 03.06.2026).
73. Федеральный закон от 19.05.1995 № 81-ФЗ «О государственных пособиях гражданам, имеющим детей» (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_6659/ (дата обращения: 02.06.2026).
74. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 03.06.2026).
75. Федеральный закон от 21.11.2022 № 455-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "О государственных пособиях гражданам, имеющим детей"» (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим

- доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_431845/ (дата обращения: 02.06.2026).
76. Федеральный закон от 24.07.1998 № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19558/ (дата обращения: 03.06.2026).
 77. Федеральный закон от 28.12.2017 № 418-ФЗ «О ежемесячных выплатах семьям, имеющим детей» (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286470/ (дата обращения: 02.06.2026).
 78. Ханова, Н. И. Особенности выбора лекарственной формы для детей / Н. И. Ханова, Н. В. Пятигорская // Фармация. – 2009. – № 2. – С. 24-27.
 79. Хаятов, А. Р. Лекарственное обеспечение детского многопрофильного стационара: соответствие закупок лекарственных препаратов перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов / А. Р. Хаятов, С. Н. Егорова, Г. Х. Гарифуллина, О. З. Акберов, Д. В. Емельянов // Медицинский альманах. – 2018. – № 6 (57). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennoe-obespechenie-detskogo-mnogoprofilnogo-statsionara-sootvetstvie-zakupok-lekarstvennyh-preparatov-perechnyu-zhiznenno> (дата обращения: 09.06.2026).
 80. Ali, H. Rising Pediatric Morbidity and Mortality in the Developing World / H. Ali, S. Aziz // Cureus. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. e14728. – DOI: 10.7759/cureus.14728.
 81. Allegaert, K. Non-maturational covariates for dynamic systems pharmacology models in neonates, infants, and children: Filling the gaps beyond developmental pharmacology / K. Allegaert, S. H. P. Simons, D. Tibboel, E. H. Krekels, C. A. Knibbe, J. N. van den Anker // Eur. J. Pharm. Sci. – 2017. – Т. 109S. – С. S27-S31.
 82. Allegaert, K. The Impact of Low Cardiac Output on Propofol Pharmacokinetics across Age Groups-An Investigation Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling / K. Allegaert, M. Y. Abbasi, R. Michelet, O. Olafuyi // Pharmaceutics. – 2022. – Т. 14. – С. 1957.
 83. Alman, K. L. Dietetic management of obesity and severe obesity in children and adolescents: A scoping review of guidelines / K. L. Alman, N. B. Lister, S. P. Garnett, M. L. Gow, K. Aldwell, H. Jebeile // Obesity Reviews. – 2021. – Т. 22, № 1. – С. e13132.
 84. Andrade, C. Understanding the basics of meta-analysis and how to read a forest plot: as simple as it gets / C. Andrade // J Clin Psychiatry. – 2020. – Т. 81. – С. 1.

85. Anyorikeya, M. Trends of diarrhoeal diseases in children under five years in the War Memorial Hospital-Navrongo, Ghana: 2010-2013 / M. Anyorikeya [и др.] // *Pan Afr Med J.* – 2016. – Т. 25. – С. 8.
86. Aronne, L. J. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity / L. J. Aronne, D. B. Horn, C. W. Le Roux, W. Ho, B. L. Falcon, E. Gomez Valderas [и др.] // *N Engl J Med.* – 2025. – Т. 393. – С. 26-36. – DOI: 10.1056/NEJMoa2416394.
87. Badee, J. Optimization of Experimental Conditions of Automated Glucuronidation Assays in Human Liver Microsomes Using a Cocktail Approach and Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry / J. Badee, N. Qiu, N. Parrott, A. C. Collier, S. Schmidt, S. Fowler // *Drug Metab. Dispos.* – 2019. – Т. 47. – С. 124-134.
88. Badee, J. The Ontogeny of UDP-glucuronosyltransferase Enzymes, Recommendations for Future Profiling Studies and Application Through Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling / J. Badee, S. Fowler, S. N. de Wildt, A. C. Collier, S. Schmidt, N. Parrott // *Clin. Pharmacokinet.* – 2019. – Т. 58. – С. 189-211.
89. Beckman, R. A. Innovations in Clinical Development in Rare Diseases of Children and Adults: Small Populations and/or Small Patients / R. A. Beckman, Z. Antonijevic, M. Ghadessi [и др.] // *Pediatr Drugs.* – 2022. – Т. 24. – С. 657-669. – DOI: 10.1007/s40272-022-00538-7.
90. Borenstein, M. Introduction to meta-analysis / M. Borenstein, L. V. Hedges, J. P. T. Higgins, H. R. Rothstein. – [Б. м.] : [б. и.], 2009.
91. Briggs, A. Decision modelling for health economic evaluation / A. Briggs, M. Sculpher, K. Claxton. – New York : Oxford University Press, 2006.
92. Calderon Martinez, E. 10 Steps to conduct a systematic review / E. Calderon Martinez, J. R. F. Valdés, J. L. Castillo [и др.] // *Cureus.* – 2023. – Т. 15. – С. 1.
93. Calderon Martinez, E. A comprehensive guide to conduct a systematic review and meta-analysis in medical research / E. Calderon Martinez, P. E. Ghattas Hasbun, V. P. Salolin Vargas [и др.] // *Medicine.* – 2025. – Т. 104, № 33. – С. e41868. – DOI: 10.1097/MD.00000000000041868.
94. Caldwell, P. H. Clinical trials in children / P. H. Caldwell [и др.] // *The Lancet.* – 2004. – Т. 364, № 9436. – С. 803-811.
95. Cella, M. What is the right dose for children? / M. Cella, C. Knibbe, M. Danhof, O. Della Pasqua // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Т. 70. – С. 597-603.
96. Chanoine, J. P. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial / J. P. Chanoine, S. Hampl, C. Jensen, M. Boldrin, J. Hauptman // *JAMA.* – 2005. – Т. 293. – С. 2873-2883. – DOI: 10.1001/jama.293.23.2873.
97. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.chictr.org.cn/> (дата обращения: 11.12.2025).

98. Chow, S.-C. Adaptive design methods in clinical trials – a review / S.-C. Chow, M. Chang // *Orphanet J Rare Dis.* – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 11.
99. Clement, M. A. Anti-obesity medications in children and adolescents: blood pressure and chronic kidney disease implications / M. A. Clement, J. P. Samuel // *Pediatr Nephrol.* – 2026. – DOI: 10.1007/s00467-026-07293-8.
100. ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс] / U.S. National Library of Medicine. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/> (дата обращения: 11.12.2025).
101. Clinicaltrials.gov. A study of tirzepatide in adolescents with obesity and weight-related comorbidities (SURMOUNT-adolescents-2) [Электронный ресурс] / Clinicaltrials.gov. – NIH National Library of Medicine, 2026. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06439277> (дата обращения: 03.06.2026).
102. Cochrane. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Электронный ресурс] / Cochrane. – Режим доступа: <https://www.riskofbias.info> (дата обращения: 03.06.2026).
103. Cornejo-Estrada, A. Efficacy of liraglutide in obesity in children and adolescents: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Cornejo-Estrada, C. Nieto-Rodríguez, D. A. León-Figueroa, E. Moreno-Ramos, C. Cabanillas-Ramirez, J. J. Barboza // *Children.* – 2023. – Т. 10. – С. 208. – DOI: 10.3390/children10020208.
104. Daley, S. F. Obesity in Pediatric Patients [Электронный ресурс] / S. F. Daley, P. Balasundaram // *StatPearls.* – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570626/> (дата обращения: 26.11.2025).
105. Danne, T. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12–17 Years / T. Danne, T. Biester, K. Kapitzke [и др.] // *The Journal of Pediatrics.* – 2017. – Vol. 181. – P. 146-153.e3. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.076.
106. Denova-Gutiérrez, E. Overview of systematic reviews of health interventions for the prevention and treatment of overweight and obesity in children / E. Denova-Gutiérrez, A. González-Rocha, L. Méndez-Sánchez [и др.] // *Nutrients.* – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 773.
107. Diel, J. D. A. C. Off-label use of drugs by age in Brazilian children: a population study / J. D. A. C. Diel, I. Heineck, D. B. D. Santos, T. D. S. D. Pizzol // *Rev Bras Epidemiol.* – 2020. – Т. 23. – С. e200030. – DOI: 10.1590/1980-549720200030.
108. Domingues, C. Pediatric Drug Development: Reviewing Challenges and Opportunities by Tracking Innovative Therapies / C. Domingues, I. Jarak, F. Veiga, M. Dourado, A. Figueiras // *Pharmaceutics.* – 2023. – Т. 15, № 10. – С. 2431. – DOI: 10.3390/pharmaceutics15102431.

- 109.Douma, H. Leveraging ChatGPT to strengthen pediatric healthcare systems: a systematic review / H. Douma, C. McNamara, M. Bakola, D. Stuckler // *Eur J Pediatr.* – 2025. – Т. 184, № 8. – С. 478. – DOI: 10.1007/s00431-025-06320-4.
- 110.Drenska, M. The off-label use of medicines in pediatric outpatients in Bulgaria based on an analysis of their prescription data / M. Drenska, V. Grigorova, S. Elitova [и др.] // *Drugs Ther Perspect.* – 2019. – Т. 35. – С. 391-395. – DOI: 10.1007/s40267-019-00638-4.
- 111.Drummond, M. F. Methods for the economic evaluation of health care programmes / M. F. Drummond, M. J. Sculpher, K. Claxton, G. L. Stoddart, G. W. Torrance. – 4th ed. – New York : Oxford University Press, 2015.
- 112.Elias-Jones, A. The launch of the British National Formulary for Children / A. Elias-Jones, G. Ryland // *Archives of disease in childhood.* – 2005. – Т. 90, № 10. – С. 997-998. – DOI: 10.1136/adsc.2005.080366.
- 113.eLibrary.Ru [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/> (дата обращения: 11.12.2025).
- 114.EMA. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [Электронный ресурс] / EMA. – 2017. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population> (дата обращения: 03.06.2026).
- 115.EU Clinical Trial Register [Электронный ресурс] / European Medicines Agency. – Режим доступа: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (дата обращения: 11.12.2025).
- 116.EU Clinical Trials Information System (CTIS) [Электронный ресурс] / European Medicines Agency. – Режим доступа: <https://euclinicaltrials.eu/> (дата обращения: 11.12.2025).
- 117.European Medicines Agency. Paediatric Regulation [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/paediatric-medicines-overview/paediatric-regulation> (дата обращения: 03.06.2026).
- 118.FDA. Guidance for Industry: Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics [Электронный ресурс] / FDA. – 2019. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry> (дата обращения: 03.06.2026).
- 119.Fernández-Castilla, B. Visual representations of meta-analyses of multiple outcomes: extensions to forest plots, funnel plots, and caterpillar plots / B. Fernández-Castilla, L. Declercq, L. Jamshidi, S. N. Beretvas, P. Onghena, W. Ab Van Den Noortgate // *Methodology.* – 2020. – Т. 16. – С. 299-315.

120. Ferris, E. The etiology of pediatric hydrocephalus across Asia: a systematic review and meta-analysis / E. Ferris, J. Kynaston, D. U. Dalle, Y. J. Ng, P. Leahy, U. Hassan, S. Bandyopadhyay // *J Neurosurg Pediatr.* – 2024. – T. 33, № 4. – С. 323-333. – DOI: 10.3171/2023.11.PEDS23389.
121. Fox, C. K. Liraglutide for Children 6 to <12 Years of Age with Obesity – A Randomized Trial / C. K. Fox, M. Barrientos-Pérez, E. M. Bomberg [и др.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2025. – Vol. 392, № 6. – P. 555-565. – DOI: 10.1056/NEJMoa2407379.
122. Gade, C. Massive presence of off-label medicines in Danish neonatal departments: A nationwide survey using national hospital purchase data / C. Gade, S. Trolle, M. L. Mørk, A. Lewis, P. F. Andersen, T. Jacobsen, J. Andersen, U. Lausten-Thomsen // *Pharmacol Res Perspect.* – 2023. – T. 11, № 1. – С. e01037. – DOI: 10.1002/prp2.1037.
123. Gamalo-Siebers, M. Statistical modeling for Bayesian extrapolation of adult clinical trial information in pediatric drug evaluation / M. Gamalo-Siebers, J. Savic, C. Basu, X. Zhao, M. Gopalakrishnan, A. Gao, G. Song, S. Baygani, L. Thompson, H. A. Xia [и др.] // *Pharmaceutical Statistics.* – 2017. – T. 16, № 4. – С. 232-249. – DOI: 10.1002/pst.1807.
124. Geißler, C. Drug Utilisation and Off-Label Use on a German Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study and 10-Year Comparison / C. Geißler, C. Schulze, S. Botzenhardt, W. Rascher, A. Neubert // *Pharmacy (Basel).* – 2020. – T. 8, № 3. – С. 173. – DOI: 10.3390/pharmacy8030173.
125. Glasgow, M. J. Cost-utility analysis of prophylactic dextrose gel vs standard care for neonatal hypoglycemia in at-risk infants / M. J. Glasgow, R. Edlin, J. E. Harding // *J Pediatr.* – 2020. – T. 226. – С. 80-86.e1.
126. Gunda, R. Malaria incidence trends and their association with climatic variables in rural Gwanda, Zimbabwe, 2005-2015 / R. Gunda [и др.] // *Malar J.* – 2017. – T. 16. – С. 393.
127. Higgins, J. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis / J. Higgins, S. Thompson // *Stat Med.* – 2002. – T. 21. – С. 1539-1558.
128. Hines, R. N. Ontogeny of human hepatic cytochromes P450 / R. N. Hines // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2007. – T. 21. – С. 169-175.
129. Hoch, J. S. A clinician's guide to correct cost-effectiveness analysis: think incremental not average / J. S. Hoch, C. S. Dewa // *Can J Psychiatry.* – 2008. – T. 53. – С. 267-274.
130. Holst, S. S. Establishment of a children's Drugs and Therapeutics Committee to ensure evidence-based and cost-effective medical treatment for children / S. S. Holst, C. H. Møller, C. Vermehren [и др.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2024. – T. 90, № 2. – С. 378-387. – DOI: 10.1111/bcp.15944.
131. Huff, R. A. Enhancing pediatric clinical trial feasibility through the use of Bayesian statistics / R. A. Huff [и др.] // *Pediatr Res.* – 2017. – T. 82, № 5. – С. 814-821.

- 132.Idoko, I. P. The dual impact of AI and renewable energy in enhancing medicine for better diagnostics, drug discovery, and public health / I. P. Idoko [и др.] // Magna Scientia Adv. Biology Pharm. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 99-127.
- 133.Ito, S. Children: Are We Doing Enough? / S. Ito // Clin Pharmacol Ther. – 2015. – Т. 98, № 3. – С. 222-224. – DOI: 10.1002/cpt.167.
- 134.Jebeile, H. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management / H. Jebeile, A. S. Kelly, G. O'Malley, L. A. Baur // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. 351-365. – DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
- 135.Jones, H. M. Simulation of human intravenous and oral pharmacokinetics of 21 diverse compounds using physiologically based pharmacokinetic modelling / H. M. Jones, I. B. Gardner, W. T. Collard, P. J. Stanley, P. Oxley, N. A. Hosea, D. Plowchalk, S. Gernhardt, J. Lin, M. Dickins [и др.] // Clin. Pharmacokinet. – 2011. – Т. 50. – С. 331-347.
- 136.Joseph, P. D. Clinical trials in children / P. D. Joseph, J. C. Craig, P. H. Y. Caldwell // Br J Clin Pharmacol. – 2015. – Т. 79, № 3. – С. 357-369.
- 137.Kaguelidou, F. Paediatric drug development and evaluation: Existing challenges and recommendations / F. Kaguelidou, M. Ouèdraogo, J. M. Treluyer [и др.] // Therapie. – 2023. – Т. 78, № 1. – С. 105-114. – DOI: 10.1016/j.therap.2022.11.010.
- 138.Kandaswamy, S. Pediatric Predictive Artificial Intelligence Implemented in Clinical Practice from 2010 to 2021: A Systematic Review / S. Kandaswamy, L. A. Knake, A. C. Dziorny, S. M. Hernandez, A. B. McCoy, L. M. Hess, E. Orenstein, M. S. White, E. S. Kirkendall, M. J. Molloy, P. A. Hagedorn, N. Muthu, A. Murugan, J. M. Beus, M. Mai, B. Luo, J. D. Chaparro // Appl Clin Inform. – 2025. – Т. 16, № 3. – С. 477-487. – DOI: 10.1055/a-2521-1508.
- 139.Kaneria, N. S. Opportunities for enteral drug delivery for neonates, infants, and toddlers: A critical exploration / N. S. Kaneria, C. Tuleu, T. Ernest // Expert Opin. Drug Deliv. – 2022. – Т. 19. – С. 475-519.
- 140.Kass, R. E. A Bayesian perspective / R. E. Kass, J. B. Greenhouse // Statistical Science. – 1989. – Т. 4, № 4. – С. 310-317.
- 141.Katsi, V. Retatrutide-a game changer in obesity pharmacotherapy / V. Katsi, G. Koutsopoulos, C. Fragoulis, K. Dimitriadis, K. Tsioufis // Biomolecules. – 2025. – Т. 15. – С. 796. – DOI: 10.3390/biom15060796.
- 142.Kearns, G. L. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children / G. L. Kearns, S. M. Abdel-Rahman, S. W. Alander, D. L. Blowey, J. S. Leeder, R. E. Kauffman // N. Engl. J. Med. – 2003. – Т. 349. – С. 1157-1167.

143. Kelly, A. S. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity / A. S. Kelly, P. Auerbach, M. Barrientos-Perez [и др.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 22. – P. 2117-2128. – DOI: 10.1056/NEJMoa1916038.
144. Kelly, A. S. Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity / A. S. Kelly, M. O. Bensignor, D. S. Hsia, A. H. Shoemaker, W. Shih, C. Peterson, S. T. Varghese // *NEJM Evid.* – 2022. – DOI: 10.1056/evidoa2200014.
145. Kwon, J. Patterns, trends and methodological associations in the measurement and valuation of childhood health utilities / J. Kwon, S. W. Kim, W. J. Ungar, K. Tshiplova, J. Madan, S. Petrou // *Qual Life Res.* – 2019. – T. 28, № 7. – C. 1705-1724. – DOI: 10.1007/s11136-019-02121-z.
146. Laughon, M. M. Drug labeling and exposure in neonates / M. M. Laughon, D. Avant, N. Tripathi, C. P. Hornik, M. Cohen-Wolkowicz, R. H. Clark, P. B. Smith, W. Rodriguez // *JAMA Pediatr.* – 2014. – T. 168. – C. 130-136.
147. Lead Pakistan. Sustainable development goals (SDGs) 2015-2030[Электронный ресурс] / Lead Pakistan. – Режим доступа: http://www.lead.org.pk/lead/attachments/sdglyer_english.pdf (дата обращения: 03.06.2026).
148. Lee, J. M. Dispensing of glucagon-like peptide-1 receptor agonists to adolescents and young adults, 2020–2023 / J. M. Lee, M. Sharifi, L. Oshman, D. H. Griauszde, K. P. Chua // *JAMA.* – 2024. – T. 331. – C. 2041-2043. – DOI: 10.1001/jama.2024.7112.
149. Lee, S. Evaluation of off-label medication use and drug safety in a pediatric intensive care unit / S. Lee, M. H. Yang, J. S. Kim, Y. Cho, N. Choi, E. J. Cho, J. D. Park, Y. H. Choi, K. H. Choi // *Saudi Pharm J.* – 2023. – T. 31, № 9. – C. 101704. – DOI: 10.1016/j.jsps.2023.101704.
150. Lenney, W. The development of a national children's formulary / W. Lenney // *British journal of clinical pharmacology.* – 2015. – T. 79, № 3. – C. 441-445. – DOI: 10.1111/bcp.12280.
151. Leung, A. K. C. Childhood Obesity: An Updated Review / A. K. C. Leung, A. H. C. Wong, K. L. Hon // *Current Pediatric Reviews.* – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 2-26. – DOI: 10.2174/1573396318666220801093225.
152. Lin, J. Ensuring exchangeability in data-based priors for a Bayesian analysis of clinical trials / J. Lin, M. Gamalo-Siebers, R. Tiwari // *Pharmaceutical Statistics.* – 2021. – T. 21, № 2. – C. 1-18. – DOI: 10.1002/pst.2172.
153. Lister, N. B. Child and adolescent obesity / N. B. Lister, L. A. Baur, J. F. Felix, A. J. Hill, C. Marcus, T. Reinehr, C. Summerbell, M. Wabitsch // *Nature Reviews Disease Primers.* – 2023. – Vol. 9, № 1. – Art. 24. – DOI: 10.1038/s41572-023-00435-4.

- 154.Litalien, C. From paediatric formulations development to access: advances made and remaining challenges / C. Litalien, S. Berube, C. Tuleu, A. Gilpin, E. K. Landry, M. Valentin [и др.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2022. – Т. 88. – С. 4349-4383.
- 155.Liu, Y. Evolution of drug regulations and regulatory innovation for anticancer drugs in China / Y. Liu [и др.] // *Acta Pharm. Sinica B.* – 2022. – Т. 12, № 12. – С. 4365-4377.
- 156.Lo, A. W. Financing biomedical innovation / A. W. Lo, R. T. Thakor // *Annual Rev. Financial Econ.* – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 231-270.
- 157.Loveys, K. Efficacy and Safety of Azithromycin in Infants With Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Loveys, L. Haskell, E. Cotterell, F. E. Babl, S. O'Brien, E. Oakley, E. J. Tavender, C. L. Wilson, M. L. Borland, S. R. Dalziel ; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) // *Acta Paediatr.* – 2026. – Т. 115, № 2. – С. 264-274. – DOI: 10.1111/apa.70339.
- 158.Manolis, E. Role of modeling and simulation in pediatric investigation plans / E. Manolis, T. E. Osman, R. Herold, F. Koenig, P. Tomasi, S. Vamvakas, A. Saint Raymond // *Paediatr. Anaesth.* – 2011. – Т. 21. – С. 214-221.
- 159.Mastrandrea, L. D. Liraglutide effects in a paediatric (7–11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics / L. D. Mastrandrea, L. Witten, K. C. Carlsson Petri [и др.] // *Pediatric Obesity.* – 2019. – Vol. 14, № 5. – Art. e12495. – DOI: 10.1111/ijpo.12495.
- 160.Mathew, J. L. Systematic reviews and meta-analysis: a guide for beginners / J. L. Mathew // *Indian Pediatr.* – 2022. – Т. 59. – С. 320-330.
- 161.McKenzie, J. E. Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis [Электронный ресурс] / J. E. McKenzie, S. E. Brennan, R. E. Ryan, H. J. Thomson, R. V. Johnston, J. Thomas // *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5* / ed. by J. P. Higgins, J. Thomas, J. Chandler [и др.]. – Cochrane, 2024. – Режим доступа: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-03> (дата обращения: 08.06.2026).
- 162.Mead, E. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years / E. Mead, T. Brown, K. Rees [и др.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Т. 6, № 6. – С. CD012651.
- 163.Meng, M. Guideline for the management of pediatric off-label use of drugs in China (2021) / M. Meng, E. Liu, B. Zhang [и др.] // *BMC Pediatr.* – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 442. – DOI: 10.1186/s12887-022-03457-1.
- 164.Mordor Intelligence. Анализ размера и доли рынка педиатрических препаратов – тенденции роста и прогнозы (2024–2029 гг.) [Электронный ресурс] / Mordor Intelligence. – Режим

- доступа: <https://www.mordorintelligence.com/ru/industry-reports/pediatric-drugs-market> (дата обращения: 11.05.2024).
- 165.Motevalli, M. Management of childhood obesity — time to shift from generalized to personalized intervention strategies / M. Motevalli, C. Drenowatz, D. R. Tanous, N. A. Khan, K. Wirnitzer // *Nutrients*. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 1200.
 - 166.Му, X. Children’s drug research and development incentives and market pricing optimization based on medical imaging / X. Mu, L. Wu // *Sci Rep*. – 2025. – Т. 15. – С. 38944. – DOI: 10.1038/s41598-025-22867-6.
 - 167.Mulugeta, Y. Exposure Matching for Extrapolation of Efficacy in Pediatric Drug Development / Y. Mulugeta [и др.] // *J Clin Pharmacol*. – 2016. – Т. 56, № 11. – С. 1326-1334.
 - 168.Mutheneni, S. R. Dengue burden in India: recent trends and importance of climatic parameters / S. R. Mutheneni [и др.] // *Emerg Microbes Infect*. – 2017. – Т. 6. – С. e70.
 - 169.National Assembly of Pakistan. National MDGs orientation for parliamentary task forces 2014 [Электронный ресурс] / National Assembly of Pakistan. – Режим доступа: <http://www.na.gov.pk/mdgs/MDGs-BOOKLET.PDF> (дата обращения: 03.06.2026).
 - 170.NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet*. – 2024. – Vol. 403, № 10431. – P. 1027-1050. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
 - 171.Nogueira-de-Almeida, C. A. What causes obesity in children and adolescents? / C. A. Nogueira-de-Almeida, V. R. S. Weffort, F. D. V. Ued [и др.] // *Jornal de pediatria*. – 2024. – Vol. 100, Suppl. 1. – P. S48-S56. – DOI: 10.1016/j.jped.2023.09.011.
 - 172.Page, M. J. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews / M. J. Page, D. Moher, P. M. Bossuyt, I. Boutron [и др.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – Art. n160. – DOI: 10.1136/bmj.n160.
 - 173.Page, M. J. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron [и др.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – Art. n71. – DOI: 10.1136/bmj.n71.
 - 174.Pavlovskaya, E. V. Modern approaches to diet therapy for obesity in children/ E. V. Pavlovskaya, A. G. Surkov, N. M. Shilina, A. I. Zubovich, T. V. Strokova // *Pediatric Nutrition*. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 41-46.
 - 175.Pereira, A. R. Dietary interventions to prevent childhood obesity: A literature review / A. R. Pereira, A. Oliveira // *Nutrients*. – 2021. – Т. 13, № 10. – С. 3447.
 - 176.Precedence Research. Pediatric Drugs Market (By Type: Respiratory Disorder Drugs, Autoimmune Disorder Drugs, Gastrointestinal Drugs, Cardiovascular Drugs; By Route of

- Administration: Oral, Topical, Parenteral, Others; By Distribution Channel: Hospital Pharmacies, Retail Pharmacies, Online Pharmacies) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, Regional Outlook, and Forecast 2023-2032 [Электронный ресурс] / Precedence Research. – Режим доступа: <https://www.precedenceresearch.com/table-of-content/3414> (дата обращения: 11.05.2024).
- 177.PubMed [Электронный ресурс] / National Library of Medicine. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 11.12.2025).
 - 178.Rao, Y. Efficacy and tolerability of antidepressant drugs in treatment of depression in children and adolescents: a network meta-analysis / Y. Rao, R. Yang, J. Zhao, Q. Cao // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2022. – Т. 51, № 4. – С. 480-490. – DOI: 10.3724/zdxbyxb-2022-0145.
 - 179.Rodrigues, C. L. Metanálise: Um Guia Prático / C. L. Rodrigues, P. K. Ziegelmann // *Clin Biomed Res*. – 2010. – Т. 30. – С. 436-447.
 - 180.Roessler, H. I. Drug Repurposing for Rare Diseases / H. I. Roessler, N. V. A. M. Knoers, M. M. van Haelst, G. van Haaften // *Trends in pharmacological sciences*. – 2021. – Т. 42, № 4. – С. 255-267. – DOI: 10.1016/j.tips.2021.01.003.
 - 181.Russo, M. F. Impact of Sleeve Gastrectomy Versus Intensive Lifestyle Modifications With Obesity Management Medications on BMI Trajectory and Target Attainment: A Prospective Matched Cohort Study / M. F. Russo [и др.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2024. – Vol. 26, № 5. – P. 1783-1791. – DOI: 10.1111/dom.15482
 - 182.Salama, M. Updates on Anti-Obesity Medications in Children and Adolescents / M. Salama, D. Hassan, S. Kumar // *Children (Basel, Switzerland)*. – 2025. – Т. 12, № 10. – С. 1390. – DOI: 10.3390/children12101390.
 - 183.Sculpher, M. J. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? / M. J. Sculpher, K. Claxton, M. Drummond, C. McCabe // *Health Econ*. – 2006. – Т. 15. – С. 677-687.
 - 184.Sebastien, B. Use of pharmacodynamic modeling for Bayesian information borrowing in pediatric clinical trials / B. Sebastien, S. Y. A. Cheung, S. Corriol-Rohou, M. Gamalo-Siebers, R. Jreich, R. Krishna, J. Liu // *J Biopharm Stat*. – 2023. – Т. 33, № 6. – С. 726-736. – DOI: 10.1080/10543406.2022.2149772.
 - 185.Smits, A. Drug disposition and clinical practice in neonates: Cross talk between developmental physiology and pharmacology / A. Smits, P. Annaert, K. Allegaert // *Int. J. Pharm*. – 2013. – Т. 452. – С. 8-13.
 - 186.Spiegelhalter, D. J. Incorporating Bayesian Ideas into Health-Care Evaluation/ D. J. Spiegelhalter // *Stat Sci*. – 2004. – Т. 19, № 1. – С. 156-174.

187. Stallard, N. Comparison of Bayesian and frequentist group-sequential clinical trial designs / N. Stallard [и др.] // BMC Med Res Methodol. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 4.
188. Sterne, J. A. C. Funnel plots in meta-analysis / J. A. C. Sterne, R. M. Harbord // Stata J. – 2004. – Т. 4. – С. 127-141.
189. Sterne, J. A. C. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials / J. A. C. Sterne, J. Savović, M. J. Page [и др.] // BMJ. – 2019. – Vol. 366. – Art. 14898. – DOI: 10.1136/bmj.14898.
190. Sterne, J. A. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions / J. A. Sterne, M. A. Hernán, B. C. Reeves [и др.] // BMJ. – 2016. – Т. 355. – С. i4919.
191. Styne, D. M. Pediatric obesity — assessment, treatment, and prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / D. M. Styne, S. A. Arslanian, E. L. Connor, I. S. Farooqi, M. H. Murad, J. H. Silverstein [и др.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Т. 102, № 3. – С. 709-757.
192. Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis, assessment, and management of obesity in Chinese children / Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association [и др.] // Zhonghua er ke za zhi = Chinese Journal of Pediatrics. – 2022. – Т. 60, № 6. – С. 507-515. – DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220112-00043.
193. Sullivan, S. M. A scoping review of pediatric economic evaluation 1980-2014: do trends over time reflect changing priorities in evaluation methods and childhood disease? / S. M. Sullivan, K. Tsiplava, W. J. Ungar // Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 599-607. – DOI: 10.1080/14737167.2016.1240618.
194. Taketomo, C. K. Lexicomp pediatric & neonatal dosage handbook : an extensive resource for clinicians treating pediatric and neonatal patients / C. K. Taketomo, J. H. Hodding, D. M. Kraus, American Pharmacists Association. – 25th ed. – [Hudson, OH] : Lexicomp/Wolters Kluwer, 2018. – 2576 p.
195. Tas, F. Q. Virtual reality in pediatrics, effects on pain and anxiety: A systematic review and meta-analysis update / F. Q. Tas, E. J. M. van Eijk, L. M. Staals, J. S. Legerstee, B. Dierckx // Paediatr Anaesth. – 2022. – Т. 32, № 12. – С. 1292-1304. – DOI: 10.1111/pan.14546.
196. Toma, M. Paediatric Medicines in Europe: The Paediatric Regulation-Is It Time for Reform? / M. Toma, M. Felisi, D. Bonifazi, F. Bonifazi, V. Giannuzzi, G. Reggiardo, S. de Wildt, A. Ceci ; TEDDY European Network of Excellence for Paediatric Research // Front Med (Lausanne). – 2021. – Т. 8. – С. 593281. – DOI: 10.3389/fmed.2021.593281.

197. Toni, I. Off-label use of drugs in paediatric (specialised) outpatient clinics – what has changed between 2009 and 2019? / I. Toni, J. Hupfer, A. Neubert // Archives of Disease in Childhood. – 2023. – T. 108. – С. A11.
198. UK Clinical Study Register [Электронный ресурс] / National Institute for Health and Care Research (NIHR). – Режим доступа: <https://clinicalstudiesregister.nihr.ac.uk/> (дата обращения: 11.12.2025).
199. UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and Trends in Child Mortality. Report 2017 [Электронный ресурс] / UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. – 2017. – Режим доступа: <http://documents.worldbank.org/curated/en/358381508420391876/pdf/120551-REVISED-PUBLIC-IGME-report-2017-child-mortality-final.pdf> (дата обращения: 03.06.2026).
200. UNICEF. Every child alive: the urgent need to end newborn deaths [Электронный ресурс] / UNICEF. – Режим доступа: <https://data.unicef.org/resources/every-child-alive-urgent-need-end-newborn-deaths/> (дата обращения: 03.06.2026).
201. UNICEF. Maternal and newborn health disparities [Электронный ресурс] / UNICEF. – Режим доступа: https://data.unicef.org/wp-content/uploads/country_profiles/Pakistan/country%20profile_PAK.pdf (дата обращения: 03.06.2026).
202. UNICEF. Under-five mortality [Электронный ресурс] / UNICEF. – Режим доступа: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/> (дата обращения: 03.06.2026).
203. van der Zanden, T. M. Developing a paediatric drug formulary for the Netherlands / T. M. van der Zanden, S. N. de Wildt, Y. Liem, M. Offringa, M. de Hoog, Dutch Paediatric Pharmacotherapy Expertise Network NKFK (Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen) // Archives of disease in childhood. – 2017. – T. 102, № 4. – С. 357-361. – DOI: 10.1136/archdischild-2016-311674.
204. van der Zanden, T. M. Off-Label, but on-Evidence? A Review of the Level of Evidence for Pediatric Pharmacotherapy / T. M. van der Zanden, N. J. L. Smeets, M. de Hoop-Sommen, M. F. T. Schwerzel, H. J. Huang, L. J. C. Barten, J. E. M. van der Heijden, J. J. M. Freriksen, A. A. L. Horstink, I. H. G. Holsappel, M. G. Mooij, M. de Hoog, S. N. de Wildt // Clin Pharmacol Ther. – 2022. – T. 112, № 6. – С. 1243-1253. – DOI: 10.1002/cpt.2736.
205. Vermeijden, N. K. Epidemiology of Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders: A Meta-Analysis / N. K. Vermeijden, L. de Silva, S. Manathunga, D. Spooler, J. Korterink, A. Vlieger,

- S. Rajindrajith, M. Benninga // *Pediatrics*. – 2025. – Т. 155, № 2. – С. e2024067677. – DOI: 10.1542/peds.2024-067677.
206. Vetter, T. R. Systematic review and meta-analysis: sometimes bigger is indeed better / T. R. Vetter // *Anesth Analg*. – 2019. – Т. 128. – С. 575-583.
207. Wang, K. Physiologically Based Pharmacokinetic Models Are Effective Support for Pediatric Drug Development / K. Wang, K. Jiang, X. Wei, Y. Li, T. Wang, Y. Song // *AAPS PharmSciTech*. – 2021. – Т. 22. – С. 208.
208. Wang, Y. Bayesian adaptive design for pediatric clinical trials incorporating a community of prior beliefs / Y. Wang, J. Travis, B. Gajewski // *BMC Med Res Methodol*. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 118. – DOI: 10.1186/s12874-022-01569-x.
209. WebPlotDigitizer [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://automeris.io/> (дата обращения: 14.06.2025).
210. Weghuber, D. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity / D. Weghuber, T. Barrett, M. Barrientos-Pérez [и др.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 387, № 24. – P. 2245-2257. – DOI: 10.1056/NEJMoa2208601.
211. Wells, G. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Электронный ресурс] / G. Wells, D. O'Connell, J. Peterson, V. Welch, M. Losos, P. Tugwell. – Режим доступа: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (дата обращения: 03.06.2026).
212. WHO Expert Committee. The selection and use of essential medicines / WHO Expert Committee // *World Health Organ Tech Rep Ser*. – 2008. – № 950. – С. backcover, vii-174.
213. WHO model formulary for children 2010 [Электронный ресурс] / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 2010. – xviii, 507 p. – ISBN 978-92-4-159932-0. – Режим доступа: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/ce78cf9a-ab0f-446e-a602-8b7e858cce41/content> (дата обращения: 03.06.2026).
214. WHO. Children: improving survival and well-being [Электронный ресурс] / WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality> (дата обращения: 03.06.2026).
215. WHO. Obesity and overweight [Электронный ресурс] / WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 17.06.2026).
216. Wilson, E. C. F. The use of economic evaluation in pediatric research / E. C. F. Wilson // *J Pediatr*. – 2021. – Т. 233. – С. 286-289.

217. World Bank. Probability of dying among children ages 5-9 years (per 1000)[Электронный ресурс] / World Bank. – Режим доступа: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.0509> (дата обращения: 03.06.2026).
218. Xie, Z. Efficacy and safety of liraglutide and semaglutide on weight loss in people with obesity or overweight: a systematic review / Z. Xie, S. Yang, W. Deng [и др.] // *Clin Epidemiol.* – 2022. – Vol. 14. – P. 1463-1476. – DOI: 10.2147/CLEP.S391819.
219. Xu, Y. Exploring patient medication adherence and data mining methods in clinical big data: A contemporary review / Y. Xu [и др.] // *J. Evidence-Based Med.* – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 342-375.
220. Yackey, K. Off-label Medication Prescribing Patterns in Pediatrics: An Update / K. Yackey, K. Stukus, D. Cohen, D. Kline, S. Zhao, R. Stanley // *Hosp Pediatr.* – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 186-193. – DOI: 10.1542/hpeds.2018-0168.
221. Yang, S. Pharmacological interventions for addressing pediatric and adolescent obesity: A systematic review and network meta-analysis / S. Yang, S. Xin, R. Ju, P. Zang // *PLoS ONE.* – 2025. – Vol. 20, № 2. – Art. e0314787. – DOI: 10.1371/journal.pone.0314787.
222. Zhang, W. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Neonates: Current Status and Future Perspectives / W. Zhang, Q. Zhang, Z. Cao, L. Zheng, W. Hu // *Pharmaceutics.* – 2023. – Т. 15, № 12. – С. 2765. – DOI: 10.3390/pharmaceutics15122765.
223. Zheng, Y. Effectiveness and safety of systemic therapy for moderate-to-severe atopic dermatitis in children and adolescent patients: a systematic review / Y. Zheng, R. L. Ding, J. Bu // *Front Immunol.* – 2024. – Т. 15. – С. 1367099. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1367099.
224. Zhou, P. Safety and efficacy of antioxidant therapy in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and network meta-analysis / P. Zhou, X. Yu, T. Song, X. Hou // *PLoS One.* – 2024. – Т. 19, № 3. – С. e0296926. – DOI: 10.1371/journal.pone.0296926.