

Медицинские технологии оценка и выбор

Экспертное мнение
должно быть
востребовано!

№ 2 (12) | 2013

Учредители:

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО РНИМУ Минздрава России)

Фонд развития социальной политики
и здравоохранения «Гелиос»

При поддержке Комитета по социальной политике
Совета Федерации Федерального Собрания
Российской Федерации

Издание осуществляет информационную поддержку
деятельности Российского отделения ISPOR по оценке
технологий в здравоохранении

РЕДАКЦИЯ:

В. В. Омеляновский | главный редактор

М. В. Авксентьева | зам. гл. редактора

М. Д. Гроздова | научный редактор

С. Н. Козлов | научный редактор

К. И. Дорно | заведующий редакцией

М. Г. Нефёдова | редактор

А. А. Романов | дизайн и верстка

А. А. Аникин | перевод

Адрес для корреспонденции:

Россия, 117335, Москва, а/я 88

Контакты редакции:

Тел.: + 7 (495) 545-09-27

E-mail: journal@hta-rus.ru

http://www.hta-rus.ru

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, г. Москва

Дмитровское шоссе, дом 58

Тел.: + 7 (495) 482-55-44

E-mail: info@folium.ru

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-41344,
выдано 21 июля 2010 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Тираж – 6000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель

Редакционной коллегии

Н. Н. Володин

д-р мед. наук, профессор, академик РАМН,
заслуженный врач РФ, президент Российской
ассоциации специалистов перинатальной
медицины

Заместитель председателя

В. А. Петренко

Член Комитета Совета Федерации по социальной
политике, заместитель председателя Совета
по делам инвалидов при Председателе Совета
Федерации Федерального Собрания Российской
Федерации, д-р пед. наук

Члены Редакционной коллегии:

В. С. Антонов (Москва)

Н. В. Антонова (Москва)

Г. П. Арутюнов (Москва)

В. В. Власов (Москва)

З. М. Голант (Санкт-Петербург)

В. А. Дмитриев (Москва)

А. С. Колбин (Санкт-Петербург)

М. В. Леонова (Москва)

Е. А. Максимкина (Москва)

А. П. Мешковский (Москва)

Л. С. Намазова-Баранова (Москва)

Е. Л. Насонов (Москва)

О. Ю. Реброва (Москва)

В. Ю. Семенов (Московская область)

А. В. Соколов (Москва)

И. Г. Солдатова (Москва)

В. И. Стародубов (Москва)

А. Н. Сычев (Беларусь, Минск)

Н. Н. Хачатрян (Москва)

И. Е. Чазова (Москва)

А. М. Чухраев (Москва)

Н. Л. Шимановский (Москва)

В. Г. Шипков (Москва)

Медицинские технологии оценка и выбор

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 3

ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ. ЭКСПЕРТИЗА

Клинико-экономический анализ

Горайнов С.В., Авксентьева М.В. Клинико-экономический анализ применения ингибиторов протеазы в составе первой линии ВААРТ у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией 7

Ивахненко О.И., Омеляновский В.В., Хачатрян Г.Р., Реброва О.Ю., Никитин И.Г. Клинико-экономическая оценка использования альтернативных вариантов повторного курса противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных вирусом генотипа 1 15

Хачатрян Г.Р., Скипенко О.Г. Современные клинические исследования технологий в области абдоминальной хирургии: аналитический обзор 26

Экспертная оценка

Хан Н.В. Оценка потребностей в объемах специализированной медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом 33

Методология

Омеляновский В.В. Основные отличия медицинских изделий от лекарственных препаратов и особенности их исследования 42

Козлов Р.С., Омеляновский В.В., Сидоренко С.В., Хачатрян Н.Н., Яковлев С.В. Мастерская стратегического планирования «Бактериальная резистентность и антимикробная терапия: модели системного решения проблемы» 53

ПОЛИТИКА И УПРАВЛЕНИЕ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Медицинская помощь

Яровой С.К., Мисякова О.А., Ромазанов Э.Я. Послеоперационные поражения органов желудочно-кишечного тракта в урологии: анализ реальной клинической практики 58

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Роль оценки медицинских технологий в системе здравоохранения Канады 65

Сура М.В., Максимова Л.В., Назаров В.С. Ценовое регулирование и компенсационные схемы в системе амбулаторного лекарственного обеспечения зарубежных стран 73

МАСТЕР-КЛАСС

Осняч В.С. Современные информационные технологии в обучении студентов. Часть 3. Электронный контроль знаний обучающихся 84

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Опимах И.В. Розалинд Франклин – леди ДНК 89

ПРЕСС-РЕЛИЗ 94

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 95

Medical Technologies assessment and choice

NEWS DIGEST 3

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Goryaynov S.V., Avxentyeva M.V. Economic Analysis of Protease Inhibitors in Combination with NRTIS in Treatment-Naïve Adult Patients with HIV 7

Ivahnenko O.I., Omelyanovsky V.V., Khachatryan G.R., Rebrova O.Yu., Nikitin I.G. Clinical and Economic Evaluation of Alternative Methods of Administering a Second Course of Antiviral Therapy to Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis. . . 15

Khachatryan G.R., Skipenko O.G. Analytical Report on Recent Trials Evaluating Technologies in Abdominal Surgery 26

Expert Evaluation

Khan N.V. Estimating the Amount of Specialized Medical Care Required for Patients with Acute Coronary Syndrome 33

Methodology

Omelyanovsky V.V. The Main Differences between Medical Devices and Pharmaceuticals and Distinctive Features of Their Research 42

Kozlov R.S., Omelyanovsky V.V., Sidorenko S.V., Khachatryan N.N., Yakovlev S.V. Strategic Planning Workshop «Bacterial Resistance and Antimicrobial Therapy: Models and a Systemic Solution to the Problem». 53

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Medical Care

Yarvoy S.K., Misyakova O.A., Romazanov E.Ya. Postoperative Gastrointestinal Organ Damage in Urology: an Analysis of the Actual Clinical Practice 58

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Djalalov S.C., Djalalova D.K., Hoch J.S. The Role of HTA in Canadian Health Care 65

Sura M.V., Maximova L.V., Nazarov V.S. Price Regulation and Compensation Policies in the System for the Supply of Ambulatory Medications in Different Countries 73

MASTER CLASS

Osnyach V.S. Modern Information Technologies in Student Training. Part 3. Electronic Testing of Learning Progress. 84

HISTORY

Opimakh I.V. Rosalind Franklin – the DNA Lady 89

PRESS-RELEASE 94

TO AUTHORS 95

Предлагаем вашему вниманию обзор источников информации в области оценки медицинских технологий, научных исследований, клинических рекомендаций, а также новости управления и регулирования системы здравоохранения.

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Европейская сеть агентств по ОТЗ (EUnetHTA)

На сайте EUnetHTA представлена базовая **модель для оценки технологий скрининга** (http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/HTACoreModelForScreeningTechnologies1%200Final_0.pdf). Опубликованный документ включает вопросы, требующие рассмотрения при оценке скрининговых программ, и методику получения ответа на эти вопросы. Это третья в списке моделей, предназначенных для оценки различных типов медицинских технологий и опубликованных Европейской сетью агентств по ОТЗ. Двумя предыдущими были модели по оценке медицинских и хирургических вмешательств и диагностических технологий.

Источник: EUnetHTA
(<http://www.eunethta.eu/news/final-version-ja1-wp4-screening-model-now-available>)

Международное общество фармакоэкономических исследований (International Society for Pharmacoeconomics Outcomes and Research, ISPOR)

Опубликованы консолидированные стандарты по представлению результатов

экономических оценок в здравоохранении. Цель внедрения стандартов – добиться большей прозрачности и целостности экономических исследований в области здравоохранения и представления результатов таких работ. Это позволит повысить качество самих исследований и принимаемых на их основе решений, что в итоге должно привести к большей эффективности (в том числе и экономической) работы всей системы здравоохранения. Подробнее со стандартами можно ознакомиться по приведенной ниже ссылке.

Источник: ISPOR
(<http://www.ispor.org/pressrelease/March13/cheers-transparency-health-care-economics.asp>)

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE)

Опубликованы **рекомендации по терапии гиперфосфатемии у пациентов с ХПН.** Рекомендации предназначены для лечения как детей, так и взрослых и включают информацию по диете, назначению фосфат-связывающих препаратов, а также общий обзор возможных вариантов лечения при данном клиническом состоянии. Подробнее с рекомендациями

можно ознакомиться по приведенной ниже ссылке.

Источник: NICE
(<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NewGuidanceHyperphosphataemiaCKD.jsp>)

По результатам предварительного отчета (версия для обсуждения) **эверолимус не рекомендован** для финансирования Национальной службой здравоохранения Великобритании у пациенток с HER2-отрицательным гормоноположительным **распространенным раком молочной железы.** Основная причина: при изучении доказательной базы не было выявлено надежных данных, свидетельствующих о том, что применение эверолимуса увеличивает общую выживаемость пациенток с раком молочной железы.

Источник: NICE
(<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/BreastCancerTreatmentNotValueMoney.jsp>)

Опубликован предварительный отчет (версия для обсуждения), по результатам которого **эльтромбопаг рекомендован для терапии хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпуры** у пациентов после спленэктомии, плохо отвечающих на другое лечение (например, глюкокортикостероидами или иммуноглобулинами), и как вторая

Список сокращений

БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты
ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем
НЯ – нежелательные явления

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СД – сахарный диабет
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография

линия терапии у пациентов, которым спленэктомия не проводилась из-за наличия противопоказаний. NICE рекомендовал элтромбопаг для обеих указанных групп пациентов в случае, если они не отвечают на стандартную или неотложную терапию либо страдают тяжелым заболеванием, требующим частого применения неотложной терапии.

Источник: NICE

(<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEYesEltrombopagTreatmentThrombocytopenicPurpura.jsp>)

Опубликована **финальная версия отчета**, по итогам которого **акситиниб** признан **недостаточно экономически эффективным** лекарственным средством для того, чтобы рекомендовать его в терапии распространенной **почечно-клеточной карциномы** при неэффективности предшествующей терапии сунитинибом или цитокинами. Такое решение определялось тем, что производитель представил результаты исследования, где проводилось сравнение акситиниба с софафенибом. Но этот препарат не был ни изучен, ни рекомендован NICE в рамках рассматриваемой клинической проблемы. При этом отсутствовали какие-либо данные об эффективности акситиниба в сравнении с наилучшей поддерживающей помощью, которую на нынешний момент получает большинство пациентов с указанным заболеванием. После предоставления дополнительных данных другого исследования и при поддержке производителя было проведено не прямое сравнение, однако его результаты признаны недостаточно корректными и надежными для рекомендации акситиниба к финансированию Национальной службой здравоохранения Великобритании, учитывая ограниченность ее ресурсов.

Источник: NICE

(<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEIssuesFinalDraftGuidanceKidneyCancerDrug.jsp>)

Опубликован предварительный отчет (версия для обсуждения и консультаций), по результатам которого **ривароксабан** **рекомендован** к применению у пациентов с потенциально смертельными **нарушениями свертываемости крови**. Препарат рассматривается как экономически выгодная терапевтическая опция, в частности в случаях эмболии легочной артерии и рецидивирующего тромбоза глубоких вен.

Источник: NICE

(<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEDraftRecommendationsBloodClottingTreatment.jsp>)

Абатацепт в комбинации с метотрексатом **рекомендован** к применению у пациентов с **ревматоидным артритом**, когда стандартная терапия (БМАРП) неэффективна. Рекомендация актуальна только в случаях неэффективности двух БМАРП, одним из которых является небиологический препарат (включая метотрексат), а вторым – биологический БМАРП, такой как адалимумаб, этанерцепт или инфликсимаб, и при условии, что производитель обеспечит пациентов абатацептом по согласованной скидке.

Источник: NICE

(<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICERecommendsWiderUseOfAbataceptForTreatingRheumatoidArthritis.jsp>)

Опубликованы рекомендации, касающиеся двух новых методов лечения компрессионных переломов позвоночника при остеопорозе. **Чрескожная вертебропластика и чрескожная баллонная кифопластика** **рекомендованы при остеопорозном компрессионном переломе позвоночника** в случае, если:

- пациент страдает от сильной боли после недавнего незажившего перелома, несмотря на оптимально возможное купирование болевого синдрома;

- пациент ощущает боль на уровне перелома, подтвержденного при обследовании, в том числе с использованием методов визуализации.

Источник: NICE

(<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICERecommendsTreatmentsFracturedBonesSpine.jsp>)

Опубликован **финальный отчет**, в котором применение **бевацизумаба** **не рекомендовано при распространенном раке яичников** по причине низкой затратной эффективности препарата. Отчет состоит из двух частей, каждая из которых основана на независимом обзоре доступной доказательной базы. Применение бевацизумаба не рекомендовано:

- в комбинации с такими химиотерапевтическими препаратами как паклитаксел и карбоплатин, в первой линии терапии рака яичников;
- в комбинации с карбоплатином и гемцитабином при лечении первого рецидива рака яичников, при условии, что рецидив произошел не раньше 6 месяцев после химиотерапии препаратами платины.

В обоих случаях такое решение было обусловлено главным образом тем, что применение бевацизумаба в данных клинических ситуациях не укладывается в допустимые для финансирования Национальной службой здравоохранения Великобритании рамки по критерию «затраты – эффективность». Кроме того, для комбинации бевацизумаба с карбоплатином и гемцитабином не было найдено убедительных доказательств ее эффективности по критерию общей выживаемости при указанной патологии.

Источник: NICE

(<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEFindsAdvancedOvarianCancerTreatmentTooExpensiveWithNotEnoughBenefit.jsp>)

Канадское агентство по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)

Проведен **обзор клинических рекомендаций по лечению рассеянного склероза**. Отмечено, что на данный момент недостаточность доказательной базы ограничивает возможности формулирования обоснованных рекомендаций по алгоритмам терапии. Тем не менее, выделены следующие ключевые рекомендации: применение плазмафереза в качестве дополнительной или альтернативной терапии, применение кортикостероидов для лечения рецидивов и назначение натализумаба при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии.

Источник: CADTH

<http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response/publication/3739>

Проведен **обзор клинических рекомендаций по использованию приборов, инструментов и вспомогательных технологий, способствующих обеспечению безопасности пожилых пациентов с деменцией при их блуждании по дому**. Исследователи отмечают недостаточное количество доказательных данных по указанной теме. Однако было выявлено, что замки с предохранителями, системы аварийной сигнализации, а также мобильные локационные устройства облегчают ведение пожилых пациентов с деменцией и обеспечивают их безопасность при блуждании.

Источник: CADTH

<http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/apr-2013/RC0444%20Tools%20for%20Dementia%20Final.pdf>

Опубликован **обзор клинических рекомендаций по скринингу на ЗППП**. По имеющимся данным, факторами риска обнаружения

ЗППП при скрининге являются сексуальная ориентация, ЗППП в анамнезе, беременность в анамнезе, употребление наркотиков или алкоголя, психосоциальные расстройства в анамнезе, распространенность ЗППП в популяции. Общие рекомендации таковы: проводить скрининг сексуально активных женщин в возрасте до 25 лет на наличие хламидий, а у взрослых бессимптомных пациентов, прошедших скрининг на одно ЗППП, организовать скрининг на другие возможные ЗППП. У бессимптомных пациентов, находящихся в группе риска, рекомендовано проводить: у мужчин – скрининг на гепатиты В, С и сифилис; у небеременных женщин – скрининг на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, гонорею и хламидиоз; у беременных женщин – скрининг на гепатит С, гонорею и хламидиоз, а на ранних сроках беременности также на ВИЧ, гепатит В и сифилис. Авторы отчета отмечают, что обоснованность данных рекомендаций значительно варьирует (от рекомендаций с сильной доказательной базой до экспертного мнения).

Источник: CADTH

<http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response/publication/3732>

Институт качества и эффективности в здравоохранении Германии (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG)

Установлена **добавленная терапевтическая ценность апибаксана при МА**. У пациентов старше 65 лет с МА, которые наряду с апибаксаном получали антагонисты витамина К, отмечены более низкая частота возникновения инсульта и массивных кровотечений, а также меньшая смертность в сравнении с результатами терапии варфарином. В группе пациентов моложе 65 лет таких преимуществ не выявлено. У пациентов, которые получали апибаксан без до-

бавления антагонистов витамина К, частота возникновения инсульта и эмболии была ниже, чем у пациентов, получавших аспирин.

Источник: IQWiG

https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/apixaban_in_atrial_fibrillation_indications_of_considerable_added_benefit.3361.html

Установлена **добавленная терапевтическая ценность абиратерона у пациентов с метастатическим раком простаты со слабовыраженной симптоматикой либо при ее отсутствии, которым еще не показана химиотерапия**. У таких пациентов абиратерон эффективнее в сравнении с наблюдением без лечения по критериям общей выживаемости и времени до появления болевых симптомов, несмотря на большую частоту НЯ.

Источник: IQWiG

https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/abiraterone_hint_of_considerable_added_benefit.3578.html

Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration)

Опубликован **Кокрановский систематический обзор, посвященный оценке монотерапии сульфонилмочевинной у пациентов с СД типа 2**. В выводах отмечен недостаток надежных доказательных данных для рекомендации сульфонилмочевины в качестве монотерапии у пациентов с СД типа 2. Требуется проведение масштабных РКИ (длительных, с большой выборкой пациентов), результаты которых были бы сфокусированы на таких клинически значимых критериях, как смертность, диабетические осложнения, НЯ, а также качество жизни, связанное со здоровьем. Из-за отсутствия таких данных, по утверждению авторов отчета, выявить экономическую целесообразность применения мо-

нотерапии сульфонилмочевинной на сегодняшний день не представляется возможным.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009008.pub2/abstract>)

Еще один **Кокрановский систематический обзор** посвящен оценке **эффективности скрининг на мерцательную аритмию – систематического (плановое выполнение ЭКГ) и оппортунистического, т.е. внепланового** (измерение пульса в рамках консультативного приема врачом общей практики с последующим проведением ЭКГ при обнаружении аритмии) – в сравнении с текущей практикой выявления

случаев мерцательной аритмии на основании клинической картины. Приведенные данные свидетельствуют о том, что и систематический, и внеплановый скрининг превосходят текущую практику по критерию частоты выявления новых случаев мерцательной аритмии, однако следует учитывать более высокую стоимость проведения систематического скрининга. Также авторы обзора отмечают, что эти данные были получены в популяции пациентов старше 65 лет и интерпретировать их по отношению к другим популяциям пациентов следует с осторожностью.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009586.pub2/abstract>)

Один из новых **Кокрановских систематических обзоров** посвящен изучению эффективности **альгинатных повязок при трофических язвах нижних конечностей, обусловленных варикозным расширением вен**. По результатам данного обзора различий между альгинатными, гидроколлоидными и простыми повязками по критериям частоты заживления язв и частоты возникновения НЯ выявлено не было. Однако авторы отмечают низкое методологическое качество РКИ, на основании которых сделаны данные выводы.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010182.pub2/abstract>)

Клинико-экономический анализ применения ингибиторов протеазы в составе первой линии ВААРТ у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией

С.В. Горяйнов¹, М.В. Авксентьева^{1,3}

¹ Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

Цель исследования. Провести сравнительный клинико-экономический анализ применения у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией следующих трех препаратов, назначаемых в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) в составе первой линии высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ): атазанавира, бустированного ритонавиrom (ATV/r), по сравнению с лопинавиром, бустированным ритонавиром (LPV/r), и с дарунавиром, бустированным ритонавиром (DRV/r).

Материалы и методы. Для сравнения ATV/r и LPV/r был проведен анализ «затраты – эффективность» с расчетом показателя приращения эффективности затрат (инкрементного отношения «затраты – эффективность» [ICER]). Оценка сравнительной клинической эффективности, позволившая применить анализ «затраты – эффективность», осуществлялась на основании результатов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) CASTLE.

Для сравнения ATV/r и DRV/r проводился анализ минимизации затрат с расчетом показателя минимизации затрат (CMD), при этом также были рассчитаны упущенные возможности в виде дополнительного количества пациентов, которых можно было бы пролечить на экономленные средства при назначении ATV/r вместо DRV/r. Сравнение клинической эффективности и безопасности ATV/r и DRV/r было выполнено нами методом непрямого сравнения с использованием результатов РКИ CASTLE и ARTEMIS.

Показателем клинической эффективности служила вероятность наступления вирусологического ответа через 96 недель лечения, показателем клинической безопасности – риск диареи, связанной с назначением препаратов. Учитывались только прямые медицинские затраты на используемые препараты. В анализ «затраты – эффективность» были дополнительно включены затраты на лечение диареи, при этом расчеты производились на когорту из 100 пациентов за период лечения 96 недель.

Результаты. Назначение ATV/r в комбинации с НИОТ, по сравнению с LPV/r, повышало вероятность наступления вирусологического ответа через 96 недель лечения: отношение вероятностей (ОВ) = 1,090 (95 % ДИ 1,002; 1,186), $p < 0,05$ – и сопровождалось меньшим риском диареи: относительный риск (ОР) = 0,202 (95 % ДИ 0,107; 0,381), $p < 0,0001$. ATV/r не отличался от DRV/r по вероятности наступления вирусологического ответа через 96 недель лечения: ОВ = 0,981 (95 % ДИ 0,869; 1,107), $p = 0,77$, – и риску развития диареи на фоне лечения: ОР = 0,543 (95 % ДИ 0,227; 1,296), $p = 0,17$. ICER при сравнении ATV/r и LPV/r составил 174 733,87 руб. на одного дополнительного пациента с вирусологическим ответом. CMD при сравнении ATV/r и DRV/r составил 235 871,42 руб., что позволяет дополнительно пролечить 59 пациентов при назначении ATV/r вместо DRV/r 100 пациентам.

Заключение. С клинико-экономической точки зрения ATV/r по сравнению с LPV/r и DRV/r является более предпочтительным при назначении в комбинации с НИОТ в составе первой линии ВААРТ, так как обладает, во-первых, большей эффективностью и лучшей переносимостью при умеренных дополнительных затратах, а, во-вторых, меньшей стоимостью при сопоставимых эффективности и переносимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ, ингибиторы протеазы, НИОТ, ВААРТ, не прямое сравнение.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Имея по меркам клинической медицины относительно непродолжительную историю, берущую начало с первой половины 80-х гг. XX века, проблема инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) тем не менее очень быстро приобрела мировое значение [1]. Это обусловлено несколькими факторами. Во-первых, чрезвычайно широк спектр серьезных клинических проявлений ВИЧ-инфекции, которая, в конечном счете, может приводить к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), сопровождающегося высо-

кой летальностью. Во-вторых, ВИЧ характеризуется высокой контагиозностью, что отчасти связано с его парентеральным механизмом передачи, имеющим огромное значение в условиях современного мира и современной медицины особенно. В-третьих, значительные трудности представляет разработка препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, в частности из-за проблемы развития резистентности. Несмотря на серьезные достижения в области понимания патогенеза и лечения ВИЧ-инфекции, а также на создание международных организаций и программ, нацеленных на профилактику этого заболевания, его актуальность

не становится меньше, а заболеваемость продолжает расти. Так, согласно данным отчета глобальной программы UNAIDS, распространенность ВИЧ-инфекции в мире выросла с 28,6 млн в 2001 г. до 33,3 млн человек в 2009 г. [2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2011 г. в мире насчитывалось уже 34,2 млн пациентов с ВИЧ-инфекцией [3]. Отчасти рост числа ВИЧ-инфицированных связан с появлением эффективного лечения, позволившего снизить смертность от СПИДа и удерживать ее на одном уровне – 1,8 млн человек в год за период с 2001 по 2009 гг. Тем не менее заболеваемость ВИЧ-инфекцией за этот же период увеличилась с 2,6 млн до 3,1 млн человек в год.

Аналогичные тенденции отмечаются и в Российской Федерации. За период с 2008 по 2011 гг. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РФ выросла с 38,5 до 43,6 на 100 тыс. человек [4]. За первые 6 месяцев 2012 г. был зарегистрирован 32 561 случай впервые диагностированной ВИЧ-инфекции. Общее число зарегистрированных пациентов с ВИЧ-инфекцией также выросло с 502 120 чел. в 2008 г. до 682 726 человек в первом полугодии 2012 г. Помимо общих с другими странами характеристик, эпидемиология ВИЧ-инфекции в РФ имеет некоторые особенности. Так, число заболевших мужчин и женщин в мире примерно одинаково (на долю женщин приходится около 50 %), тогда как в РФ большая часть пациентов с ВИЧ-инфекцией – мужчины (64,2 %) [5], и лишь в последние годы отмечено увеличение доли заболевших женщин до 41–43 %. Также большинство случаев ВИЧ-инфицирования в РФ связано с использованием инъекционных наркотиков, тогда как, например, в странах Северной и Латинской Америки, Западной Европы подавляющее большинство случаев заболевания связано с гомосексуальными отношениями между мужчинами [5]. Другая отличительная черта ВИЧ-инфекции в РФ – продолжающийся резко выраженный рост смертности, вызванной СПИДом. Так, в 2008 г. всего было зарегистрировано 5402 случая смерти из-за СПИДа, а в 2010 г. этот показатель составил уже 11 605 случаев – более чем двукратный рост за 2 года. В 2011 г. всего в РФ было зарегистрировано 14 576 случаев смерти среди больных СПИДом, и такое же количество – только за первое полугодие 2012 г. (14 595 случаев) [4]. Таким образом, очевидно ухудшение эпидемиологической ситуации с ВИЧ-инфекцией в РФ: свидетельства тому – сохраняющийся рост заболеваемости и катастрофический рост числа смертей, вызванных СПИДом.

Достижения в понимании патогенеза ВИЧ-инфекции сделали возможным создание лекарственных препаратов для лечения этого заболевания. В свою очередь, это привело к разработке высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), заключающейся

в назначении такой комбинации как минимум из трех препаратов, которая позволяет добиться эффективного подавления репликации ВИЧ (хотя и не элиминирует его полностью) и снижает вероятность развития резистентности. Появление и внедрение ВААРТ в клиническую практику привело к кардинальному изменению прогноза при ВИЧ-инфекции, а именно – к выраженному снижению связанных с ней заболеваний и летальности [6]. Назначение ВААРТ является главным условием профилактики СПИДа. В качестве третьих агентов в составе схем ВААРТ широкое распространение получили ингибиторы протеазы (ИП), бустированные ритоновиром (г) [7, 8, 9]. В настоящее время в РФ доступны три ИП, которые рекомендуется применять в составе ВААРТ: атазанавир (ATV), дарунавир (DRV) и лопинавир (LPV). Еще один ИП – саквинавир (SQV) – применяется крайне редко. Согласно современным тенденциям в медицине, выбор конкретного препарата из группы ИП определяется как его клиническими, так и экономическими преимуществами, что диктует необходимость проведения клинико-экономического исследования для обоснования оптимальной схемы терапии. До настоящего времени в РФ не проводилось клинико-экономического анализа применения ИП в комбинации с НИОТ в составе ВААРТ, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Гипотеза исследования. В рамках настоящего исследования были сформулированы две гипотезы, определившие его цель:

1. Назначение ATV/г в комбинации с НИОТ в качестве первой линии ВААРТ является более предпочтительным, чем назначение LPV/г, из-за большей вероятности эффективного подавления репликации ВИЧ при умеренном увеличении связанных с этим затрат.

2. Назначение ATV/г в комбинации с НИОТ в качестве первой линии ВААРТ является более предпочтительным, чем назначение DRV/г, поскольку требует меньших суммарных затрат при сопоставимой эффективности обоих препаратов.

Цель исследования. Провести клинико-экономический анализ применения ATV/г в сравнении с LPV/г и DRV/г в условиях комбинации с НИОТ в первой линии ВААРТ у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и последовательно выполнены следующие задачи:

1. Оценка клинической эффективности ATV/г по сравнению с LPV/г и DRV/г, назначаемых в комбинации с НИОТ в первой линии ВААРТ, на основании результатов клинических испытаний.

2. Определение структуры и размеров затрат, связанных с назначением препаратов.

3. Проведение клинико-экономического анализа ATV/г в сравнении с LPV/г и ATV/г в сравнении с

DRV/г, исходя из результатов оценки сравнительной клинической эффективности препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка клинической эффективности. Для сравнения клинической эффективности рассматриваемых в настоящем исследовании препаратов использовались только результаты опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), так как именно РКИ являются «золотым стандартом» для изучения эффективности лекарственных препаратов.

Сравнение клинической эффективности ATV/г и LPV/г осуществлялось на основании результатов открытого РКИ CASTLE, проведенного J.M. Molina и др. среди взрослых пациентов, ранее не получавших ВААРТ [10].

На момент проведения исследования не было найдено опубликованных результатов РКИ, в которых проводилось бы сравнение ATV/г и DRV/г. По этой причине была применена методика непрямого сравнения режимов ВААРТ, использующая результаты отдельных РКИ, в которых сравнивались интересующие нас виды лечения с одним общим для них контролем (рис. 1) [11].

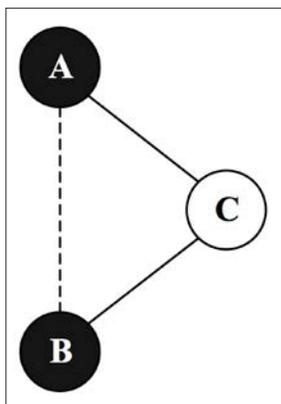


Рис. 1. Непрямое сравнение. Закрашенные круги обозначают препараты, которые требуется сравнить, прозрачный – общий контроль. Сплошные линии обозначают прямые сравнительные РКИ, прерывистая – не прямое сравнение.

Для непрямого сравнения ATV/г и DRV/г использовались результаты упомянутого выше РКИ CASTLE, в котором оценивалась клиническая эффективность ATV/г, и результаты РКИ ARTEMIS, выполненного Mills и др. и изучавшего клиническую эффективность DRV/г [10, 12]. В обоих РКИ каждый из препаратов сравнивался с LPV/г, который использовался в качестве общего контроля. Непосредственно для непрямого сравнения был применен метод, предложенный H.C. Vucher и др. [13]. Тестирование гипотезы при непрямом сравнении проводилось с помощью z-теста [14].

Во всех РКИ изучаемые препараты назначались в комбинации с тенофовиrom и эмтрицитабином (TDF/FTC), и все включенные в исследования пациенты ранее не получали ВААРТ.

Показатели клинической эффективности. Показателем клинической эффективности, по которому

проводилось сравнение препаратов, являлась вероятность вирусологического ответа через 96 недель лечения. На данном этапе развития медицины полная элиминация ВИЧ не представляется возможной, однако длительная, пожизненная антиретровирусная терапия позволяет контролировать заболевание. Об этом свидетельствуют данные, полученные в когортных исследованиях, – ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов сегодня не отличается от таковой в общей популяции [15]. Учитывая это, мы выбрали данные, полученные на 96-й неделе исследований, как наиболее полно оценивающие длительное применение антиретровирусной терапии. Критерием наличия вирусологического ответа служил уровень вирусной РНК < 50 копий/мл. Также проводилось сравнение препаратов по безопасности их применения, в качестве показателя которой использовался риск диареи, связанной с назначением ИП. Выбор этого показателя обусловлен тем, что диарея является наиболее частым и клинически значимым нежелательным явлением, сопровождающим назначение ИП и приводящим к дополнительным затратам, которые учитываются в фармакоэкономическом анализе. Другие нежелательные реакции, описанные в литературе [10, 11, 12], либо не требовали дополнительных расходов, либо имели одинаковую вероятность развития у пациентов, получающих разные препараты, и, таким образом, не приводили к различиям в структуре затрат в этих группах.

Клико-экономический анализ. Для сравнения ATV/г и LPV/г использовался анализ «затраты – эффективность», в котором было рассчитано инкрементное отношение «затраты – эффективность» (ICER)¹. Расчет ICER проводился по формуле:

$$ICER = (C_1 - C_2) / (E_1 - E_2),$$

где C_1 – затраты на лечение всех пациентов с применением ATV/г, C_2 – затраты на лечение всех пациентов с использованием LPV/г, E_1 – количество пациентов с вирусологическим ответом на фоне лечения ATV/г, E_2 – количество пациентов с вирусологическим ответом на фоне лечения LPV/г. Расчеты производились на когорту из 100 пациентов. Дополнительно были проведены три анализа чувствительности: в первом допускалось изолированное увеличение цены на одну упаковку ATV на 15 %, во втором – изолированное снижение цены на одну упаковку LPV/г на 15 %, в третьем – одновременное увеличение цены на упаковку ATV на 15 % и снижение цены на упаковку LPV/г на 15 %.

Для сравнения ATV/г и DRV/г использовался анализ минимизации затрат с расчетом показателя минимизации затрат (CMD¹). CMD рассчитывался по формуле:

¹ CMD – размер денежных средств, который можно сэкономить, применяя более дешевую схему вместо более дорогой, при условии их сопоставимой эффективности и безопасности.

$$CMD = C_1 - C_2,$$

где C_1 – затраты на применение DRV/г у одного пациента, C_2 – затраты на применение ATV/г у одного пациента. Дополнительно был рассчитан показатель упущенных возможностей и проведен анализ чувствительности с расчетом точки безубыточности для ATV, т.е. цены упаковки, при которой данный препарат теряет свое экономическое преимущество. Упущенные возможности были рассчитаны как дополнительное количество пациентов, которое можно пролечить препаратом ATV/г на деньги, сэкономленные при назначении его вместо DRV/г.

$$\text{Формула расчета: } N = CMD \times 100 / C,$$

где N – дополнительное количество пациентов, CMD – показатель минимизации затрат, 100 – размер когорты пациентов, на которую производился расчет, C – затраты на лечение одного пациента препаратом ATV/г.

Для обоих анализов длительность лечения составляла 96 недель, что соответствовало длительности применения препаратов в использованных нами РКИ.

Расчет затрат и источники информации о ценах. В настоящем исследовании учитывались только прямые медицинские затраты, связанные с назначением того или иного препарата. Структура затрат в анализе «затраты – эффективность» включала суммарные затраты на назначение ATV/г или LPV/г в составе ВААРТ 100 пациентам и затраты на лечение диареи, вызванной каждым из препаратов. Суммарные затраты на препарат рассчитывались исходя из количества упаковок, необходимого на период лечения, и стоимости одной упаковки. Как уже упоминалось, ИП назначают только в составе ВААРТ. В частности, во всех РКИ, использованных нами, ATV/г, LPV/г и DRV/г назначались вместе с комбинированным препаратом из двух НИОТ – TDF/FTC. В настоящее время препарат TDF/FTC недоступен в России². По этой причине мы рассчитывали затраты на альтернативный комбинированный препарат абакавир + ламивудин (ABC/3TC), применяемый по аналогичным показаниям. При расчетах учитывались только те режимы дозирования препаратов, которые указаны в инструкции к ним и применялись в использованных в настоящей работе РКИ:

- ATV – 300 мг, 1 р./сут.;
- LPV/г – 400/100 мг, 2 р./сут.;
- DRV – 800 мг, 1 р./сут.;
- г – 100 мг, 1 р./сут.;
- ABC/3TC – 600/300 мг, 1 р./сут.

В отличие от LPV/г, являющегося комбинированным препаратом, в случае ATV/г атазанавир и ритонавир являются отдельными препаратами. То же относится и к DRV/г – комбинированной формы дарунавира и

ритонавира в настоящее время нет. По этой причине в структуре затрат на назначение ATV/г и DRV/г ритонавир фигурирует в виде отдельного препарата.

Затраты на лечение ИП-индуцированной диареи включали стоимость внепланового посещения врача из-за появления данного побочного эффекта и стоимость назначаемых в этой ситуации лекарственных препаратов. Было сделано допущение, что потребуются один внеплановый визит к врачу из-за диареи для назначения терапии, тогда как контроль ее эффективности будет осуществляться при последующих плановых визитах. Согласно имеющимся рекомендациям, для лечения ИП-индуцированной диареи назначаются лоперамид, кальций, панкреатические ферменты, псиллиум и овсяные отруби [16, 17]. Затраты на лечение диареи, вызванной ИП, рассчитывались исходя из допущения, что ее продолжительность составляет 52 дня, или 7,4 недели, что соответствует медиане времени до разрешения этого побочного эффекта по результатам метаанализа РКИ LPV/г [18]. Также было сделано допущение, что в течение дня у пациента возникает три эпизода диареи. Эта величина отражает среднее значение, упоминаемое в литературе, и превышает минимальную частоту стула в день, соответствующую критериям диареи [16]. Учитывались следующие режимы дозирования препаратов для лечения диареи, вызванной ИП [17]:

- Лоперамид – 4 мг однократно и по 2 мг после каждого эпизода диареи;
- кальций – 500 мг 2 р./сут.;
- панкреатические ферменты (панкреатин) – 2 таб. во время еды;
- псиллиум – 1 таб. в сут.

Применение овсяных отрубей в настоящем исследовании не рассматривалось.

В структуре анализа минимизации затрат учитывалась только суммарная стоимость применения ATV/г либо DRV/г, поскольку результаты оценки клинической эффективности и безопасности позволяют предполагать отсутствие между ними клинически значимых различий (см. ниже).

ATV, LPV/г, DRV и г в настоящее время включены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), который и был использован в качестве источника цен на них [19]. Стоимость одной упаковки препарата была рассчитана, согласно рекомендациям, приведенным в списке ЖНВЛП, по следующей формуле:

$$P = H \times A \times 1,1,$$

где H – предельная отпускная цена производителя, зарегистрированная в списке ЖНВЛП, A – предельная оптовая надбавка, зарегистрированная в списке ЖНВЛП, 1,1 – НДС в размере 10 %. За исключением ритонавира, принимались во внимание только оригинальные препараты. Результаты расчетов цены состава

² Препарат был зарегистрирован в РФ недавно и еще не поступил в продажу.

вили: ATV – 7164,31 руб., LPV/r – 8842,85 руб., DRV – 17 419,59 руб., r – 6256,90 руб., ABC/3TC – 7905,81 руб.

Цена одного внепланового визита к врачу в связи с диареей была определена согласно программе Государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи по методике, приведенной в информационном письме Минздравсоцразвития РФ:

$$218,10 \times 1,2806 = 279,30 \text{ (руб.)},$$

где 218,10 – базовая стоимость амбулаторного визита к врачу, 1,2806 – поправочный коэффициент для инфекционного профиля отделения [20].

Стоимость лекарственных препаратов для лечения диареи определялась на основе розничных цен. Источником цены на лоперамид служила предельная розничная цена на препарат с НДС, зарегистрированная в перечне ЖНВЛП. В настоящее время зарегистрировано несколько торговых наименований лоперамида в стандартной для этого препарата форме выпуска – таблетки по 2 мг, 10 шт. в упаковке; поэтому была рассчитана средняя цена для них, составившая 47,14 руб. Схожим образом, в списке ЖНВЛП зарегистрировано несколько торговых наименований панкреатина в различных формах выпуска. Поскольку в использованной литературе не указывалась конкретная дозировка панкреатина, нами была рассчитана средняя цена для всех дозировок препаратов в его наиболее распространенной форме – 20 таблеток в упаковке; их средняя цена составила 243,25 руб. Для препаратов кальция и псиллиума была использована розничная цена, поскольку в настоящее время они не включены в перечень ЖНВЛП³. Для кальция использована розничная цена на единственный препарат, выпускаемый в дозировке 500 мг по 20 таблеток в упаковке, – 390,70 руб. Также в настоящее время в розничной продаже имеется только один препарат псиллиума, выпускаемый в форме таблеток по 610 мг, 200 шт. в упаковке, цена одной упаковки – 960 руб.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая эффективность. По данным РКИ CASTLE, через 96 недель лечения у пациентов, получавших ATV/r + TDF/FTC, отмечается статистически значимое повышение вероятности вирусологического ответа по сравнению с группой пациентов, получавших LPV/r + TDF/FTC: 74 и 68 %, соответственно, $p < 0,05$, отношение вероятностей (ОВ) = 1,090 (95 % ДИ 1,002; 1,186) [рис. 2]. Также за период 96 недель в группе первого препарата отмечен меньший риск диареи на фоне лечения: 2 и 12 %, соответственно, $p < 0,0001$, ОВ = 0,202 (95 % ДИ 0,107; 0,381) [рис. 3].

При непрямом сравнении не получено статистически значимой разницы между комбинациями



Рис. 2. Сравнение препаратов по вероятности наступления вирусологического ответа (показаны отношение вероятностей и 95 % доверительный интервал).

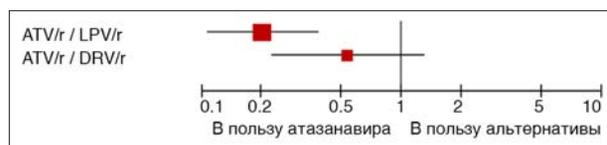


Рис. 3. Сравнение препаратов по риску ИП-индуцированной диареи (показаны отношение рисков и 95 % доверительный интервал).

ATV/r + TDF/FTC и DRV/r + TDF/FTC по вероятности наступления вирусологического ответа через 96 недель лечения: ОВ = 0,981 (95 % ДИ 0,869; 1,107), $p = 0,77$. Также не отмечено статистически значимых различий между этими схемами лечения по риску развития диареи, вызванной применением ИП: ОВ = 0,543 (95 % ДИ 0,227; 1,296), $p = 0,17$.

Анализ «затраты – эффективность» ATV/r по сравнению с LPV/r. По данным проведенной оценки клинической эффективности (см. выше) количество пациентов с вирусологическим ответом через 96 недель лечения составило 74 человека из 100 в случае применения ATV/r против 68 из 100 в случае использования LPV/r. Количество пациентов с ИП-индуцированной диареей тоже было меньше в первом случае и составило 2 и 12 человек из 100, соответственно.

Стоимость препаратов, входящих в ВААПТ, приведена в табл. 1.

Общая стоимость назначаемого ИП была максимальной в случае использования DRV/r (сравнение его с ATV/r проводилось далее методом минимизации затрат) и минимальной в случае LPV/r. Общие затраты на ВААПТ с применением ATV/r (в расчете на 100 пациентов) были несколько выше, чем при использовании LPV/r: 39 686 090,96 и 38 637 687,76 руб., соответственно. По сравнению с ИП, общие затраты на

Таблица 1. Затраты на назначаемые препараты в расчете на 100 пациентов

Препарат	Форма выпуска	Суммарные затраты на 100 человек, руб.
ATV/r	150 мг / 100 мг	21 483 433,00*
LPV/r	200 + 50 мг	20 338 555,00
DRV/r	400 мг / 100 мг	45 070 574,70*
ABC/3TC	600 мг / 300 мг	18 183 363,00

* Стоимость ритонавира включена в суммарные затраты

³ По данным интернет-сайта www.medlux.ru. Доступ 26.09.2012.

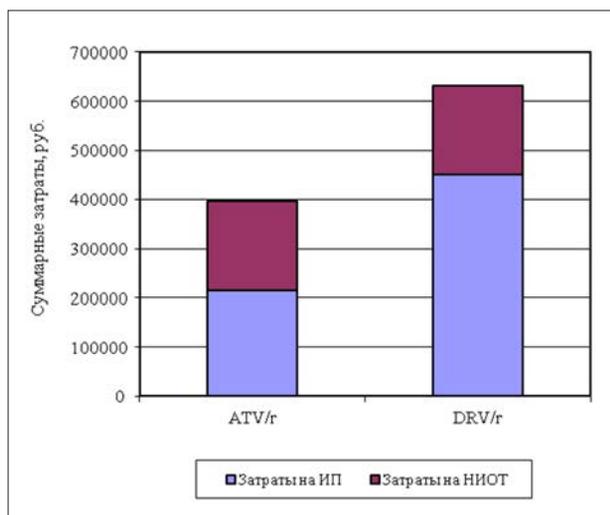


Рис. 4. Суммарные затраты на назначение ATV/r и DRV/r одному пациенту.

назначение НИОТ в составе ВААПТ были меньше, но все же составляли почти половину в структуре суммарных затрат. На лечение ИП-индуцированной диареи приходилась наименьшая часть общих затрат, тем не менее в случае ATV/r она была заметно ниже, чем в случае LPV/r: 19 294,96 и 115 769,76 руб., соответственно.

ICER при сравнении ATV/r и DRV/r составил 174 733,87 руб. на одного дополнительного пациента с вирусологическим ответом.

Результаты расчетов ICER чувствительны к вариациям цены на препараты. Так, при увеличении цены на упаковку ATV на 15 % от исходной этот показатель возрастает до 586 681,69 руб., а в случае снижения цены на упаковку LPV/r на 15 % от исходной – до 683 197,74 руб. При одновременном и разнонаправленном 15-процентном изменении цен на эти препараты ICER увеличивается еще значительно – до 1 095 145,57 руб.

Анализ минимизации затрат на ATV/r по сравнению с затратами на DRV/r. Суммарные затраты на назначение ATV/r в составе ВААПТ одному пациенту были меньше, чем при назначении DRV/r: 396 667,96 и 632 539,38 руб., соответственно (рис. 4).

При сравнении ATV/r и DRV/r показатель минимизации затрат (CMD) равнялся 235 871,42 руб. на одного пациента за 96 недель лечения. Таким образом, при одинаковых затратах можно назначить комбинацию ATV/r 159 пациентам или DRV/r – 100 пациентам. По данным анализа чувствительности точка безубыточности для ATV (цена упаковки, при которой он перестает быть экономически выгодным) составила 17 419,50 руб., т.е. 243 % от исходной цены. Поскольку такое повышение стоимости препарата представляется малореальным, можно считать, что результаты расчетов устойчивы к вариациям цены на ATV.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании был проведен клинко-экономический анализ применения ATV/r в комбинации с НИОТ в составе ВААПТ по сравнению с двумя альтернативами в виде LPV/r и DRV/r. Существующие данные о клинической эффективности дают основания считать, что ATV/r превосходит LPV/r по вероятности достижения вирусологического ответа через 96 недель лечения и сопоставим в этом отношении с DRV/r. В имеющихся РКИ сравнение препаратов по риску диареи не являлось основной целью, и использованные исследования не обладали достаточной для этого статистической мощностью, следовательно, возможна случайная ошибка в полученных результатах. Однако степень и выраженная статистическая значимость различий между ATV/r и LPV/r свидетельствуют о том, что данная разница между препаратами действительно существует. Что касается сравнения ATV/r и DRV/r, то по результатам непрямого сравнения не было получено статистически значимых различий по риску диареи между этими препаратами, однако точечная оценка различий (снижение риска на 46 % в случае ATV/r) позволяет предполагать, что ATV/r обладает преимуществом в этом отношении, а отсутствие статистически значимых различий связано, в первую очередь, с упомянутой выше недостаточностью данных, касающихся риска диареи, в использованных РКИ. Тем не менее возможные различия в абсолютном размере эффекта могут быть небольшими.

Таким образом, по данным РКИ и непрямого сравнения изученные схемы терапии различались только по двум критериям безопасности (диарея и желтуха). При этом важно, что диарея требует лечения и дополнительных затрат (внепланового визита к врачу) [15, 16]. По данным РКИ CASTLE, желтуха несколько чаще наблюдалась в группе ATV/r – 4 %, тогда как в группе LPV/r – 0 % (в РКИ ARTEMIS этой информации не приведено). Однако, несмотря на имеющиеся основания предполагать различия между этими режимами ВААПТ по риску желтухи, реальное клиническое значение этих различий невелико, поскольку данный побочный эффект является транзиторным, не представляет угрозы для жизни и не требует назначения дополнительного лечения и, соответственно, дополнительных затрат.

В ходе анализа «затраты – эффективность» для ATV/r был получен умеренный по размерам ICER на одного дополнительного пациента с вирусологическим ответом через 96 недель лечения (174 733,87 рублей). Несмотря на отсутствие формальных критериев оценки размера ICER в РФ, в данном случае его можно считать приемлемым с учетом того, что ATV/r, по сравнению с LPV/r, обладает дополнительным пре-

имуществом в виде более благоприятного профиля переносимости со стороны ЖКТ.

Проведенный анализ минимизации затрат показал, что замена DRV/r в составе ВААРТ на ATV/r (более дешевый препарат) позволяет сэкономить 235 871 руб. в расчете на одного пациента. В случае назначения ATV/r 100 пациентам с ВИЧ-инфекцией вместо DRV/r сэкономленные средства позволяют дополнительно пролечить 59 пациентов. При этом, как указывалось ранее, есть основания полагать, что ATV/r реже вызывает диарею, нежели DRV/r, хотя клиническое значение этих различий может быть незначительным.

Данное исследование имеет несколько ограничений. Прежде всего, представленные оценки сравнительной эффективности и безопасности препаратов отражают результаты, наблюдаемые только через 96 недель лечения, и применимы только к взрослым пациентам, получающим первую линии ВААРТ. Кроме того, в настоящем исследовании не рассматривались нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ). Эта группа препаратов, альтернативная ИП, тоже рекомендуется к применению в описанных условиях, и ее представителем является, в частности, эфавиренз. В связи с этим результаты проведенного исследования применимы только к сравнению ИП между собой. По упомянутым ранее причинам в структуре затрат вместо TDF/FTC учитывался ABC/3TC, следовательно, представленные нами суммарные затраты могут отличаться от таковых в случае применения TDF/FTC. Тем не менее само по себе данное обстоятельство не будет влиять на интерпретацию результатов, поскольку в использованных РКИ не имелось каких-либо различий в назначении НИОТ.

Также необходимо отметить, что результаты анализа «затраты – эффективность» применимы лишь в ситуациях, при которых стоимости упаковок ATV и LPV/r примерно равны тем, что были использованы в настоящем исследовании. Анализ чувствительности показал, что даже при относительно умеренном изменении цены на один из препаратов происходит значительное увеличение ICER.

ВЫВОДЫ

ATV/r по сравнению с LPV/r является более предпочтительным для применения в комбинации с НИОТ в составе первой линии ВААРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так как обладает большей эффективностью и лучшей переносимостью со стороны ЖКТ при умеренном размере дополнительных затрат.

ATV/r по сравнению с DRV/r является более предпочтительным для применения в комбинации с НИОТ в составе первой линии ВААРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так как при сопоставимых эффективности и переносимости требует меньших суммарных затрат.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Бристол-Майерс Сквибб»

ЛИТЕРАТУРА

1. Barre-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F., et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868–871.
2. UNAIDS [электронный ресурс]. URL: http://www.unaids.org/documents/20101123_AIDS_scorecards_em.pdf (доступ 20.09.2012).
3. Всемирная организация здравоохранения [электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/hiv/data/en/> (доступ 20.09.2012).
4. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом [электронный ресурс]. URL: <http://www.hivrussia.ru/stat/> (доступ 20.09.2012).
5. Kilmarx P.H. Global epidemiology of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Jul; 4 (4): 240–246.
6. Crum N.F., Riffenburgh R.H., Wegner S., et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Feb 1; 41 (2): 194–200.
7. Thompson M.A., Aberg J.A., Hoy J.F., et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012 Jul 25; 308 (4): 387–402.
8. European AIDS Clinical Society [электронный ресурс]. URL: <http://www.europeanaidscsociety.org/images/stories/EACSPdf/EACSGuidelines-v6.0-English.pdf> (доступ 26.09.2012).
9. Покровский О.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012; № 6: 48.
10. Molina J.M., Andrade-Villanueva J., Echevarria J., et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Mar; 53 (3): 323–332.
11. Glenny A.M., Altman D.G., Song F., et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005 Jul; 9 (26): 1–134.
12. Mills A.M., Nelson M., Jayaweera D., et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009 Aug 24; 23 (13): 1679–1688.
13. Bucher H.C., Guyatt H.G., Griffith L.E., et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun; 50 (6): 683–691.
14. Pocock S.J. The simplest statistical test: how to check for a difference between treatments. *BMJ*. 2006 May 27; 332 (7552): 1256–1258.
15. Van Sighem A.I., Gras L.A., et al. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS*. 2010 June 19; 24 (10): 1527–1535.
16. Sherman D.S., Fish D.N. Management of protease inhibitor-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun; 30 (6): 908–914.
17. Бартлетт Д., Галлати Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Москва, 2012.
18. Wegzyn C.M., Fredrick L.M., Stubbs R.O., et al. Diarrhea associated with Lopinavir/Ritonavir-based therapy: Results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012 Jul-Aug; 11 (4): 252–259.
19. Государственный реестр лекарственных средств [электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (доступ 26.09.2012).
20. Приложение 3 к информационному письму Минздравсоцразвития России №20-2/10/1 – 8234 от 22 декабря 2011 г. [электронный ресурс]. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/med-ins/27> (доступ 26.09.2012).

Сведения об авторах:**Горайнов Сергей Вадимович**

научный сотрудник отдела доказательной медицины, биостатистики и математического моделирования Автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» (АНО НЦ ОТЗ)

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (903) 133-6572

E-mail: ocdp@inbox.ru

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (495) 545-0927

E-mail: avksent@yahoo.com

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**Clinical and Economic Analysis****Economic Analysis of Protease Inhibitors in Combination with NRTIs in Treatment-Naïve Adult Patients with HIV****S.V. Goryaynov, M.V Avxentyeva**

Objective. To conduct economic analysis of ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) in comparison with ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) and ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) in combination with nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) as HAART in treatment-naïve adult patients with HIV-infection.

Methods. Cost-effectiveness analysis with calculation of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was used for comparison of ATV/r and LPV/r. Cost-minimization analysis with calculation of cost minimization difference (CMD) was used for comparison of ATV/r with DRV/r. In cost-minimization analysis opportunity cost defined as additional number of patients who could be treated for moneysaved by administration of ATV/r instead of DRV/r was also calculated. Comparison of clinical efficacy and safety of ATV/r with LPV/r was based on the results of randomized controlled trial (RCT) CASTLE. Indirect comparison of clinical efficacy and safety of ATV/r with DRV/r was performed on the basis of results of RCTs CASTLE and ARTEMIS. Virological response after 96 weeks of treatment and protease inhibitors (PIs)-induced diarrhea were considered as clinical efficacy and safety outcomes, respectively. Only direct medical costs for HAART and diarrhea as side-effect of treatment were considered. All calculations were done for the hypothetical cohort of 100 patients treated for 96 weeks.

Results. Combination of ATV/r and NRTIs had statistically significant higher rate of virological response after 96 weeks of treatment than combination of LPV/r and NRTIs: risk ratio (RR) = 1,090 (95 % CI 1,002; 1,186), $p < 0,05$. Also there was statistically significant lower risk of PI-induced diarrhea for ATV/r + NRTIs: RR = 0,202 (95 % CI 0,107; 0,381), $p < 0,0001$. There were no statistically significant difference between combinations ATV/r + NRTIs and DRV/r + NRTIs neither in terms of rate of neither virological response nor PI-induced diarrhea: RR = 0,981 (95 % CI 0,869; 1,107), $p = 0,77$ and 0,543 (95 % CI 0,227; 1,296), $p = 0,17$, respectively. ICER for ATV/r vs. LPV/r was 174 733,87 rubles (RUB) per one additional patient with virological response. CMD for ATV/r vs. DRV/r was 235 871,42 RUB which resulted in opportunity cost of treating 59 patients.

Conclusions. ATV/r is more preferable than LPV/r and DRV/r for administration in combination with NRTIs as HAART in treatment-naïve adult patients with HIV infection. In former case ATV/r has higher efficacy and better safety with moderate increase in costs and in latter case ATV/r is cheaper with similar clinical efficacy and safety.

KEYWORDS: HIV, protease inhibitors, NRTI, HAART, pharmacoeconomic analysis, indirect comparison.

Клинико-экономическая оценка использования альтернативных вариантов повторного курса противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных вирусом генотипа 1

О.И. Ивахненко¹, В.В. Омеляновский¹, Г.Р. Хачатрян², О.Ю. Реброва³, И.Г. Никитин³

¹ Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

² Автономная некоммерческая организация «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

В статье представлен анализ экономической целесообразности использования альтернативных стратегий ведения пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), инфицированных вирусом генотипа 1 и не ответивших на предшествующее лечение. Клинико-экономическая оценка проводилась с применением методов математического моделирования. Основная концепция модели заключалась в прогнозировании и сравнении частоты неблагоприятных исходов ХГС в гипотетической когорте пациентов в зависимости от выбранной стратегии лечения: 1) без лечения; 2) применение двухкомпонентной терапии; 3) применение трехкомпонентной терапии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение повторного курса противовирусной терапии в популяции пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, не ответивших на предыдущее лечение, экономически оправданно. Как с клинической, так и с экономической точек зрения оптимальным вариантом является использование трехкомпонентной терапии – комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина в сочетании с боцепревиrom – в сравнении с использованием только пегилированных интерферонов и рибавирина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический гепатит С, метод «затраты – эффективность», математическое моделирование, повторный курс противовирусного лечения, боцепревиrom.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, в РФ в течение последних 10 лет сохраняется устойчивая тенденция к росту заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС) – с 22,2 % в 2000 г. до 40,2 % в 2010 г. (увеличение в 1,8 раза) [1]. В структуре первичной заболеваемости хроническими вирусными гепатитами преобладает ХГС (более 73 %) [2]. Актуальность и значимость проблемы определяется не только распространенностью ХГС в популяции, но и увеличением риска формирования отдаленных неблагоприятных последствий в исходе заболевания – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что обуславливает финансовое бремя, связанное с оказанием медицинской помощи в долгосрочной перспективе. Даже при неполном охвате нуждающихся в противовирусном лечении в 2008 г. затраты системы здравоохранения РФ на оказание медицинской помощи пациентам с гепатитом С, по оценочным данным, достигли 6,18 млрд руб. [3, 4], а экономическое бремя ГЦК составило для государства в том же году 2,6 млрд руб. [5].

Этиологическая направленность и достижение максимальной эффективности противовирусной терапии (ПВТ) – основная цель стратегии и тактики лечения пациентов с ХГС. Несомненна необходимость ПВТ в предотвращении формирования у пациентов цирротической стадии ХГС, декомпенсации цирроза печени и трансформации его в ГЦК. Однако, несмотря на достижения последних лет, существует категория «трудных» пациентов (ХГС, вызванный вирусом генотипа 1, высокая вирусная нагрузка), у которых проведение одного курса терапии является недостаточным и требуется повторное лечение. Более глубокое понимание молекулярных вирусологических аспектов и патогенеза заболевания существенно улучшили результаты повторных курсов ПВТ в первую очередь благодаря использованию новых подходов к лечению: применение комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина в сочетании с ингибиторами протеазы (трехкомпонентная терапия).

Как и для большинства заболеваний, внедрение инновационных подходов к ПВТ является ресурсозатрат-

ным. В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения возникает необходимость в оптимизации лечения пациентов с ХГС не только с клинической, но и с экономической точки зрения. В связи с этим **целью** настоящего исследования являлся анализ клинико-экономической целесообразности использования трехкомпонентной ПВТ при проведении повторного курса терапии у пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1 и не ответивших на предшествующее лечение.

Для достижения цели исследования были решены следующие **задачи**:

1. Разработана математическая модель для оценки кумулятивного числа неблагоприятных событий в исходе ХГС в долгосрочной перспективе в зависимости от выбранной стратегии ведения пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1 и не ответивших на предшествующее лечение, в зависимости от вида повторного курса ПВТ.

2. Рассчитаны затраты на оказание медицинской помощи, включающие расходы на различные варианты ПВТ и издержки на оказание медицинской помощи в результате осложнений в долгосрочной перспективе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выдвинутая гипотеза исследования основывалась на результатах ранее проведенного клинико-экономического анализа целесообразности ПВТ у пациентов с ХГС [6] и данных сравнительного обзора клинической эффективности и безопасности различных вариантов противовирусного лечения и включала следующие предположения:

- проведение повторного курса ПВТ у пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1 и не ответивших на предшествующее противовирусное лечение, экономически оправданно, так как приводит к снижению частоты осложнений в исходе ХГС и, как следствие, к сокращению расходов на оказание медицинской помощи в долгосрочной перспективе по сравнению с отсутствием адекватного лечения;
- использование трехкомпонентной терапии при проведении повторного курса ПВТ у данной категории пациентов более эффективно по сравнению с двухкомпонентной ПВТ по критерию частоты достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) и частоты возникновения рецидивов;
- за счет большей частоты достижения УВО и меньшей частоты рецидивов использование трехкомпонентной терапии при проведении повторного курса ПВТ у этих пациентов целесообразнее по сравнению с использованием двухкомпонентной ПВТ.

В настоящем исследовании клинико-экономическая оценка альтернативных подходов к ведению пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1 и не ответивших на предшествующую терапию, про-

водилась с использованием методов математического моделирования.

Основная концепция модели заключалась в прогнозировании частоты неблагоприятных осложнений в исходе ХГС в гипотетической когорте пациентов в зависимости от выбранной стратегии:

- без лечения – повторный курс ПВТ указанным пациентам не проводится;
- использование двухкомпонентной терапии – повторный курс ПВТ проводится на основе комбинации пегилированного интерферона и рибавирина;
- использование трехкомпонентной терапии – повторный курс ПВТ проводится на основе комбинации пегилированного интерферона и рибавирина в сочетании с ингибитором протеазы боцепревиrom.

Модель основывалась на результатах ранее проведенного анализа доказательств клинической эффективности и безопасности использования альтернативных вариантов ПВТ, который показал следующее [7]:

1. Применение боцепревира в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином (трехкомпонентная терапия) статистически значимо эффективнее в сравнении с плацебо в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином (двухкомпонентная терапия) у пациентов европеоидной расы с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, у которых предшествующая ПВТ оказалась неэффективна по критерию частоты достижения устойчивого вирусологического ответа: относительная частота (ОЧ) 2,90, 95 % ДИ 1,89-4,72, $P < 0,001$, X^2 .

2. Применение боцепревира в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином статистически значимо эффективнее в сравнении с плацебо в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином у пациентов любой расы с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, у которых предшествующая противовирусная терапия оказалась неэффективна по критерию частоты возникновения рецидива: ОЧ 0,36, 95 % ДИ 0,16-0,80, $P = 0,022$, X^2 .

Разработка структуры модели и идентификация ключевых параметров для расчетов осуществлялись на основании анализа опубликованных эпидемиологических, клинических и клинико-экономических исследований [8–51].

Исходя из данных научных публикаций, в основу математической модели была положена следующая структура:

1. В гипотетической популяции пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, проводится курс стандартной ПВТ.

2. Затем в группе пациентов, не достигших УВО в ходе проведения стандартной ПВТ, рассматриваются следующие стратегии ведения пациентов:

- без проведения повторной ПВТ;
- с проведением повторного курса противовирусного лечения с использованием стандартного и альтернативного режимов ПВТ, включенных в исследование.

3. Для каждой из выбранных стратегий ведения пациентов проводится оценка частоты неблагоприятных исходов (цирроз печени, ГЦК, смерть), полученных в ходе симуляции естественной трансформации ХГС в отдаленной временной перспективе, а именно в течение 25 лет.

При разработке математической модели были приняты следующие допущения:

- для проведения симуляции течения ХГС в модель была включена гипотетическая когорта пациентов (N = 10 000), не ответивших на предшествующее лечение;
- при этом не учитывались особенности предшествующего курса ПВТ (комбинация противовирусных препаратов, длительность лечения, режим дозирования) и клиничко-демографические характеристики пациентов (в том числе распределение по возрастам).

Структура математической модели представлена на рис. 1.

Значения ключевых параметров математической модели были определены на основе анализа данных государственного статистического наблюдения, опу-

бликованных исследований и нормативной документации, регламентирующей оказание медицинской помощи. Алгоритм проведения информационного поиска представлен на рис. 2.

Вероятностные параметры эффективности альтернативных вариантов ПВТ (частота достижения УВО, частота рецидивов) были определены по результатам обзора опубликованных доказательств клинической эффективности и безопасности. Вероятностные параметры трансформации ХГС были идентифицированы на основании анализа результатов зарубежных фармакоэкономических публикаций [25–30]. На сегодняшний день моделирование данных о вероятности проведения трансплантации печени у пациентов с ХГС на стадии компенсированного/декомпенсированного цирроза печени требует дополнительной детализации сведений о распространенности этого вмешательства в популяции пациентов с ХГС в РФ и привлечения соответствующих экспертов (гепатологов, инфекционистов, трансплантологов). В настоящей работе вероятность проведения трансплантации пациентам с ХГС на стадии цирроза печени/ГЦК была

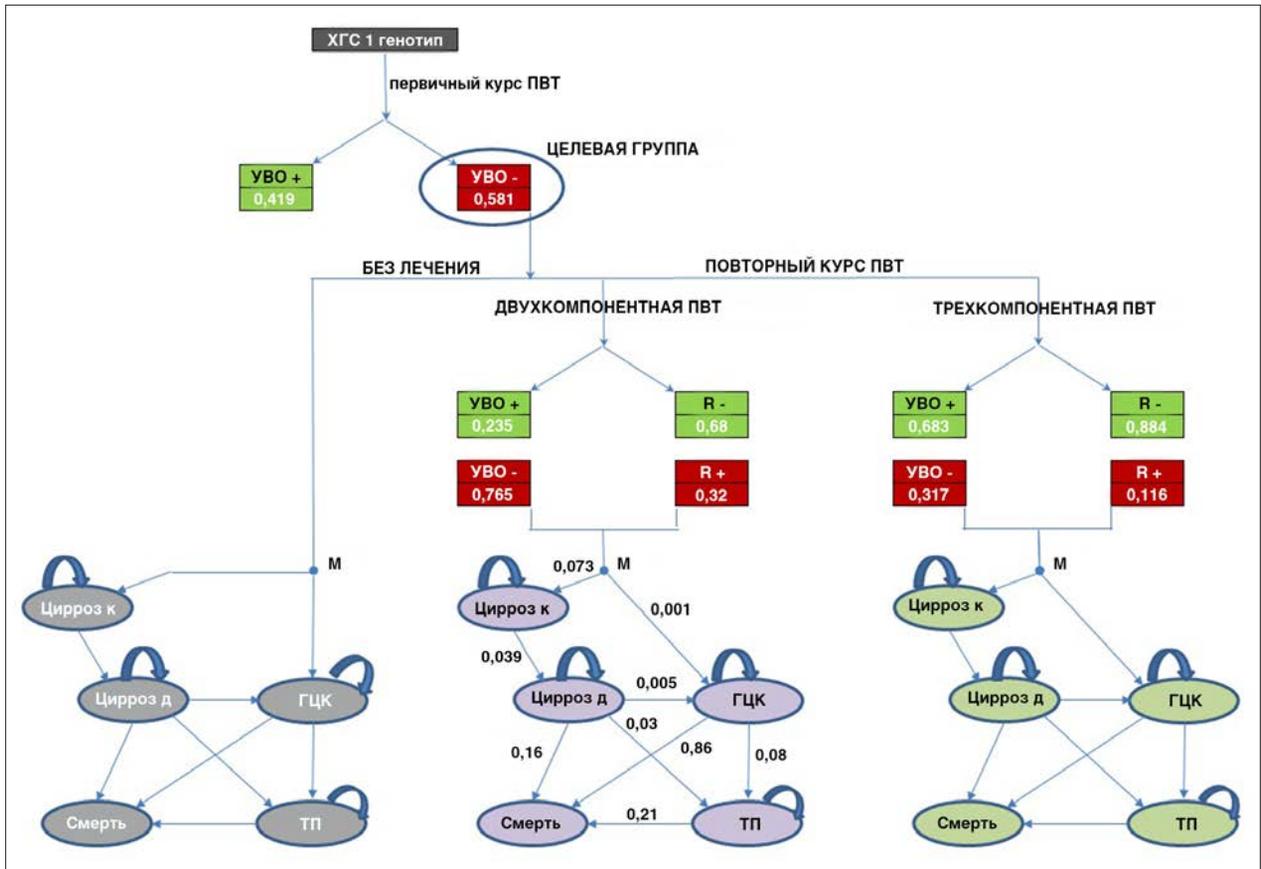


Рис. 1. Схема математической модели, разработанной для оценки клиничко-экономической эффективности двух вариантов повторных курсов ПВТ в сравнении с отсутствием повторного лечения.

Использованные сокращения: R – рецидив; M – марковский цикл (длительность 1 цикла – 1 год, количество циклов – 25); Цирроз к – компенсированный цирроз печени; Цирроз д – декомпенсированный цирроз печени; ТП – трансплантация печени.



Рис. 2. Алгоритм проведения медико-социального анализа. Использованные сокращения: ФСГС – Федеральная служба государственной статистики; ТПГГ – территориальная программа государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ; ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь.

с моделирована, исходя из существующих данных государственного статистического наблюдения и данных литературы [5, 49–51].

Экономический анализ для каждой стратегии включал оценку прямых затрат на оказание медицинской помощи в двух временных перспективах:

- в краткосрочной перспективе (на курс лечения) оценивались текущие затраты на проведение ПВТ у пациентов с ХГС;
- в долгосрочной перспективе оценивались затраты на оказание медицинской помощи пациентам с неблагоприятными исходами ХГС.

В расчетах учитывалась длительность повторного курса лечения в течение 48 недель; предполагалось, что повторный курс лечения получают пациенты с ХГС вне стадии цирроза печени. При оценке затрат на повторный курс ПВТ не учитывались особенности ответа на лечение (темпы снижения вирусной нагрузки), позволяющего прогнозировать вероятность достижения УВО и корректировать длительность терапии и целесообразность ее продолжения. Затраты на коррекцию возможных нежелательных явлений на фоне проведения ПВТ не учитывались. Пациентам на стадии цирроза печени затраты на ПВТ не учитывались; также не учитывались затраты на сопутствующее медикаментозное лечение. Пациентам с ГЦК не учитывались затраты на проведение повторных резекций печени. Пациентам с трансплантацией печени не учитывались затраты на противовирусное лечение, а также на повторные трансплантации; учет затрат на трансплантацию печени включал только стоимость самой операции.

Затраты на противовирусные препараты, входящие в состав комбинированной ПВТ, рассчитывались с учетом схем и режимов дозирования, предусмотренных протоколом диагностики и лечения больных ви-

русными гепатитами и инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. В качестве источников информации о ценах на пегинтерферон альфа-2b (ПегИнtron) и рибавирин были использованы данные отчета Федеральной службы в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) «Анализ мониторинга ценовой и ассортиментной доступности лекарственных препаратов за текущий период 2013 г.», а также средняя зарегистрированная цена на эти препараты по регионам РФ. При определении стоимости препарата боцепревир (Виктрелис) учитывалась цена, установленная компанией-производителем и рекомендованная для включения в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), и на этом основании была рассчитана предельно допустимая оптовая цена с учетом НДС (10 %) и средней предельно допустимой оптовой надбавки (15 %). Исходя из стоимости препаратов, схемы лечения и режима дозирования, затраты на комбинированную терапию в расчете на 1 пациента с ХГС в неделю составили:

- комбинация пегинтерферон альфа-2b (ПегИнtron) + рибавирин – 9873,14 руб.;
- комбинация пегинтерферон альфа-2b (ПегИнtron) + рибавирин + боцепревир (Виктрелис) – 38 773,14 руб. Длительность лечения:
- комбинация пегинтерферон альфа-2b (ПегИнtron) + рибавирин – 48 недель;
- комбинация пегинтерферон альфа-2b (ПегИнtron) + рибавирин + боцепревир (Виктрелис) – 4 недели (вводный период) используется только пегинтерферон альфа-2b (ПегИнtron) + рибавирин, в течение последующих 44 недель используется трехкомпонентное лечение.

Расчет затрат на оказание медицинской помощи пациентам с ХГС на стадии проведения ПВТ в

Таблица 1. Ключевые параметры для расчета затрат на оказание медицинской помощи пациентам с ХГС при проведении противовирусной терапии и лечения осложнений в исходе заболевания в расчете на одного пациента

Название параметра	Значение параметра, руб.	Использование
Краткосрочная перспектива		
Затраты на проведение повторного курса ПВТ:		Для расчета затрат среди пациентов с ХГС, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной
двухкомпонентная терапия	473 910,72	
трехкомпонентная терапия	1 745 510,72	
Затраты на оказание медицинской помощи при проведении ПВТ	37 217,17	Для расчета затрат на мониторинг состояния пациента при проведении ПВТ
Долгосрочная перспектива (в течение 25 лет)		
Затраты на оказание медицинской помощи пациентам с циррозом печени в исходе ХГС		Для расчета затрат на оказание медицинской помощи при неблагоприятных событиях в исходе ХГС
компенсированным	214 219,34	
декомпенсированным	434 062,63	
Затраты на оказание медицинской помощи пациентам с ГЦК в исходе ХГС	261 601,27	
Затраты на оказание медицинской помощи пациентам при трансплантации печени	1 425 575	
Затраты на оказание медицинской помощи пациентам в последующий год после трансплантации печени	612 075,48	

условиях амбулаторно-поликлинической практики (диспансерное наблюдение) производился на основе данных клинико-экономического анализа «Стоимость отдаленных осложнений хронического гепатита С в РФ», проведенного нами в 2009 г. [3, 4]. В качестве источников информации о ценах для расчета расходов на медицинскую помощь использовались нормативы финансовых затрат на медицинские услуги по тарифам ОМС по Москве за 2013 г.¹

Экономический анализ расходов на оказание медицинской помощи пациентам с ХГС на стадии цирроза печени включал оценку прямых медицинских затрат на оказание стационарной медицинской помощи и диспансерное наблюдение пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом. Определение частоты госпитализации пациентов с ХГС на стадии цирроза печени и объема медицинских услуг в ходе диспансерного наблюдения основывалось на полученных ранее данных экспертного опроса [3]. Для расчета расходов на оказание стационарной медицинской помощи использовались нормативы финансовых затрат на один законченный случай и нормативы финансовых затрат на медицинские услуги по тарифам ОМС по Москве на 2013 г.

Для оценки затрат на оказание медицинской помощи пациентам с ХГС на стадии ГЦК исполь-

зовались результаты проведенного в НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова исследования «Социально-экономическое бремя гепатоцеллюлярной карциномы в РФ» [5]. На основании данных этого исследования были рассчитаны средневзвешенные затраты на оказание медицинской помощи пациентам с ГЦК вне зависимости от стадии заболевания.

На сегодняшний день невозможно оценить тактику ведения пациентов при подготовке к трансплантации, непосредственном проведении трансплантации и в посттрансплантационном периоде без дополнительного изучения объемов оказания медицинской помощи в реальной клинической практике. В связи с этим анализ затрат, сопряженных с этим вмешательством, включал:

- норматив финансирования на проведение трансплантации в рамках оказания высокотехнологичных методов лечения, который составляет 808,5 тыс. руб.;
- затраты на лекарственное обеспечение пациентов после проведения трансплантации в рамках программы «7 нозологий», при этом средняя стоимость рецепта в рамках данной программы определялась по данным мониторинга Росздравнадзора и предполагалось, что в среднем на одного пациента приходится 12 рецептов в год.

Оценка затрат на оказание медицинской помощи пациентам в последующие годы учитывала только расходы на лекарственное обеспечение.

В табл. 1 представлены сводные данные по ключевым параметрам для проведения экономического анализа.

¹ Поскольку в период проведения исследования доклад о реализации ППТ оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ еще не был опубликован, для расчета поправочного коэффициента, отражающего совокупные расходы системы здравоохранения, использовались данные о доле средств ОМС в бюджете ППТ с 2009 по 2011 гг., на основании которых был рассчитан средний поправочный коэффициент.

При оценке затрат в рамках длительного промежутка времени учитывался коэффициент дисконтирования [53]:

$$k_d = \frac{1}{(1+i)^n},$$

где i – процентная ставка.

Клинико-экономический анализ проводился методом «затраты – эффективность»: рассчитывался инкрементный показатель «затраты/эффект» (показатель приращения эффективности затрат), демонстрирующий дополнительные затраты на одного успешно пролеченного пациента. В качестве критерия оценки экономической приемлемости использовали общее число предотвращенных неблагоприятных исходов (циррозов, гепатоцеллюлярной карциномы, летальных исходов). Методика расчета инкрементного показателя приращения эффективности затрат, отражающего объем дополнительных финансовых вложений на один предотвращенный неблагоприятный исход, приведена в табл. 2.

Таблица 2. Методика расчета инкрементного показателя (ICER) приращения эффективности затрат на один предотвращенный случай неблагоприятного исхода [53]

Показатель	Сценарий 1	Сценарий 2
Суммарные затраты на оказание медицинской помощи, руб.	Cost1	Cost2
Число неблагоприятных исходов в когорте, ед.	Q_{11}	Q_{12}
Разница в затратах, руб.	$\Delta\text{Cost } 1-2 = \text{Cost1}-\text{Cost2}$	
Разница в эффективности	$\Delta Q_{11} = Q_{11} - Q_{12}$	
ICER	$\Delta\text{Cost } 1-2 / \Delta Q_{11} = Q_{11} - Q_{12}$	

РЕЗУЛЬТАТЫ

Естественное течение инфекции, вызванной вирусом гепатита С, складывается из последовательно развивающихся клинических форм заболевания: острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

Данные о прогнозе состояния здоровья у пациентов с ХГС различаются в зависимости от способов построения исследований и включенных в исследование пациентов. По данным систематического обзора эпидемиологических исследований, опубликованного А.Дж. Фриман и соавт. [10], частота развития цирроза у пациентов с хроническим гепатитом С через 20 лет от начала заболевания составляет: в исследованиях, выполненных в гепатологических клиниках, – 22 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 18–26 %); в исследованиях, где объектом изучения являлись инфицированные после гемотрансфузии, – 24 % (95 % ДИ 11–37 %); у инфицированных доноров – 4 % (95 %

ДИ 1–7 %); в исследованиях, выполненных на репрезентативных выборках из населения, – 7 % (95 % ДИ 4–10 %). Более быстрое прогрессирование болезни связано с такими факторами как старший возраст в момент инфицирования, мужской пол и злоупотребление алкоголем. Высокий риск развития цирроза, выявленный среди пациентов гепатологических клиник, может быть результатом смещенного отбора. Авторы обзора делают заключение, что у заразившегося вирусом гепатита С молодого человека риск развития цирроза через 20 лет составляет не более 10 % [11].

Аналогичные данные были получены в метаанализе Н.Н. Thein с соавт. (2008 г.): для всех 111 исследований, включенных в метаанализ, частота развития цирроза через 20 лет после инфицирования составляла 16 % (95 % ДИ 14–19 %) и колебалась от 7 % (4–12 %) в исследованиях, проведенных вне специализированных клиник (например, изучавших прогноз у случайно выявленных инфицированных доноров крови), до 18 % (15–21 %) в ретроспективных перекрестных исследованиях, выполненных на базе специализированных гепатологических центров [12]. Анализ данных литературы позволяет говорить, что в среднем у 20 % больных, не получавших ПВТ, в течение 20–30 лет развивается цирроз печени, причем на скорость его развития влияет ряд факторов (факторы хозяина) [9–24].

Отсутствие единой системы учета результативности проведения ПВТ ХГС не позволяет объективно оценить распространенность инфицированности вирусом гепатита С, заболеваемости ХГС и частоту развития неблагоприятных исходов. По данным государственного статистического наблюдения также трудно проанализировать частоту встречаемости состояний, являющихся отдаленными осложнениями ХГС. Помимо этого серьезным препятствием при проведении фармакоэкономического анализа в условиях системы здравоохранения РФ является отсутствие систематизированных данных об объемах медицинской помощи больным на разных стадиях ХГС и ее стоимости, в связи с чем необходимо подробное изучение современной тактики ведения отдельных состояний как на амбулаторном этапе, так и в стационаре с определением структуры расходов и ее соответствия клинической ситуации [54]. Вследствие выше указанных причин довольно проблематично провести полноценный анализ социально-экономического бремени ХГС в части прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи в исходе заболевания в долгосрочной перспективе. В связи с этим наиболее оптимальным вариантом решения данной проблемы является использование методов математического моделирования, позволяющих провести симуляцию течения ХГС и спрогнозировать частоту неблагоприятных исходов заболевания в долгосрочной перспективе в зависимости от выбранной тактики ведения пациентов с ХГС.

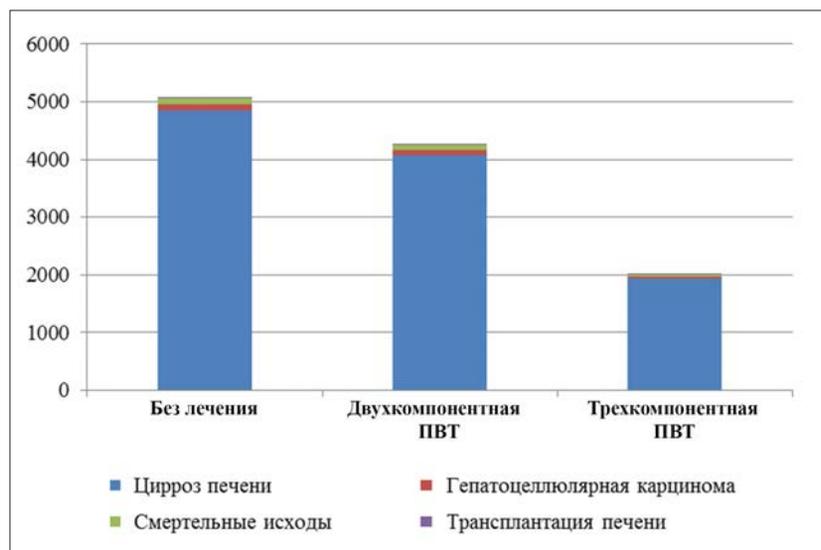


Рис. 3. Кумулятивная частота неблагоприятных событий в исходе ХГС при оценке в долгосрочной перспективе (за 25 лет) при различных стратегиях ведения пациентов.

В настоящем исследовании была разработана соответствующая математическая модель, основу которой составила схема естественного течения заболевания – прогрессирование ХГС до цирротической стадии, трансформация цирроза печени в ГЦК. Полученные с помощью этой модели данные использовались для дальнейшей оценки затрат на оказание медицинской помощи пациентам с ХГС в исходе заболевания.

Как показали результаты обзора зарубежных фармакоэкономических исследований [25–30], выбранный нами метод вполне соответствует и не противоречит принятым в международной практике подходам к оценке экономической целесообразности применения альтернативных вариантов ПВТ при ХГС.

Согласно разработанной нами математической модели, в гипотетической когорте из 10 000 пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, число пациентов, не ответивших на первичный курс ПВТ, должно составить 5810 человек – такова целевая группа для проведения повторного курса лечения.

В рамках модели были проанализированы клинические и экономические результаты трех альтернативных стратегий ведения пациентов с ХГС в долгосрочной перспективе. Полученные данные показали, что

с клинической точки зрения проведение повторного курса ПВТ у пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, не ответивших на предшествующую терапию, вполне оправданно, так как частота неблагоприятных исходов снижается (рис. 3):

- в случае повторного лечения на основе двухкомпонентной ПВТ – на 16,03 %;
- в случае использования трехкомпонентной ПВТ – на 60,38 %.

За счет большей клинической эффективности ПВТ на основе комбинации пегилированного интерферона и рибавирина в сочетании с боцепревирином (трехкомпонентная терапия) можно предотвратить большее число осложнений не только по сравнению со стратегией без лечения, но и в сравнении с ПВТ на основе пегилированного интерферона и рибавирина. Снижение частоты неблагоприятных событий в исходе ХГС в результате проведения повторного курса ПВТ должно привести и к сокращению суммарных затрат на оказание медицинской помощи в случаях развития осложнений.

Суммарные затраты на оказание медицинской помощи в краткосрочном периоде и долгосрочной перспективе в зависимости от выбранной стратегии ведения пациентов целевой группы представлены в табл. 3.

Таблица 3. Общие прямые затраты на оказание медицинской помощи в краткосрочном периоде и долгосрочной перспективе в зависимости от выбранной стратегии ведения пациентов целевой группы

Вид затрат	Стратегия ведения пациентов с ХГС		
	без лечения	двухкомпонентная ПВТ	трехкомпонентная ПВТ
Прямые медицинские затраты в краткосрочном периоде, руб.	–	2 969 653 041	10 127 281 611
Прямые медицинские затраты в долгосрочной перспективе, руб.	8 836 748 398	7 424 636 004	3 501 367 144
Общие затраты, руб.	8 836 748 398	10 394 289 045	13 628 648 756
Разница в затратах, руб.	Референтная терапия	1 557 540 647	4 791 900 358

Таблица 4. Сравнительная клинико-экономическая оценка возможных вариантов ведения пациентов целевой группы (пациенты с ХГС, не ответившие на предшествующее лечение)

Вид затрат	Стратегия ведения пациентов		
	без лечения	двухкомпонентная ПВТ	трехкомпонентная ПВТ
Кумулятивное число неблагоприятных исходов	5075	4262	2012
Разница в эффективности	Референтная терапия	813	3063
Общие затраты	8 836 748 398	10 394 289 045	13 628 648 756
Разница в затратах	Референтная терапия	1 557 540 647	4 791 900 358
ICER	Референтная терапия	1 914 866,61	1 564 303,60

Согласно полученным результатам, «экономия» средств на проведение повторного курса ПВТ приводит к росту затрат на оказание медицинской помощи при неблагоприятных исходах вследствие ХГС. В случае же проведения повторного курса ПВТ в целевой группе пациентов затраты на оказание медицинской помощи в долгосрочной перспективе сокращаются в пределах от 1,41 до 3,92 млрд рублей. Однако это сокращение будущих затрат не компенсирует стоимости повторного курса ПВТ; иными словами, альтернативные стратегии проведения повторного курса ПВТ являются затратными технологиями. Так, в расчете на целевую группу выбор одного из альтернативных вариантов ПВТ потребует финансового обеспечения в размере от 2,96 млрд руб. в случае назначения двухкомпонентной терапии до 10,13 млрд руб. при использовании трехкомпонентной комбинации.

Объем дополнительных вложений на предотвращение одного неблагоприятного события (цирроз печени, ГЦК, смерть) составил:

- в случае использования двухкомпонентной ПВТ – 1 914 866,61 руб.;
- в случае использования трехкомпонентной ПВТ – 1 564 303,60 руб.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что проведение повторного курса ПВТ с использованием трехкомпонентной комбинации – наиболее оптимальный вариант как с экономической, так и с клинической точки зрения в сравнении с использованием только пегилированного интерферона и рибавирина.

Следует признать, что на сегодняшний день проблемы учета заболеваемости и смертности от ХГС не позволяют провести точную оценку потерь для общества, связанных с этим заболеванием, и являются одной из причин того, что экономические последствия заболевания анализируются только с позиций системы здравоохранения. Регистрация инфекции, вызванной вирусом гепатита С, в рамках государственного статистического наблюдения была внедрена в России с 1994 г. Официальному учету подлежат: первичная заболеваемость острым и хроническим гепатитом С, так называемое «но-

сительство», летальность от острого гепатита С. С момента начала регистрации кумулятивное число больных ХГС нарастает и, как следствие, увеличивается число лиц, нуждающихся в длительной и дорогостоящей ПВТ. По мере увеличения популяции больных ХГС с длительностью заболевания более 20 лет ожидается и рост частоты неблагоприятных исходов, и сдвиг высоких показателей заболеваемости ХГС от возрастной группы 21–39 лет к возрастной группе 41–59 лет. Наряду с другими факторами (пути передачи, коинфекция с ВИЧ, частота распространения в популяции трудоспособного возраста, в особенности среди молодежи, определяющей демографический рост страны) именно спектр неблагоприятных исходов в основном определяет социально-экономическую значимость гепатита С. С этой точки зрения ХГС относится к тем нозологиям, которые требуют всестороннего анализа их экономического бремени. Прежде всего это касается оценки экономических потерь вследствие утраты трудоспособности и преждевременной смерти, причем издержки общества, обусловленные состоянием пациента на стадии осложнений ХГС, могут превышать годовые расходы системы здравоохранения на проведение ПВТ. Таким образом, можно предположить, что дополнительный объем финансовых издержек на одного успешно пролеченного пациента с ХГС в значительной мере нивелируется.

Выводы

1. По данным моделирования, в гипотетической когорте из 10 000 пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, число пациентов, не ответивших на первичный курс ПВТ, т.е. являющихся целевой группой для проведения повторного курса лечения, составляет 5810 человек. В течение 25 лет в этой группе общее ожидаемое число неблагоприятных исходов составит:

- в отсутствие лечения – 5075 случаев;
- при проведении повторного курса ПВТ на основе двухкомпонентной комбинации – 4262 случая (снижение на 16,03 % по сравнению с отсутствием лечения);

- при проведении повторного курса ПВТ на основе трехкомпонентной комбинации – 2012 случаев (снижение на 60,38 % по сравнению с отсутствием лечения).

2. Затраты на повторный курс ПВТ составят 0,473 млн рублей и 1,745 млн рублей на одного пациента при использовании двухкомпонентной (пегилированный интерферон + рибавирин) и трехкомпонентной (пегилированный интерферон+ рибавирин + боцепревир) терапии, соответственно, что в расчете на целевую группу, включенную в анализ (5810 пациентов), приведет к расходам в размере 2,97 и 10,13 млрд руб.

3. В долгосрочной перспективе проведение повторного курса лечения у пациентов с ХГС, не ответивших на предшествующую терапию, позволяет существенно сократить затраты на оказание медицинской помощи, связанные с формированием неблагоприятных последствий в исходе ХГС. В зависимости от стратегии ведения целевой группы пациентов затраты на оказание медицинской помощи, связанные с неблагоприятными последствиями в исходе ХГС, в долгосрочной перспективе составят:

- в отсутствие лечения – 8,83 млрд руб.;
- при проведении повторного курса ПВТ на основе двухкомпонентной комбинации – 7,42 млрд руб.;
- при проведении повторного курса ПВТ на основе трехкомпонентной комбинации – 3,50 млрд руб.

4. Объем дополнительных вложений на предотвращение одного неблагоприятного события (цирроз печени, ГЦК, смерть) составляет:

- в случае использования двухкомпонентной ПВТ – 1 914 866,61 руб.;
- в случае использования трехкомпонентной ПВТ – 1 564 303,60 руб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение повторного курса ПВТ в популяции пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, не ответивших на предыдущее лечение, экономически оправданно. Как с клинической, так и с экономической точки зрения, оптимальным вариантом является использование трехкомпонентной комбинации – пегилированного интерферона и рибавирина в сочетании с боцепревирином – в сравнении с использованием только пегилированного интерферона и рибавирина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2011. – 431 с.
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма №1) за январь-декабрь 2010 г. http://gospotrebnadzor.ru/epidemiologic_situation
3. Отчет «Стоимость отдаленных осложнений хронического гепатита С» НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 2009 г. [неопублик.].

4. Omelyanovsky V., Avksentieva M., Krysanov I., Ivakhnenko O. Hepatitis C burden in Russia. *Value in Health*. 2010; 13 (7).
5. Базин И.С., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Крысанов И.С., Ивахненко О.И. Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России. *Медицинские технологии: оценка и выбор*. 2010; №2: 22–27.
6. Омеляновский В.В., Горяинов С.В., Ивахненко О.И., Цфасман Ф.М. Сравнительный клинико-экономический анализ комбинированных режимов противовирусной терапии хронического гепатита С. *Возмещаемые лекарственные средства*. М.: 2009. – С. 97–108.
7. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31; 364 (13): 1207–1217.
8. Blackard T.J., Tarek Shata M., Shire J.N., Sherman E. K. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology*. January 2008: 321–331.
9. Fattovich G., Pantalena M., Zagni I., et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2002; 112: 463–472.
10. Freeman A.J., Dore G.L., Law M.G., et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001; 34: 809–816.
11. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008; 48 (2): 418–431.
12. Alter H.J., Seeff L.D. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *SEMINARS IN LIVER DISEASE*, 2000; v. 20, №1: p. 17–20.
13. Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B., Schmidt W.N. Hepatitis C infection, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002; 36: 978–985.
14. Niederau C., Lange S., Heintges T., et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology*. 1998; 28: 1687–1695.
15. Poynard T., Bedossa P., Opolon P., for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997; 349: 825–832.
16. Chen S.L., Morgan T.R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3 (2): 47–52.
17. Zaltron S., Spinetti A., Biasi L., Baiguera C., Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infectious Diseases*. 2012; 12 (Suppl.2): S2. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/S2/S2>
18. Варикозно расширенные вены пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. *World Gastroenterology Organisation*, 2008.
19. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени. Методическое пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. Под ред. В.Т. Ивашкина и Н.Д. Ющука. <http://www.gastrosite.ru/articles/article.aspx?id=2109#virus2>
20. Лечение осложнений цирроза печени (методические рекомендации для врачей). РЖГТК. 2009. Т.19; №1: 78–86. <http://www.gastro-j.ru/article/66-lechenie-oslozhneniy-tsirroza-pecheni-metodicheskie-rekomendatsii-dlya-vrachey-br/>
21. Лечение асцита, осложняющего цирроз у взрослых. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE). <http://www.hcv.ru/articles/stat/ascitwgo2010.html>
22. Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Карев В.Е., Луцкий А.А. Морфологическая характеристика естественного течения хронической HCV-инфекции при различных темпах прогрессирования заболевания. *Вестник Санкт-Петербургского университета*, 2008; сеп. 11, вып. 4. – 91–101.
23. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей. М.: Литтерра; 2011. – 64 с. <http://www.mucofalk.ru/download/ivashkin-mayevskaya-cirrhosis.pdf>

24. Современное состояние проблемы цирроза печени. Протокол бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008 г. РЖГТК. 2009; №1: 87–88.
25. Siebert U., Sroczynski G., Rossol S., et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*, 2003 Mar; 52 (3): 425–432.
26. Salomon J., et al. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA*. 2003; 290 (2): p. 228.
27. Sullivan S.D., et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naïve chronic hepatitis C. *PharmacoEconomics*. 2004; 22 (4): 257–265.
28. Younossi Z., et al. Cost effectiveness of interferon 2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1999; 30 (5): 1318–1324.
29. Davis G., Albright J., Cook S., Rosenberg D. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transplantation*. 2003; 9 (4): 331–338.
30. Wong J., McQuillan G., Mc Hutchison J., Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity/mortality and costs in the United States. *American journal of public health*. 2000; 90 (10): 1562–1568.
31. Российское общество по изучению печени. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Алгоритм обследования и лечения больных хроническим гепатитом С. Ведение больных с побочными действиями противовирусных препаратов. Рекомендации для врачей. http://www.liver.ru/1_34_546_547
32. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. ВОЗ: 2006.
33. Диагностика и лечение гепатита С. Рекомендации Американской гепатологической ассоциации 2004 г. <http://www.hcv.ru/standarts/part1.htm>
34. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С: пришло ли время менять существующие стандарты? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2009; № 1: 16–21.
35. Блохина Н.М. Рациональные подходы к лечению хронического гепатита С. Материалы научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». Москва, 6–7 октября 2003. www.hepatit.ru/conf/infec_bolezn_konf.doc
36. Жданов К.В., Гусев Д.А., Рысев А.В., Павлович Д.А., Загашвили И. В., Сахонь Н.Г., Сапегин А.А., Красиков Е.К., Курчиков А.Г., Кордюков И.В. Клиника, диагностика и лечение латентных форм вирусных гепатитов В и С. *Terra Medica*. 2004; №3: 39–42.
37. Ивашкин В.Т. Диагностика, лечение и ведение пациентов с гепатитом С. Методические рекомендации (по материалам практических рекомендаций Американской ассоциации общества по изучению заболеваний печени). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8; № 2: 102–129.
38. Ильина Е.Н., Фомина Е.Е., Артемов Е.К., Говорун В.М., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Хронические вирусные заболевания печени. Методическое пособие для врачей. Москва: 2001. – 22 с. <http://www.lytech.ru/data/file/zabol-pecheni.pdf>.
39. Козлов В.К., Стельмах, В.В. Радченко В.Г. HCV-инфекция: современная стратегия комплексного лечения. Пособие для врачей. Санкт-Петербург: 2008. – 91 с.
40. Козлов В.К., Стельмах В.В. Радченко В.Г. Современная стратегия комплексного лечения больных хроническими вирусными гепатитами: направления и средства, эффективность, перспективы оптимизации. Тезисы «Объединенного иммунологического форума». Санкт-Петербург, 2008. Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2 (11); № 2–3: 266.
41. Никитин И.Г. Лечение гепатита С: вчера, сегодня, завтра. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2002; № 6: 11–16.
42. Sulkowski M.S. Final results of the IDEAL (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIb study. *J. Hepatology*. 2008; 48 (Suppl. 2): A. 991.
43. Sulkowski, M. Probability of sustained virologic response is associated with the magnitude of HCV RNA reduction at week 4 of treatment with peginterferon plus ribavirin: results of the IDEAL trial. *J Hepatology*. 2008; 48: A. 1868.
44. Sulkowski, M. Treatment-related anemia but not epoetin use is associated with higher SVR rates among persons treated with peginterferon/ribavirin: results from the IDEAL study. *J Hepatology*. 2008; 48: A. 1851.
45. McHutchison J., Manns M., Patel K., et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1061–1069.
46. McHutchison J., Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat*. 2008; 15: 475–481.
47. McCone J., Hu K., McHutchison J., et al. Sustained virologic response and predictors of response in africanamerican patients in the IDEAL (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase 3b study. *J Hepatology*. 2008; 48: 268.
48. Бурневич Э.З. Уроки исследования IDEAL. Журнал инфектологии. 2010; №1: 66–74.
49. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; № 2: 6–21. http://www.transpl.ru/uploaded/Transpl_2_2011_web.pdf
50. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н и соавт. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; № 1: 6–15. http://www.transpl.ru/uploaded/vestnik_1_2012_web.pdf
51. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев А.Г., Некрасова Н.Н., Плюснин С.В., Скворцов С.В. Значение основных и добавочных этиологических факторов развития HCV- и HBV-циррозов печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2001; №4: 8–12.
52. Ярошенко Е.Б., Бурневич Э.З., Мойсюк Е.Г. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Практическая онкология. 2008; 9 (4): 189–193.
53. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед; 2008. – 778 с.
54. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Зайратьянц О.А., Евдокимова А.И., Остроумова А.А., Якушечкина Н.А. Проблемы учета заболеваемости и смертности от хронического гепатита С в Российской Федерации. *Здравоохранение*. 2012; №12: 68–74.

Сведения об авторах:

Ивахненко Оксана Игоревна

научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (916) 479-7524

E-mail: festa11@yandex.ru

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (495) 545-0927

E-mail: vvo@hta-rus.ru

Хачатрян Георгий Рубенович

научный сотрудник Автономной некоммерческой организации
«Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении»
(АНО НЦ ОТЗ)

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88
Телефон: +7 (916) 479-7524
E-mail: revenant87@yandex.ru

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Никитин Игорь Геннадьевич

профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факульте-
та РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон: +7 (495) 434-3521
E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**Clinical and Economic Analysis****Clinical and Economic Evaluation of Alternative Methods of Administering a Second Course of Antiviral Therapy to Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis**

O.I. Ivahnenko, V.V. Omelyanovsky, G.R. Khachatryan, O.Yu. Rebrova, I.G. Nikitin

The article presents an analysis of the cost-effectiveness of different alternative strategies of managing patients with genotype 1 chronic hepatitis C (CHC) who previously did not respond to treatment. The clinical and economic assessment was performed using the methods of mathematical modeling. The main concept of the model was to predict and compare the rate of adverse outcomes of CHC in a hypothetical cohort of patients, depending on the chosen treatment strategy: 1) no treatment, 2) double therapy, 3) triple therapy.

Our results indicate that a second course of antiviral therapy in a population of patients with genotype 1 CHC who previously did not respond to treatment is cost-effective. The optimal option, seen from both the clinical and the economic point of view, is triple therapy with a combination of pegylated interferons, ribavirin and boceprevir, rather than double-drug treatment with pegylated interferons and ribavirin.

KEYWORDS: chronic hepatitis C, cost-effectiveness method, mathematical modeling, second course of antiviral therapy, boceprevir.

Клинические исследования технологий в абдоминальной хирургии: аналитический обзор

Г.Р. Хачатрян¹, О.Г. Скипенко²

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва, Россия

² Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Москва, Россия

Абдоминальная хирургия является одним из наиболее значимых разделов медицины. В данной статье представлен аналитический обзор современных исследований в области лапароскопической и робот-ассистированной хирургии, трансплантации органов и других актуальных аспектов лечения пациентов с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, находящихся в фокусе внимания исследователей всего мира.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доказательная медицина, абдоминальная хирургия, аналитический обзор, современные технологии, современные исследования, лапароскопическая хирургия, робот-ассистированная хирургия, трансплантация органов.

Оценка медицинских технологий на основе принципов доказательной медицины в хирургии представляет особый интерес. К сожалению, нередко используется подход, базирующийся на оценке результата клинического исследования (КИ) через ориентированность хирургов на собственное («экспертное») мнение, нежели на результаты метаанализов, КИ или рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Тем не менее, в настоящее время ситуация меняется в лучшую сторону и хирургия становится более открытой для принятия решений на основе результатов доказательной медицины.

Абдоминальная хирургия остается одной из ключевых областей среди всех хирургических направлений. Достаточно сказать, что из более чем 9 млн хирургических вмешательств, выполненных в стационарах в РФ в 2011 г., 13,7 % были осуществлены на органах брюшной полости¹. Интенсивное развитие абдоминальной хирургии в последние годы происходит, в том числе, и благодаря внедрению и использованию новых технологий, направленных на более эффективное лечение различных заболеваний брюшной полости.

Исходя из этого, мы сочли целесообразным подготовить аналитический обзор исследований 2010–2013 гг., отражающих современные направления в хирургии различных органов брюшной полости.

Цель обзора: выявить существующие тенденции современных исследований технологий в абдоминальной хирургии.

Методология обзора. В рамках данного анализа нас интересовали как завершенные, так и текущие исследования, прежде всего ключевых технологий, таких как лапароскопическая и робот-ассистированная хирургия, трансплантация органов, но также и других вариантов лечения у пациентов с различными заболеваниями висцеральных органов (табл. 1).

Основным направлением поиска были исследования, выполняемые в ведущих медицинских центрах США и Западной Европы, Японии, Китае и Южной Корее. Источниками данных служили веб-сайты медицинских центров и реферативная база данных Medline. В ходе работы были использованы следующие поиско-

Таблица 1. Основные заболевания, включенные в анализ

Поражаемый орган	Заболевание
Желудок	Опухоли, рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, язвенная болезнь, кровотечение
Печень	Гепатоцеллюлярный рак, метастатический рак, альвеококкоз, гемангиомы, цирроз
Желчные протоки	Рак, желчнокаменная болезнь
Поджелудочная железа	Протоковая аденокарцинома, нейроэндокринные опухоли, острый и хронический панкреатит, сахарный диабет
Ободочная и прямая кишка	Рак, воспалительные заболевания
Надпочечники	Злокачественные и доброкачественные поражения
Забрюшинная область	Забрюшинные опухоли

¹ Сведения сводного годового отчета территорий РФ по форме государственного статистического наблюдения №14.

Таблица 2. Медицинские центры Северной Америки и Западной Европы

Страна	Исследовательский медицинский центр
США	Mayo Clinic, John Hopkins University, MD Anderson Center, Memorial Sloan–Kettering Cancer Center
Великобритания	Liverpool Cancer Centre
Франция	Clinique Ambroise Pare, L'Hôpital Paul Brousse, Beaujon Hospital
Германия	Hannover Medizinische Hochschule
Нидерланды	Academic Medical Center (Амстердам)
Швейцария	University Hospital of Zurich

Таблица 3. Ведущие мировые исследователи в абдоминальной хирургии

Страна	Исследователи
США	W. Pinson
Италия	C. Bassi, L. Capussotti
Германия	P. Andreas
Аргентина	E. de Santibannes
Австралия	C. Christolphi, R. Padbury

Таблица 4. Уровни доказательности в зависимости от дизайна исследования

Дизайн исследования	Уровень доказательности
Систематический обзор, метаанализ	I
РКИ	II
Обсервационное исследование (исследование случай–контроль, серий случаев, когортное исследование)	III

вые запросы: «laparoscopic» + «surgery», «laparoscopy», «robot-assisted», «transplantation», «graft» + «surgery» (сформулированы по результатам обсуждения с экспертами-хирургами).

В данный анализ были включены ведущие исследовательские медицинские центры Северной Америки, Западной Европы и ведущие лидеры в абдоминальной хирургии, которые в настоящее время имеют высокий уровень цитируемости в хирургическом сообществе (табл. 2 и 3).

Поиск исследований и оценка их методологического качества были выполнены в соответствии со стандартными операционными процедурами Автономной

некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении». В табл. 4 представлены уровни доказательности в зависимости от дизайна исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате поиска было найдено **73 работы** (6 систематических обзоров, 22 РКИ и 45 обсервационных исследований), из которых 67 были завершены и 6 являлись текущими исследованиями (рис. 1). В табл. 5 представлены результаты поиска по количеству найденных исследований, оценивающих современные хирургические технологии, а также дина-

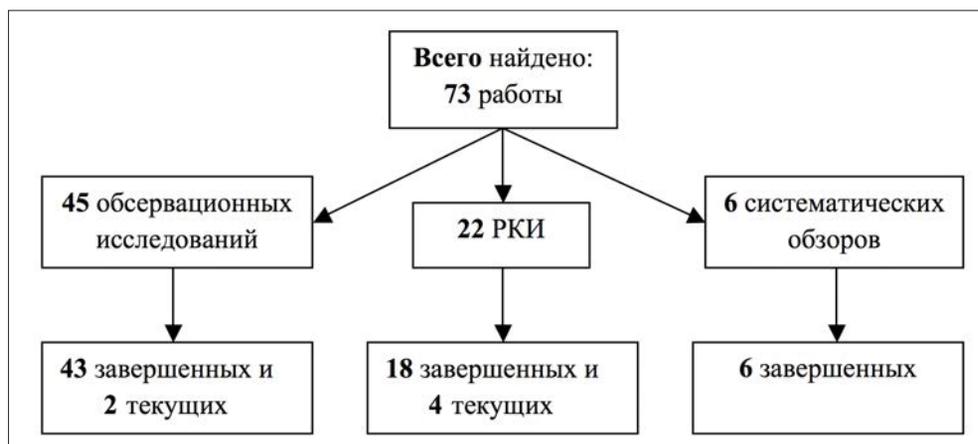


Рис. 1. Результаты поиска, представленные в зависимости от дизайна исследования.

Таблица 5. Количество найденных исследований в зависимости от технологии

Технология	Количество найденных исследований
Лапароскопическая хирургия	26
Лапароскопическая хирургия с ручной ассистенцией*	6
Лапароскопически-ассистированная хирургия**	6
Однопортовая лапароскопическая хирургия	5
Симуляционная лапароскопическая хирургия	3
Робот-ассистированная хирургия	14
Трансплантация органов	7
Уход, терапия после хирургического вмешательства в абдоминальной области	6

Примечания:

* Минимально инвазивная методика; заключается во введении недоминантной руки хирурга при помощи устройства для доступа руки через специальный разрез с сохранением пневмоперитонеума.

**Методика, комбинирующая открытый доступ с лапароскопией; например, лапароскопически проводится этап мобилизации органа, а потом из мини-доступа (открыто, без пневмоперитонеума) выполняется основной этап (резекция или др.).

мика их выполнения в период с 2010 г. по текущее время (рис. 2).

В ходе поиска было обнаружено 26 современных работ, оценивающих применение **лапароскопической хирургии** в абдоминальной области, из них два систематических обзора [1, 2], пять РКИ [3–7] и девятнадцать обзорных исследований [8–26]. Авторы двух систематических обзоров [1, 2], четырех РКИ [3, 5–7] и семнадцати обзорных исследований [8–10, 12–20, 22–26] были однозначны в своих выводах о том, что лапароскопическая хирургия является эффективным и безопасным вмешательством в абдоминальной

области. В одном из обзорных исследований [11] была выявлена лишь незначительная роль этапной лапароскопии в обнаружении диссеминированных поражений у пациентов с инцидентным раком желчного пузыря, однако исследование включало малое количество таких пациентов. В публикации [21] соответствие реальной практики (в том числе лапароскопических вмешательств) существующим стандартам при хирургическом лечении острого панкреатита в Италии было оценено как низкое. Также найдено одно текущее РКИ [4], в котором оценивается лапароскопическая дистальная резекция в сравнении с открытым вмешательством у



Рис. 2. Динамика выполнения исследований современных технологий, применяемых в абдоминальной хирургии, с 2010 г. по настоящее время.

пациентов с операбельным раком желудка после неоадьювантной химиотерапии. Результаты данного исследования ожидаются в 2014 г.

Лапароскопической хирургии с ручной ассистенцией (лапароскопическая хирургия с «рукой помощи», мануально-ассистированная хирургия) было посвящено в общей сложности шесть работ [27–32], из них один систематический обзор [27], два РКИ [28, 29] и три обзорных исследования [30–32]. Согласно результатам систематического обзора [27] и двух обзорных исследований [30, 32], применение лапароскопической хирургии с ручной ассистенцией уменьшает продолжительность колоректальных хирургических операций. Также по итогам двух РКИ [28, 29] лапароскопическая хирургия с ручной ассистенцией признана осуществимым на практике и безопасным методом при проведении правосторонней колэктомии; тем не менее в одной из публикаций [29] не рекомендуется рутинное применение данной техники при указанном хирургическом вмешательстве из-за отсутствия статистически значимых преимуществ по критерию уменьшения времени операции, по сравнению с тотальной лапароскопией. По результатам одного обзорного исследования [31] лапароскопическая хирургия с ручной ассистенцией в сочетании с лапаротомией является осуществимым методом, который можно использовать при трансплантации печени от живого донора.

Далее было найдено шесть исследований [33–38], оценивающих применение **лапароскопически-ассистированных хирургических вмешательств (лапароскопически-ассистированной хирургии)** в абдоминальной области: четыре РКИ [33–36] и два обзорных исследования [37, 38]. По результатам одного из РКИ [33], данный хирургический метод признан осуществимым и безопасным у пациентов с распространенным раком желудка. Авторами другого РКИ [34] выявлено, что лапароскопически-ассистированные хирургические вмешательства сокращают сроки восстановления после правосторонней резекции у пациентов с раком толстой кишки, однако увеличивается время операции. Согласно результатам двух обзорных исследований [37, 38], применение лапароскопически-ассистированной хирургии осуществимо на практике у пациентов с ранним раком желудка. В настоящее время в США проводятся два РКИ [35, 36], изучающих данную технологию в сравнении с открытым хирургическим вмешательством у пациентов, больных раком прямой кишки.

Применение метода **однопортовой (однопрокольной) лапароскопической хирургии** при вмешательствах в абдоминальной области оценивали в пяти работах, включавших один систематический обзор [39], три РКИ [40–42] и одно обзорное исследование [43]. Выводы этих исследований [39–43] совпадают: однопортовая лапароскопическая хирургия является более без-

опасным, а потому предпочтительным методом в сравнении со стандартным (мультипрокольным) лапароскопическим вмешательством в абдоминальной области.

По проблеме **симуляционной лапароскопической хирургии** в абдоминальной области были обнаружены три работы: один систематический обзор [44], одно РКИ [45] и одно обзорное исследование [46]. Согласно результатам систематического обзора [44] и РКИ [45], симуляционная лапароскопическая хирургия является эффективным методом обучения лапароскопическим вмешательствам в абдоминальной области. Обзорное исследование [46] посвящено вопросам калибровки (настройки) симулятора виртуальной реальности Simbionix для обучения хирургов-новичков лапароскопическим вмешательствам.

Оценка применения робот-ассистированных хирургических вмешательств (**робот-ассистированной хирургии**) проводилась в общей сложности в четырнадцати исследованиях, включавших один систематический обзор [47], одно РКИ [48] и двенадцать обзорных исследований [49–60]. По данным всех этих работ [47–60], робот-ассистированная хирургия является осуществимым на практике и безопасным методом хирургического вмешательства в абдоминальной области. Вместе с тем, в РКИ [48] утверждается отсутствие преимуществ этого метода по критерию экономической целесообразности в сравнении со стандартной лапароскопией при правосторонней колэктомии. Другие хирурги в одном из обзорных исследований [49] отмечают в своих выводах более длительное время операции панкреатэктомии при использовании робот-ассистированной системы «Да Винчи» в сравнении со стандартным лапароскопическим вмешательством, но, тем не менее, полагают, что данная технология станет стандартом при данном вмешательстве в самом ближайшем будущем.

По проблеме **трансплантации органов** было найдено семь работ: одно РКИ [61] и шесть обзорных исследований [62–67]. Согласно результатам РКИ [61], периоперативная терапия синбиотиками уменьшает частоту инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации печени от живого донора. По данным одного из обзорных исследований [62], неоадьювантная химиотерапия с последующей трансплантацией печени улучшает качество жизни у пациентов с проксимальной холангиокарциномой. В другом исследовании [63] выявлено, что трансплантация печени увеличивает выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Еще в одной работе [64] показано, что эндоскопическая ретроградная холангиография с баллонной дилатацией и стентированием позволяет достичь максимального разрешения анастомозных билиарных стриктур после трансплантации печени от живого донора и, благодаря этому, избежать хирургического вмешательства или ре-трансплантации. Авторами обзорного исследования [65] установлено, что трансплантация

печени уменьшенными «графтами» является альтернативным подходом к проведению этой операции у детей весом менее 10 кг. В работе [66] выявлено снижение частоты трансплантаций печени в Аргентине у пациентов с травмой желчного протока. Также на данный момент в США проводится исследование, оценивающее применение эндотрахеального монитора сердечного выброса при операциях при трансплантации печени [67].

Проблемы ухода и лекарственной терапии после хирургического вмешательства в абдоминальной области рассматривались в шести исследованиях [68–73], включавших пять РКИ [68–72] и одно наблюдательное исследование [73]. По результатам многофакторного анализа, выполненного в РКИ [68], применение фторурацила в комбинации с фолиниевой кислотой или гемцитабином статистически значительно увеличивало выживаемость у пациентов после резекции поджелудочной железы при периапулярной аденокарциноме по сравнению с наблюдением без лечения. В другом РКИ [69] оценивалась адъювантная химиотерапия гемцитабином в сравнении с фторурацилом в комбинации с фолиниевой кислотой у пациентов с раком поджелудочной железы после резекции опухоли: по критерию общей выживаемости преимущества гемцитабина выявлено не было. Еще одно РКИ [70] исследовало комбинацию фторурацила, цисплатина и интерферона альфа-2b в сравнении с монотерапией фторурацилом у пациентов с резецированной панкреатической аденокарциномой: преимуществ первой схемы терапии по критерию выживаемости выявлено не было. РКИ, проведенное в Японии [71], установило, что применение японских лекарственных трав подавляет воспалительную реакцию после лапароскопического хирургического вмешательства у пациентов с колоректальным раком. В настоящее время в Нидерландах проводятся два протокола [72, 73], один из которых посвящен оценке эффективности и безопасности пери- и постоперационного ухода за илеостомой по новой методике «I-aid» [72], а другой – изучению молекулярных стратегий по лечению пищевода Баррета [73], но оба исследования будут завершены в 2014 г.

Представляемый нами аналитический обзор демонстрирует всю широту спектра современных исследований технологий в абдоминальной хирургии. Наибольшее число работ предсказуемо относится к оценке применения лапароскопической хирургии, однако исследования робот-ассистированной хирургии в абдоминальной области уже занимают значительную нишу. Это может служить указанием на то, что данный метод будет все более востребован уже в ближайшем будущем. Также следует отметить, что основная часть найденных нами работ по оценке применения робот-ассистированных хирургических вмешательств была проведена в Китае, Японии и Южной Корее. Нельзя не упомянуть об интересе ученых к таким технологиям как однопортовая ла-

пароскопическая хирургия, а также к проблемам симуляционной лапароскопии. В целом, несмотря на специфику и консерватизм абдоминальной хирургии, количество и разнообразие найденных в рамках данного обзора исследований позволяют с уверенностью говорить о возрастающей тенденции к рассмотрению клинических проблем и оценке технологий хирургами разных стран на основе принципов доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Viñuela E.F., Gönen M., Brennan M.F., et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg.* 2012 Mar; 255 (3): 446–456. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824682f4.
2. Row D., Weiser M.R. An update on laparoscopic resection for rectal cancer. *Cancer Control.* 2010 Jan; 17 (1): 16–24.
3. Vlug M.S., Wind J., Hollmann M.W., et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg.* 2011 Dec; 254 (6): 868–875. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821fd1ce.
4. Yoshikawa T., Fukunaga T., Taguri M., et al. Laparoscopic or open distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer, a randomized Phase II trial (LANDSCOPE trial). *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Jul; 42 (7): 654–657. doi: 10.1093/jco/hys057. Epub 2012 Apr 29.
5. Liang X., Hou S., Liu H., et al. Effectiveness and safety of laparoscopic resection versus open surgery in patients with rectal cancer: a randomized, controlled trial from China. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2011 Jun; 21 (5): 381–385. doi: 10.1089/lap.2010.0059. Epub 2011 Mar 12.
6. Kang S.B., Park J.W., Jeong S.Y., et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvantchemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jul; 11 (7): 637–645. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70131-5. Epub 2010 Jun 16.
7. Kim H.H., Hyung W.J., Cho G.S., et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report—a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg.* 2010 Mar; 251 (3): 417–420. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181cc8f6b.
8. Kendrick M.L., Cusati D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience. *Arch Surg.* 2010 Jan; 145 (1): 19–23. doi: 10.1001/archsurg.2009.243.
9. Cardona K., Zhou Q., Gönen M., et al. Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb; 20 (2): 548–554. doi: 10.1245/s10434-012-2598-6. Epub 2012 Sep 1.
10. Karanicolas P.J., Elkin E.B., Jacks L.M., et al. Staging laparoscopy in the management of gastric cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg.* 2011 Nov; 213 (5): 644–651. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.018. Epub 2011 Aug 26.
11. Butte J.M., Gönen M., Allen P.J., et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford).* 2011 Jul; 13 (7): 463–472. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00325.x. Epub 2011 Jun 7.
12. Melstrom L.G., Phillips J.D., Bentrem D.J., Wayne J.D. Laparoscopic versus open resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol.* 2012 Oct; 35 (5): 451–454.
13. Karakousis G.C., Singer S., Zheng J., et al. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jun; 18 (6): 1599–1605. doi: 10.1245/s10434-010-1517-y. Epub 2011 Jan 5.
14. Jayaraman S., Gönen M., Brennan M.F., et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: evolution of a technique at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2010 Oct; 211 (4): 503–509. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.06.010.
15. Bartels S.A., Vlug M.S., Henneman D., et al. Less adhesiolysis and hernia repair during completion colectomy after laparoscopic

- emergency colectomy for ulcerative colitis. *Surg Endosc.* 2012 Feb; 26 (2): 368–373. doi: 10.1007/s00464-011-1880-1. Epub 2011 Oct 13.
16. Hatwell C., Bretagnol F., Farges O., et al. Laparoscopic resection of colorectal cancer facilitates simultaneous surgery of synchronous liver metastases. *Colorectal Dis.* 2013 Jan; 15 (1): e21–28. doi: 10.1111/codi.12068.
 17. Maggiori L., Bretagnol F., Ferron M., et al. Laparoscopic colorectal anastomosis using the novel Chex® circular stapler: a case-control study. *Colorectal Dis.* 2011 Jun; 13 (6): 711–715. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02246.x. Epub 2010 Feb 20.
 18. Brouquet A., Bretagnol F., Soprani A., et al. A laparoscopic approach to iterative ileocolonic resection for the recurrence of Crohn's disease. *Surg Endosc.* 2010 Apr; 24 (4): 879–887. doi: 10.1007/s00464-009-0682-1.
 19. Butturini G., Inama M., Malleo G., et al. Perioperative and long-term results of laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy with or without splenic vessels conservation: a retrospective analysis. *J Surg Oncol.* 2012 Mar 15; 105 (4): 387–392. doi: 10.1002/jso.22117. Epub 2011 Oct 24.
 20. Butturini G., Partelli S., Crippa S., et al. Perioperative and long-term results after left pancreatectomy: a single-institution, non-randomized, comparative study between open and laparoscopic approach. *Surg Endosc.* 2011 Sep; 25 (9): 2871–2878. doi: 10.1007/s00464-011-1634-0. Epub 2011 Mar 18.
 21. De Rai P., Zerbi A., Castoldi L., et al. Surgical management of acute pancreatitis in Italy: lessons from a prospective multicentre study. *HPB (Oxford).* 2010 Nov; 12 (9): 597–604. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00201.x. Epub 2010 Sep 2.
 22. Cavallini A., Butturini G., Daskalaki D., et al. Laparoscopic pancreatectomy for solid pseudo-papillary tumors of the pancreas is a suitable technique; our experience with long-term follow-up and review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2011 Feb; 18 (2): 352–357. doi: 10.1245/s10434-010-1332-5. Epub 2010 Sep 17.
 23. Guerrieri M., Campagnacci R., De Sanctis A., et al. Laparoscopic versus open colectomy for TNM stage III colon cancer: results of a prospective multicenter study in Italy. *Surg Today.* 2012 Nov; 42 (11): 1071–1077. doi: 10.1007/s00595-012-0292-8. Epub 2012 Aug 19.
 24. Yamamoto S., Fujita S., Akasu T., et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer using a stapling technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012 Jun; 22 (3): 239–243. doi: 10.1097/SLE.0b013e31824fbb56.
 25. Hida K., Hasegawa S., Kinjo Y., et al. Open versus laparoscopic resection of primary tumor for incurable stage IV colorectal cancer: a large multicenter consecutive patients cohort study. *Ann Surg.* 2012 May; 255 (5): 929–934. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824a99e4.
 26. Kanaya S., Kawamura Y., Kawada H., et al. The delta-shaped anastomosis in laparoscopic distal gastrectomy: analysis of the initial 100 consecutive procedures of intracorporeal gastroduodenostomy. *Gastric Cancer.* 2011 Oct; 14 (4): 365–371. doi: 10.1007/s10120-011-0054-0. Epub 2011 May 15.
 27. Aalbers A.G., Doeksen A., Van Berge Henegouwen M.I., Bemelman W.A. Hand-assisted laparoscopic versus open approach in colorectal surgery: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2010 Apr; 12 (4): 287–295. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01827.x. Epub 2009 Mar 6.
 28. Sheng Q.S., Lin J.J., Chen W.B., et al. Hand-assisted laparoscopic versus open right hemicolectomy: short-term outcomes in a single institution from China. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012 Jun; 22 (3): 267–271. doi: 10.1097/SLE.0b013e3182516577.
 29. Ng L.W., Tung L.M., Cheung H.Y., et al. Hand-assisted laparoscopic versus total laparoscopic right colectomy: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2012 Sep; 14 (9): e612–617. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03028.x.
 30. Cima R.R., Pendlimari R., Holubar S.D., et al. Utility and short-term outcomes of hand-assisted laparoscopic colorectal surgery: a single-institution experience in 1103 patients. *Dis Colon Rectum.* 2011 Sep; 54 (9): 1076–1081. doi: 10.1007/DCR.0b013e3182155904.
 31. Eguchi S., Takatsuki M., Soyama A., et al. Elective living donor liver transplantation by hybrid hand-assisted laparoscopic surgery and short upper midline laparotomy. *Surgery.* 2011 Nov; 150 (5): 1002–1005. doi: 10.1016/j.surg.2011.06.021. Epub 2011 Sep 22.
 32. Pendlimari R., Holubar S.D., Dozois E.J., et al. Technical proficiency in hand-assisted laparoscopic colon and rectal surgery: determining how many cases are required to achieve mastery. *Arch Surg.* 2012 Apr; 147 (4): 317–322. doi: 10.1001/archsurg.2011.879. Epub 2011 Dec 19.
 33. Cai J., Wei D., Gao C.F., et al. A prospective randomized study comparing open versus laparoscopy-assisted D2 radical gastrectomy in advanced gastric cancer. *Digestive Surg.* 2011; 28 (5–6): 331–337. doi: 10.1159/000330782. Epub 2011 Sep 16.
 34. Li J.C., Leung K.L., Ng S.S., et al. Laparoscopic-assisted versus open resection of right-sided colonic cancer—a prospective randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Jan; 27 (1): 95–102. doi: 10.1007/s00384-011-1294-5. Epub 2011 Aug 23.
 35. Laparoscopic-Assisted Resection or Open Resection in Treating Patients With Stage IIA, Stage IIIA, or Stage IIIB Rectal Cancer. Mayo Clinic, Rochester, MN., Phoenix/Scottsdale, AZ. NCT00726622.
 36. Chang G. A Phase III Prospective Randomized Trial Comparing Laparoscopic-assisted Resection Versus Open Resection for Rectal Cancer. MD Anderson Center, NCT00726622.
 37. Jiang X., Hiki N., Nunobe S., et al. Laparoscopy-assisted subtotal gastrectomy with very small remnant stomach: a novel surgical procedure for selected early gastric cancer in the upper stomach. *Gastric Cancer.* 2011 Jun; 14 (2): 194–199. doi: 10.1007/s10120-011-0023-7. Epub 2011 Feb 24.
 38. Mochizuki Y., Kodera Y., Fujiwara M., et al. Single-institute prospective trial of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection for early gastric carcinoma. *Gastric Cancer.* 2012 Apr; 15 (2): 124–130. doi: 10.1007/s10120-011-0079-4. Epub 2011 Aug 13.
 39. Maggiori L., Gaujoux S., Tribillon E., et al. Single-incision laparoscopy for colorectal resection: a systematic review and meta-analysis of more than a thousand procedures. *Colorectal Dis.* 2012 Oct; 14 (10): e643–654. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03105.x.
 40. Cao Z.G., Cai W., Qin M.F., et al. Randomized clinical trial of single-incision versus conventional laparoscopic cholecystectomy: short-term operative outcomes. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011 Oct; 21 (5): 311–313. doi: 10.1097/SLE.0b013e31822cfacd.
 41. Lai E.C., Yang G.P., Tang C.N., et al. Prospective randomized comparative study of single incision laparoscopic cholecystectomy versus conventional four-port laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg.* 2011 Sep; 202 (3): 254–258. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.12.009.
 42. Lee W.S., Choi S.T., Lee J.N., et al. Single-port laparoscopic appendectomy versus conventional laparoscopic appendectomy: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg.* 2013 Feb; 257 (2): 214–218. doi: 10.1097/SLA.0b013e318273bde4.
 43. Gaujoux S., Bretagnol F., Ferron M., Panis Y. Single-incision laparoscopic colonic surgery. *Colorectal Dis.* 2011 Sep; 13 (9): 1066–1071. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02404.x.
 44. Zendejas B., Brydges R., Hamstra S.J., Cook D.A. State of the evidence on simulation-based training for laparoscopic surgery: a systematic review. *Ann Surg.* 2013 Apr; 257 (4): 586–593. doi: 10.1097/SLA.0b013e318288c40b.
 45. Zendejas B., Cook D.A., Bingener J., et al. Simulation-based mastery learning improves patient outcomes in laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2011 Sep; 254 (3): 502–509; discussion 509–511. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822c6994.
 46. von Websky M.W., Vitz M., Raptis D.A., et al. Basic laparoscopic training using the Simbionix LAP Mentor: setting the standards in the novice group. *J Surg Educ.* 2012 Jul-Aug; 69 (4): 459–467. doi: 10.1016/j.jsurg.2011.12.006. Epub 2012 Feb 2.
 47. Yang Y., Wang F., Zhang P., et al. Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012 Nov; 19 (12): 3727–3736. doi: 10.1245/s10434-012-2429-9. Epub 2012 Jul 3.
 48. Park J.S., Choi G.S., Park S.Y., et al. Randomized clinical trial of robot-assisted versus standard laparoscopic right colectomy. *Bry J Surg.* 2012 Sep; 99 (9): 1219–1226. doi: 10.1002/bjs.8841.
 49. Horiguchi A., Uyama I., Ito M., et al. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011 Jul; 18 (4): 488–492. doi: 10.1007/s00534-011-0383-8.
 50. Sarkaria I.S., Rizk N.P., Finley D.J., et al. Combined thoracoscopic and laparoscopic robotic-assisted minimally invasive esophagectomy using a four-arm platform: experience, technique and cautions during early procedure development. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 May; 43 (5): e107–115. doi: 10.1093/ejcts/ezt013. Epub 2013 Jan 30.

51. Horiguchi A., Uyama I., Miyakawa S. Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011 Mar; 18 (2): 287–291. doi: 10.1007/s00534-010-0325-x.
52. Isogaki J., Haruta S., Man-I M., et al. Robot-assisted surgery for gastric cancer: experience at our institute. *Pathobiology.* 2011; 78 (6): 328–333. doi: 10.1159/000330172. Epub 2011 Nov 18.
53. Zhan Q., Deng X.X., Han B., et al. Robotic-assisted pancreatic resection: a report of 47 cases. *Int J Med Robot.* 2013 Mar; 9 (1): 44–51. doi: 10.1002/rcs.1475. Epub 2012 Dec 7.
54. Bao Y., Jiang Z.W., Xie L.F., et al. [Robotic-assisted laparoscopic colectomy for colon cancer: a report of 13 cases]. [Article in Chinese]. *Zhonghua Wei Chang Wai KeZaZhi.* 2011 May; 14 (5): 327–329.
55. Ji W.B., Wang H.G., Zhao Z.M., et al. Robotic-assisted laparoscopic anatomic hepatectomy in China: initial experience. *Ann Surg.* 2011 Feb; 253 (2): 342–348. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ff4601.
56. Cheng K., Shen B., Peng C., et al. Initial experiences in robot-assisted middle pancreatectomy. *HPB (Oxford).* 2013 Apr; 15 (4): 315–321. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00605.x. Epub 2012 Nov 5.
57. Zhang X.L., Jiang Z.W., Zhao K., et al. [Comparative study on clinical efficacy of robot-assisted and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer]. [Article in Chinese]. *Zhonghua Wei Chang Wai KeZaZhi.* 2012 Aug; 15 (8): 804–806.
58. Lai E.C., Yang G.P., Tang C.N. Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy - a comparative study. *Int J Surg.* 2012; 10 (9): 475–479. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.06.003. Epub 2012 Jun 23.
59. Lai E.C., Tang C.N., Li M.K. Robot-assisted laparoscopic hemi-hepatectomy: technique and surgical outcomes. *Int J Surg.* 2012; 10 (1): 11–15. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.10.005. Epub 2011 Nov 3.
60. Leong Q.M., Son D.N., Cho J.S., et al. Robot-assisted intersphincteric resection for low rectal cancer: technique and short-term outcome for 29 consecutive patients. *Surg Endosc.* 2011 Sep; 25 (9): 2987–2992. doi: 10.1007/s00464-011-1657-6. Epub 2011 Apr 12.
61. Eguchi S., Takatsuki M., Hidaka M., et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg.* 2011 Apr; 201 (4): 498–502. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.02.013. Epub 2010 Jul 8.
62. Darwish Murad S., Heimbach J.K., Gores G.J., et al. Excellent quality of life after liver transplantation for patients with perihilar cholangiocarcinoma who have undergone neoadjuvant chemoradiation. *Liver Transpl.* 2013 May; 19 (5): 521–528. doi: 10.1002/lt.23630. Epub 2013 Apr 9.
63. Barreto S.G., Brooke-Smith M., Dolan P., et al. Cirrhosis and microvascular invasion predict outcomes in hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg.* 2013 May; 83 (5): 331–335. doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06196.x. Epub 2012 Sep 3.
64. Hsieh T.H., Mekeel K.L., Crowell M.D., et al. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc.* 2013 Jan; 77 (1): 47–54. doi: 10.1016/j.gie.2012.08.034. Epub 2012 Oct 11.
65. Ardiles V., Ciardullo M.A., D'Agostino D., et al. Transplantation with hyper-reduced liver grafts in children under 10 kg of weight. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Jan; 398 (1): 79–85. doi: 10.1007/s00423-012-1020-y. Epub 2012 Oct 24.
66. Ardiles V., McCormack L., Quiñonez E., et al. Experience using liver transplantation for the treatment of severe bile duct injuries over 20 years in Argentina: results from a National Survey. *HPB (Oxford).* 2011 Aug; 13 (8): 544–550. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00322.x. Epub 2011 Jun 24
67. Endotracheal Cardiac Output Monitor (ECOM) for Patients Undergoing Liver Transplantation. Mayo Clinic, Jacksonville, FL. NCT01299441.
68. Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F., et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA.* 2012 Jul 11; 308 (2): 147–156. doi: 10.1001/jama.2012.7352.
69. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C., et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Sep 8; 304 (10): 1073–1081. doi: 10.1001/jama.2010.1275.
70. Schmidt J., Abel U., Debus J., et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 20; 30 (33): 4077–4083. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2960. Epub 2012 Sep 24.
71. Yoshikawa K., Shimada M., Nishioka M., et al. The effects of the Kampo medicine (Japanese herbal medicine) “Daikenchuto” on the surgical inflammatory response following laparoscopic colorectal resection. *Surg Today.* 2012 Jul; 42 (7): 646–651. doi: 10.1007/s00595-011-0094-4. Epub 2011 Dec 28.
72. Ubbink D.T. The “I-aid”: a new care pathway to improve quality of care and quality of life in ileostomy patients. Academic Medical Centre, Amsterdam. OND1352129.
73. Krisnadath K.K. Evaluating molecular strategies for treatment of Barrett's esophagus. Academic Medical Centre, Amsterdam. OND1343618.

Сведения об авторах:

Хачатрян Георгий Рубенович

научный сотрудник Автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» (АНО НЦ ОТЗ)

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (916) 479-7524

E-mail: revenant87@yandex.ru

Скипенко Олег Григорьевич

заместитель директора по научной работе и руководитель отделения хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2

Телефон: +7 (965) 436-5945

E-mail: oskipenko@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Analytical Report on Recent Trials Evaluating Technologies in Abdominal Surgery

G.R. Khachatryan, O.G. Skipenko

Abdominal surgery is one of the most meaningful fields both in surgery and in medicine. We present here an analytical report on recent trials evaluating technologies such as laparoscopic surgery, robot-assisted surgery, transplantation and other new technologies existing and being researched nowadays in abdominal surgery all over the world.

KEYWORDS: evidence-based medicine, abdominal surgery, analytical report, new technologies, recent trials, laparoscopic surgery, robot-assisted surgery, transplantation.

Оценка потребностей в объемах оказания специализированной медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом

Н.В. Хан

Центр развития долгосрочных программ Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

В статье представлены расчеты, обосновывающие потребность в создании центров, реализующих технологии «стентирования». Подобные аналитические исследования необходимы для определения объемов и направлений инвестирования в развитие медицинских услуг для внедрения в широкую практику здравоохранения современных технологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинская технология, стентирование, рентгенэндоваскулярные вмешательства, острый инфаркт миокарда, численность населения, плотность проживания.

Концепцию расширения пораженных участков сосуда с помощью некоего каркаса еще 40 лет назад предложил Ч. Доттер. Разработка метода заняла длительное время: первая операция по этой технологии была произведена только в 1986 г. и лишь в 1993 г. была доказана эффективность стентирования для восстановления проходимости коронарной артерии и удержания ее в новом состоянии в дальнейшем [1]. В последующие годы началась своеобразная «стентомания» – лавинообразный рост частоты использования коронарных стентов благодаря как увеличению количества рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущество коронарного стентирования перед обычной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой (ЧТКА), так и хорошим результатам, которые клиницисты наблюдали при их использовании на практике [2]. Сегодня стентирование как медицинская технология успешно используется в подавляющем большинстве стран. Так, в США и Европе от 50 до 80 % процедур ЧТКА включают использование хотя бы одного стента. Обычно операция проходит успешно, она относительно безопасна и риск осложнений после нее минимален. Ограничения после этого, как правило, снимаются, человек возвращается к обычной жизни, а наблюдение проводится периодически у врача по месту жительства. При этом кардиологи не прекращают исследования, направленные на совершенствование технологий проведения стентирования и самих стентов с целью получения все более стабильной положительной динамики исходов лечения. В настоящее время разработано около 400 моделей стентов, различающихся по сплаву, из которого они изготовлены, а также по длине, дизайну отверстий, покрытию поверхности, контактирующей с кровью, системе доставки в коронарные сосуды.

В России доступность чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) хоть и растет, но все еще остается недостаточной. Острый коронарный синдром (ОКС) – одно из основных сердечно-сосудистых нарушений, определяющих высокий уровень смертности населения в РФ. ЧКВ являются одним из основных способов лечения ОКС, недостаточная частота их проведения рассматривается как важная проблема, препятствующая улучшению исходов лечения.

В.В. Кучеров и соавт., описывая результаты лечения 675 больных с ОКС в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко, отмечают следующее: «Производя предварительный анализ, мы пришли к выводу, что наши результаты коррелируют с данными регистра OASIS и триала PURSUIT, показавших существенную разницу в подходе к ранней инвазивной стратегии в странах Северной и Южной Америки, Западной и Восточной Европы. По мнению специалистов, эта разница вполне объяснима доступностью материальных ресурсов, различиями между системами медицинской помощи на национальном уровне и на уровне медицинских учреждений. Так, регистр OASIS показал, что доступность средств катетеризации является главным определителем их последующего использования. По его данным, ранние ЧТКА проводились у 12,6 % пациентов, доставленных в госпитали, где были возможности катетеризации, по сравнению с только 1,9 % в учреждениях, где такой возможности не было» [3].

Данные по использованию стентирования в США и странах Западной Европы приведены в табл. 1. Если сравнить общее число диагностических и лечебных рентгенэндоваскулярных вмешательств, выполненных в нашей стране за 2009–2010 гг. по данным, представленным Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесян [4], и количество лечебных

вмешательств при остром коронарном синдроме (ОКС), то окажется, что доля ЧКВ при ОКС не превышает 32 % (табл. 2).

Если соотнести эту величину (32 %) с общим объемом стентирования, выполняемым существующими в РФ центрами, то для зарегистрированных на сегодня в системе здравоохранения больных с такими заболеваниями

как острый инфаркт миокарда (ОИМ), повторный ОИМ и нестабильная стенокардия, вероятность получить оперативное рентгенэндоваскулярное вмешательство равняется 2,67 %. В расчете на все население страны у нас выполняется 172 стентирования при ОКС на 1 млн человек в год, что практически в 10 раз ниже соответствующих западноевропейских данных (см. табл. 1).

Таблица 1. Популяционные данные о потребности в стентировании

Показатели	США	Западная Европа
Население	311 000 000	400 000 000
Число ЧКВ за 12 месяцев	973 000	129 000
Доля ЧКВ, выполненных больным с ОКС	70,0 %	65,0 %
Число ЧКВ при ОКС	681 100	733 850
Число ЧКВ на 1 млн населения	3129	2823
Число ЧКВ при ОКС на 1 млн населения	2190	1835

Примечание. Для установления популяционных параметров стентирования нами были использованы данные европейского и американского обществ кардиологов (Американской коллегии кардиологов – The American College of Cardiology, ACC; Европейского общества кардиологов – European Society of Cardiology, ESC), а также профессионального маркетингового агентства Millenium Research Group (MRG), которое считается мировым лидером по сбору и обработке медицинской информации.

Таблица 2. Доля ЧКВ, выполняемых при ОКС в отдельных медицинских организациях

№	Наименование учреждения	Город	Число ЧКВ	Число ЧКВ при ОКС	Доля ЧКВ при ОКС от всех ЧКВ, %
1	Краевая клиническая больница	Красноярск	2062	1362	66,05
2	Краевая клиническая больница №2	Пермь	77	14	18,18
3	Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаловского "Центр грудной хирургии"	Краснодар	1811	804	44,40
4	НИИПК им. Е.Н. Мешалкина	Новосибирск	4873	923	18,94
5	Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России	Москва	2503	381	15,22
6	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения РАМН	Кемерово	1172	163	13,91
7	НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова	Санкт-Петербург	1574	807	51,27
8	Республиканский кардиологический диспансер	Уфа	669	314	46,94
9	Кардиологический центр	Тюмень	1454	413	28,40
	ИТОГО	–	16 195	5181	31,99

Таблица 3. Прогнозный расчет потребности в стентировании на основании существующей статистики заболеваемости ОКС по субъектам РФ

Регионы, округа	Численность населения	Число больных (ОИМ + повторный ОИМ + нестабильная стенокардия)			Общее число операций стентирования (независимо от заболевания) в год	ЧКВ при ОКС (40% от общего числа ЧКВ)	Доля операций стентирования при ОКС в расчете на количество выписанных больных (с повторным ОИМ + нестабильная стенокардия)	Число стентирований при ОКС на 1 млн чел.
		всего	из них: доставленные по экстренным показаниям	из них: доставленные скорой помощью				
Российская Федерация	142 960 908	914 091	775 184	514 219	52 870	24 564	2,69 %	172
Центральный федеральный округ	38 491 687	218 358	186 309	135 024	14 979	8476	3,88 %	220
Белгородская обл.	1 534 213	4906	4002	2794	379	154	3,13 %	100
Брянская обл.	1 269 885	6162	4122	3035	23	17	0,28 %	14
Владимирская обл.	1 436 531	11 504	9749	4928	48	64	0,56 %	45

Регионы, округа	Численность населения	Число больных (ОИМ + повторный ОИМ + нестабильная стенокардия)			Общее число операций стентирования (независимо от заболевания) в год	ЧКВ при ОКС (40% от общего числа ЧКВ)	Доля операций стентирования при ОКС в расчете на количество выпущенных больных (с повторным ОИМ + нестабильная стенокардия)	Число стентирований при ОКС на 1 млн чел.
		всего	из них: доставленные по экстренным показаниям	из них: доставленные скорой помощью				
Воронежская обл.	2 333 158	15 454	14 206	9194	589	250	1,62 %	107
Ивановская обл.	1 057 074	5973	5408	3847	643	266	4,45 %	252
Калужская обл.	1 008 710	4815	3861	2652	134	110	2,28 %	109
Костромская обл.	664 078	5332	3427	2250	0	0	0,00 %	0
Курская обл.	1 123 605	5934	5637	2561	371	140	2,35 %	124
Липецкая обл.	1 168 971	6125	4966	3769	151	58	0,94 %	49
Московская обл.	7 152 450	36 380	36 380	24 935	298	320	0,88 %	45
Орловская обл.	783 437	4033	3455	2565	111	52	1,29 %	66
Рязанская обл.	1 150 147	16 266	9049	4769	197	88	0,54 %	76
Смоленская обл.	981 685	5035	5035	3757	150	61	1,22 %	62
Тамбовская обл.	1 086 122	6363	6363	4419	125	55	0,86 %	50
Тверская обл.	1 346 143	10 043	6658	3703	0	4	0,04 %	3
Тульская обл.	1 547 438	9450	7028	4710	2	1	0,01 %	1
Ярославская обл.	1 271 018	6813	6263	4033	259	12	0,18 %	9
Москва	11 577 022	57 770	50 700	47 103	11 499	6825	11,81 %	590
Северо-Западный федеральный округ	13 642 951	74 162	66 474	52 658	5609	2669	3,60 %	196
Республика Карелия	641 131	3688	3047	1953	328	0	0,00 %	0
Республика Коми	894 526	4081	4081	2616	262	117	2,87 %	131
Архангельская обл.	1 219 207	5015	4830	2423	716	214	4,28 %	176
Ненецкий АО	42 271	76	76	45	0	0	0,00 %	0
Вологодская обл.	1 199 868	4656	3690	2488	47	30	0,64 %	25
Калининградская обл.	944 310	2901	2538	1224	12	19	0,65 %	20
Ленинградская обл.	1 726 244	8260	6991	5681	6	0	0,00 %	0
Мурманская обл.	791 012	3924	3814	2603	126	156	3,99 %	198
Новгородская обл.	631 274	4299	3589	2725	0	12	0,28 %	19
Псковская обл.	669 098	4200	2930	1874	170	77	1,84 %	115
Санкт-Петербург	4 926 281	33 138	30 964	29 071	3942	2 043	6,17 %	415
Южный федеральный округ	13 867 704	91 030	74 010	48 449	3645	1 602	1,76 %	116
Республика Адыгея	441 193	4500	3689	2760	0	0	0,00 %	0
Республика Калмыкия	287 796	2794	2149	958	0	0	0,00 %	0
Краснодарский край	5 257 231	30 178	24 183	16 950	1787	794	2,63 %	151
Астраханская обл.	1 012 386	6040	4765	4361	1001	412	6,82 %	407
Волгоградская обл.	2 601 165	15 196	11 919	7720	84	36	0,24 %	14
Ростовская обл.	4 267 933	32 322	27 305	15 700	773	360	1,11 %	84
Северо-Кавказский федеральный округ	9 465 975	35 041	28 267	14 603	932	356	1,02 %	38
Республика Дагестан	2 922 326	4895	3451	2764	0	0	0,00 %	0
Республика Ингушетия	422 510	511	138	104	0	0	0,00 %	0
Кабардино-Балкарская республика	859 427	3364	2355	1432	0	0	0,00 %	0
Карачаево-Черкесская республика	476 039	5614	4241	1300	21	0	0,00 %	0
Республика Северная Осетия-Алания	710 757	3454	1854	987	47	24	0,68 %	33
Чеченская республика	1 288 639	1588	803	262	0	0	0,00 %	0
Ставропольский край	2 786 277	15 615	15 425	7754	864	332	2,13 %	119

Регионы, округа	Численность населения	Число больных (ОИМ + повторный ОИМ + нестабильная стенокардия)			Общее число операций стентирования (независимо от заболевания) в год	ЧКВ при ОКС (40% от общего числа ЧКВ)	Доля операций стентирования при ОКС в расчете на количество выписанных больных (с повторным ОИМ + нестабильная стенокардия)	Число стентирований при ОКС на 1 млн чел.
		всего	из них: доставленные по экстренным показаниям	из них: доставленные скорой помощью				
Приволжский федеральный округ	29 845 615	208 779	182 306	111 426	8797	3578	1,71 %	120
Республика Башкортостан	4 068 165	16 200	12 865	7076	1205	382	2,36 %	94
Республика Марий Эл	693 958	3370	2600	1776	0	0	0,00 %	0
Республика Мордовия	829 359	7093	5977	3609	27	0	0,00 %	0
Республика Татарстан	3 795 337	22 280	17 592	10 381	1772	637	2,86 %	168
Удмуртская республика	1 519 240	8622	8102	4093	283	141	1,64 %	93
Чувашская республика	1 248 765	6736	5654	4051	485	223	3,31 %	179
Пермский край	2 632 312	18 833	18 833	12 215	266	112	0,59 %	43
Кировская обл.	1 333 336	9697	8305	6365	209	110	1,14 %	83
Нижегородская обл.	3 302 298	18 550	13 903	10 185	724	375	2,02 %	113
Оренбургская обл.	2 027 581	17 831	17 643	8613	597	275	1,54 %	136
Пензенская обл.	1 380 272	14 287	13 380	5956	1439	557	3,90 %	404
Самарская обл.	3 214 688	31 435	29 223	16 186	1075	422	1,34 %	131
Саратовская обл.	2 514 018	22 239	18 077	13 585	510	260	1,17 %	104
Ульяновская обл.	1 286 286	11 606	10 152	7335	205	82	0,71 %	64
Уральский федеральный округ	12 115 188	91 308	77 019	47 440	6538	1958	2,14 %	162
Курганская обл.	902 538	4130	2968	2015	43	0	0,00 %	0
Свердловская обл.	4 302 410	41 856	36 923	21 259	2290	714	1,70 %	166
Тюменская обл.	3 432 352	13 661	13 117	9509	3030	582	4,26 %	169
Ханты-Мансийский АО	1 549 186	5039	5039	3847	1284	482	9,57 %	311
Ямало-Ненецкий АО	530 742	1468	924	529	0	0	0,00 %	0
Челябинская обл.	3 477 888	31 661	24 011	14 657	1175	181	0,57 %	52
Сибирский федеральный округ	19 256 405	148 981	120 104	79 629	10 167	5272	3,54 %	274
Республика Алтай	207 478	981	981	435	0	0	0,00 %	0
Республика Бурятия	971 465	4687	4020	2728	134	68	1,46 %	70
Республика Тыва	308 740	596	410	319	0	0	0,00 %	0
Республика Хакасия	532 210	2234	1666	882	0	0	0,00 %	0
Алтайский край	2 412 294	13 904	9868	7101	643	334	2,40 %	138
Забайкальский край	1 102 775	6537	4391	2760	80	35	0,54 %	32
Красноярский край	2 833 750	22 144	16 217	11 686	2937	1259	5,68 %	444
Иркутская обл.	2 426 154	32 593	20 043	13 527	346	283	0,87%	117
Кемеровская обл.	2 756 042	23 288	23 288	14 029	393	723	3,10 %	262
Новосибирская обл.	2 676 664	21 842	21 842	13 614	4297	2016	9,23 %	753
Омская обл.	1 975 690	11 447	9590	6941	332	167	1,46 %	85
Томская обл.	1 053 143	8728	7788	5607	1005	387	4,43 %	367
Дальневосточный федеральный округ	6 275 383	45 265	39 710	24 313	1659	653	1,44 %	104
Республика Саха (Якутия)	957 058	3576	3213	2277	242	249	6,96 %	260
Камчатский край	320 908	1512	1179	916	0	0	0,00 %	0
Приморский край	1 952 014	19 209	16 716	8051	408	184	0,96 %	94
Хабаровский край	1 342 681	11 890	10 914	7661	685	122	1,03 %	91
Амурская обл.	825 116	4734	4198	2987	72	0	0,00 %	0

Регионы, округа	Численность населения	Число больных (ОИМ + повторный ОИМ + нестабильная стенокардия)			Общее число операций стентирования (независимо от заболевания) в год	ЧКВ при ОКС (40% от общего числа ЧКВ)	Доля операций стентирования при ОКС в расчете на количество выпущенных больных (с повторным ОИМ + нестабильная стенокардия)	Число стентирований при ОКС на 1 млн чел.
		всего	из них: доставленные по экстренным показаниям	из них: доставленные скорой помощью				
Магаданская обл.	155 510	693	685	475	62	0	0,00 %	0
Сахалинская обл.	496 071	2686	1950	1334	190	98	3,66 %	198
Еврейская авт. обл.	175 358	878	798	576	0	0	0,00 %	0
Чукотский АО	50 667	87	57	36	0	0	0,00 %	0

Ранжирование регионов по количеству проводимых операций стентирования (табл. 3) показывает, что у жителей г. Москвы (11,81 %), Ханты-Мансийского автономного округа (9,57 %), Новосибирской области (9,23 %) вероятность получить своевременную специализированную помощь более чем в 4 раза выше, чем в среднем по России. Регионы-пионеры поднимают статистические данные по округам и стране в целом, но существующие различия показывают несовершенство социальных подходов к организации предоставления медицинской помощи. Нам следует задать социальный ориентир предоставления помощи на уровне регионов с высокой обеспеченностью жизненно необходимыми медицинскими услугами.

Имеющиеся данные позволяют рассчитать популяционную потребность в объемах оказания специализированной помощи больным с ОКС, включающей применение рентгенэндоваскулярных методов лечения. Для того

чтобы вывести регионы на уровень лучших практик в России, потребуется 12-кратное увеличение рентгенэндоваскулярных вмешательств при ОКС к 2020 г. В абсолютном числовом измерении это расчетное значение выше европейского уровня обеспеченности примерно на 10 % (расчет на популяционном европейском уровне дает 262 333 вмешательства против 294 773 при 12-кратном увеличении). Данное отклонение вполне объяснимо, учитывая результаты программ по борьбе с инфекционными заболеваниями, реализуемых в Европейском союзе с конца XX века. Возможно, расчетный уровень может быть достигнут и ранее 2020 г., поскольку в некоторых регионах предлагаемая задача доступности рентгенэндоваскулярных методов лечения при ОКС практически решена. Предлагаемый расчет показывает потребности системы здравоохранения в дополнительных ресурсах для создания равной доступности медицинской услуги для всех жителей страны.

Таблица 4. Данные по оказанию специализированной кардиологической помощи на территории РФ в 2011 г. и расчетный показатель ее увеличения к 2020 г.

Регионы, округа	2011 г.					Число операций стентирования при ОКС в случае 12-кратного увеличения стентирования к 2020 г.
	Число центров, осуществляющих диагностические и лечебные рентгенэндоваскулярные вмешательства	Число больных, подвергнутых диагностическим и лечебным рентгенэндоваскулярным вмешательствам	Количество ЧКВ	Количество рентгенэндоваскулярных лечебных вмешательств при сосудистой патологии	Количество выполненных коронарографий	
Российская Федерация	181	304 898	61 411	16 756	168 297	294 773
Центральный федеральный округ	67	92 146	21 190	8273	53 144	64 022
Белгородская обл.	1	1996	384	136	1164	2552
Брянская обл.	1	1194	43	144	497	2112
Владимирская обл.	2	1577	161	0	1109	2389
Воронежская обл.	1	5050	624	207	2603	3881
Ивановская обл.	1	2053	665	82	1057	1758
Калужская обл.	2	1659	275	93	1012	1678
Костромская обл.	0	0	–	–	–	1105
Курская обл.	1	1630	349	265	901	1869
Липецкая обл.	1	1540	144	0	1077	1944
Московская обл.	4	4702	801	534	1702	11 896

Регионы, округа	2011 г.					Число операций стентирования при ОКС в случае 12-кратного увеличения стентирования к 2020 г.
	Число центров, осуществляющих диагностические и лечебные рентгенэндоваскулярные вмешательства	Число больных, подвергнутых диагностическим и лечебным рентгенэндоваскулярным вмешательствам	Количество ЧКВ	Количество рентгенэндоваскулярных лечебных вмешательств при сосудистой патологии	Количество выполненных коронарографий	
Орловская обл.	1	1457	130	77	677	1303
Рязанская обл.	1	1752	219	124	928	1913
Смоленская обл.	2	1177	153	0	637	1633
Тамбовская обл.	1	1485	137	120	692	1807
Тверская обл.	1	712	11	0	385	2239
Тульская обл.	1	2064	2	54	125	2574
Ярославская обл.	1	672	30	0	385	2114
Москва	45	61 426	17 062	6437	38 193	19 256
Северо-Западный федеральный округ	24	31 243	6672	–	–	37 937
Республика Карелия	1	0	–	–	–	1777
Республика Коми	1	2171	293	48	1413	2480
Архангельская обл.	2	4054	536	655	1799	3380
Ненецкий АО	0	0	–	–	–	117
Вологодская обл.	2	1058	74	113	474	3326
Калининградская обл.	1	884	47	0	489	2618
Ленинградская обл.	0	0	–	–	–	4785
Мурманская обл.	1	2642	391	141	1672	2193
Новгородская обл.	1	356	30	232	18	1750
Псковская обл.	1	510	193	74	481	1855
Санкт-Петербург	14	19 568	5108	2421	12 648	13 656
Южный федеральный округ	12	24 168	4006	1338	14 966	23 066
Республика Адыгея	0	0	–	–	–	734
Республика Калмыкия	0	0	–	–	–	479
Краснодарский край	2	12 636	1986	615	8073	8744
Астраханская обл.	1	4102	1030	144	3096	1684
Волгоградская обл.	3	1282	91	77	742	4326
Ростовская обл.	6	6148	899	502	3055	7099
Северо-Кавказский федеральный округ	5	4514	890	203	2534	15 744
Республика Дагестан	3	728	0	50	404	4861
Республика Ингушетия	0	0	–	–	–	703
Кабардино-Балкарская республика	0	0	–	–	–	1429
Карачаево-Черкесская республика	0	0	–	–	–	792
Республика Северная Осетия-Алания	1	1029	59	0	0	1182
Чеченская республика	0	0	–	–	–	2143
Ставропольский край	1	2757	831	153	2130	4634
Приволжский федеральный округ	34	57 732	8944	3465	36 873	49 641
Республика Башкортостан	4	6283	955	842	4465	6766
Республика Марий Эл	0	0	–	–	–	1154
Республика Мордовия	1	682	0	0	381	1379

Регионы, округа	2011 г.					Число операций стентирования при ОКС в случае 12-кратного увеличения стентирования к 2020 г.
	Число центров, осуществляющих диагностические и лечебные рентгенэндоваскулярные вмешательства	Число больных, подвергнутых диагностическим и лечебным рентгенэндоваскулярным вмешательствам	Количество ЧКВ	Количество рентгенэндоваскулярных лечебных вмешательств при сосудистой патологии	Количество выполненных коронарографий	
Республика Татарстан	6	10 969	1592	811	5376	6313
Удмуртская республика	1	1249	353	0	958	2527
Чувашская республика	2	1897	558	0	1655	2077
Пермский край	2	11 853	280	281	8826	4378
Кировская обл.	1	2010	276	49	1115	2218
Нижегородская обл.	6	6513	937	355	3159	5493
Оренбургская обл.	1	2528	688	300	1739	3372
Пензенская обл.	1	2200	1393	200	1869	2296
Самарская обл.	4	6035	1056	448	3426	5347
Саратовская обл.	4	4070	651	71	3042	4181
Ульяновская обл.	1	1443	205	108	862	2139
Уральский федеральный округ	13	28 061	4896	1270	17 571	33 585
Курганская обл.	0	0	–	–	–	2502
Свердловская обл.	6	8773	1784	294	6358	11 927
Тюменская обл.	1	4246	1454	0	3082	3749
Ханты–Мансийский АО	2	4742	1205	390	3238	4295
Ямало–Ненецкий АО	0	0	–	–	–	1471
Челябинская обл.	4	10 300	453	586	4893	9641
Сибирский федеральный округ	18	54 871	13 181	1980	36 997	53 381
Республика Алтай	0	0	–	–	–	575
Республика Бурятия	1	1804	171	81	1065	2693
Республика Тыва	0	0	–	–	–	856
Республика Хакасия	0	0	–	–	–	1 475
Алтайский край	2	3820	835	0	2512	6687
Забайкальский край	1	2724	88	0	715	3057
Красноярский край	4	14 063	3147	389	12 128	7855
Иркутская обл.	2	3646	707	446	2395	6726
Кемеровская обл.	2	7618	1807	64	5660	7640
Новосибирская обл.	3	14 388	5041	813	7385	7420
Омская обл.	2	3682	418	187	2425	5477
Томская обл.	1	3126	967	0	2712	2919
Дальневосточный федеральный округ	8	12 163	1632	227	6212	17 396
Республика Саха (Якутия)	2	5264	622	0	1335	2653
Камчатский край	0	0	–	–	–	890
Приморский край	2	3338	459	100	2365	5411
Хабаровский край	3	2808	305	127	1759	3722
Амурская обл.	0	0	–	–	–	2287
Магаданская обл.	0	0	–	–	–	431
Сахалинская обл.	1	753	246	0	753	1375
Еврейская авт. обл.	0	0	–	–	–	486
Чукотский АО	0	0	–	–	–	140

Таблица 5. Предлагаемые варианты расчета обеспеченности субъектов РФ центрами для выполнения диагностических и лечебных рентгенэндоваскулярных вмешательств

Регион, округ	Количество центров, выполняющих диагностические и лечебные рентгенэндоваскулярные вмешательства	Необходимое количество центров для выполнения вмешательств на популяционном уровне		Необходимое количество дополнительных центров для выполнения вмешательств на популяционном уровне	
		Вариант 1 с учетом плотности населения	Вариант 2 без учета плотности населения	Вариант 1 с учетом плотности населения	Вариант 2 без учета плотности населения
Российская Федерация	181	354	477	173	296
Центральный федеральный округ	67	77	128	10	61
Северо-Западный федеральный округ	24	46	46	22	22
Южный федеральный округ	12	28	46	16	34
Северо-Кавказский федеральный округ	5	19	32	14	27
Приволжский федеральный округ	34	60	99	26	65
Уральский федеральный округ	13	40	40	27	27
Сибирский федеральный округ	18	64	64	46	46
Дальневосточный федеральный округ	8	21	21	13	13

Учитывая важность своевременного рентгенэндоваскулярного вмешательства, особое значение приобретает месторасположение соответствующего кардиологического центра на территории каждого субъекта РФ. Исходя из сложившегося опыта по размещению таких региональных и первичных центров, а также из результатов обсуждения и рекомендаций, одобренных организаторами системы здравоохранения (мозговой штурм от 04.04.2012 г., проведенный в РАНХиГС при Президенте РФ), на каждые 300 тыс. человек населения должен приходиться один специализированный центр, выполняющий диагностические и лечебные рентгенэндоваскулярные вмешательства.

Округа существенным образом различаются по плотности населения. Учитывая это обстоятельство, рассмотрим два варианта расчета необходимого числа таких центров на территории РФ. Первый вариант: в округах с высокой плотностью населения увеличиваем количество населения на один центр до 500 тыс. чел. Второй вариант: оставляем для всех субъектов РФ исходный расчет – один центр на 300 тыс. чел. (табл. 5).

Проведенный расчет показывает, что в первом варианте потребность составляет 173 дополнительных центра, а во втором – 296 дополнительных центров, что означает практически двукратное увеличение существующего количества центров.

Для проведения экстренных вмешательств каждый центр должен обладать квалифицированным персоналом, доступным 4 смены 10 месяцев в году (без пропусков на отпуска, обучение или в связи с временной нетрудоспособностью). С учетом потребности в новых центрах, необходимых для достижения 12-кратного увеличения количества лечебных

рентгенэндоваскулярных вмешательств, остро стоит проблема новых кадров (минимум 30 % выпускников не приходят на рабочие места). Рассчитанная нами с учетом всех вышеупомянутых условий дополнительная потребность во врачебном персонале для новых центров составляет 1080 и 1847 человек при первом и втором варианте расчета (173 и 296 новых центров) соответственно.

Исследуя реализуемые сегодня планы по модернизации региональных систем здравоохранения, рассматриваемое увеличение числа центров и, соответственно, рентгенэндоваскулярных вмешательств не кажутся неисполнимыми. Однако механизм широкого внедрения данной медицинской услуги состоит из нескольких звеньев и для его эффективной реализации организаторам системы здравоохранения в современных условиях требуется не дополнительный административный ресурс, а знания и умения использовать методы государственного регулирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Payne M.M. Charles Theodore Dotter: The Father of Intervention. *Tex Heart Inst J.* 2001; 28 (1): 28–38.
2. Самко А.Н., Буза В.В., Карпов Ю.А. Место коронарного стентирования в лечении ишемической болезни сердца. *РМЖ.* 2002; №18. http://rmj.ru/articles_1088.htm
3. Кучеров В.В., Чернов С.А., Кутепов Ю.С., Соколянский Н.В., Гайдуков А.В., Абрамов А.Н., Степура Д.К., Захаров С.В. К вопросу о тактике лечения больных с острым коронарным синдромом. <http://www.endo-vascular.ru/articles.html?id=10>
4. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Ступаков И.Н., Горбачевский С.В., Юрлов И.А., Самородская И.В., Ботнарь Ю.М., Аракелян В.С. Федеральный справочник хирургических и эндоваскулярных операций на сердце и сосудах и методические рекомендации по учету операций на сердце и сосудах при подготовке годовых статистических отчетов. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2008; №3: 4–24.

Сведения об авторе:**Хан Нинель Викторовна**

директор Центра развития долгосрочных программ Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, канд. экон. наук

Адрес для переписки:

119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 82

Телефон: +7 (903) 739-3838**E-mail:** n-khan@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**Expert Evaluation****Estimating the Amount of Specialized Medical Care Required for Patients with Acute Coronary Syndrome****N.V. Khan**

This article presents some calculations that justify the creation of centers specializing in the technologies of bypass surgery. Such analytical studies are necessary in order to estimate the amount and directions of investment in the development of medical services that will allow modern medical technologies to be widely implemented in the clinical practice.

KEYWORDS: medical technology, bypass surgery, x-ray endovascular interventions, acute myocardial infarction, population size, population density.

Основные отличия медицинских изделий от лекарственных препаратов и особенности их исследования

В.В. Омеляновский

Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

Медицинская техника и изделия медицинского назначения относятся к наиболее затратным и слабо регулируемым элементам системы здравоохранения. В отличие от лекарственных препаратов медицинские изделия имеют определенные особенности с точки зрения способов их изучения, оценки эффективности и безопасности, путей внедрения в медицинскую практику и подходов к возмещению их стоимости для пациентов. Эти особенности определяют специфические требования по проведению комплекса исследований и испытаний для получения данных о клинической эффективности, безопасности и экономической приемлемости.

В статье анализируются современные сложности оценки клинической и экономической эффективности медицинских изделий, объективные ограничения для проведения «золотого стандарта» исследований, их отличия от лекарственных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинские изделия, оценка технологий здравоохранения, доступ на рынок, медицинские технологии.

Современную систему здравоохранения трудно представить без медицинского оборудования, диагностических средств и расходных материалов. Реализация многообразных задач медицинской диагностики и лечения невозможна без применения технических средств. Обращение медицинских изделий (МИ) у нас в стране, как и во всем мире, связано с определенными трудностями ввиду большого их разнообразия, сложности как классификации, так и подходов к нормативному регулированию.

Для решения этих задач необходима единая информационная основа при разработке, производстве, исследованиях, закупках и эксплуатации МИ.

Медицинская техника и изделия медицинского назначения относятся к наиболее наукоемким направлениям промышленности. Уровень технологии в медицинской промышленности сравним с уровнем технологии военного назначения и зачастую является результатом конверсии, проводимой на оборонных предприятиях. По мнению экспертов, в настоящее время в мире обращается более полумиллиона медицинских изделий, не всегда отличающихся высоким качеством, безопасностью и эффективностью [1]. На сегодняшний день более 20 000 компаний производят свыше 80 000 изделий только для нужд рынка США [2].

В отличие от лекарственных препаратов технические средства терапии и диагностики имеют уникальные особенности с точки зрения технологии их разработки, способов изучения, оценки эффективности и безопасности, путей внедрения в медицинскую практику и подходов к финансированию или возмещению их стоимости. Эти

особенности определяют специфические требования к проведению комплекса исследований и испытаний для получения данных о клинической эффективности, безопасности и экономической приемлемости.

Основная проблема, возникающая при изучении новых МИ, заключается в необходимости комплексной оценки параметров их медицинской (клинической) эффективности и критериев технической и токсикологической безопасности. Механизм действия медицинской техники основан на биомеханическом подходе к «коррекции» возникшего в организме пациента патологического процесса, т.е. к диагностике нарушений и восстановлению (включая замену) поврежденных органов или структур. Так, в качестве примеров можно назвать системы рентгенологической диагностики, компьютерную и магнитно-резонансную томографию (используется для диагностики таких состояний, как инсульты и опухоли), искусственный сустав (используется в хирургии для восстановления функции поврежденного коленного или тазобедренного сустава), а также стенты, клапаны в кардиохирургии и многие другие технологии.

Другая существенная проблема связана с продвижением новых МИ в практическую систему здравоохранения. В отличие от положения с лекарственными препаратами, применение которых в клинической практике допускается лишь на основании данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в отношении МИ таких нормативных требований сегодня не существует. Формально данных о безопасности и эффективности МИ, представленных

Таблица 1. Различия между медицинской техникой и лекарственными препаратами [4]

Характеристики	Техника	Препараты
Разнообразие	> 10 000 видов	~ 1 000 препаратов
Рынок	Новые медицинские устройства часто являются нишевыми продуктами с небольшими рынками сбыта – значительно меньше 10 млн долларов	За исключением орфанных лекарств, новые лекарственные препараты имеют многомиллионные рынки сбыта
Жизненный цикл	Короткий жизненный цикл продукта и короткий период окупаемости инвестиций (обычно 18 мес. с момента выхода на рынок). В большинстве случаев новый продукт имеет дополнительные функции и более высокую клиническую эффективность, благодаря небольшим поэтапным доработкам	Растянутый во времени, защищенный патентом жизненный цикл продукта и длительный срок окупаемости инвестиций (> 10 лет)
Тип воздействия	Основан на принципах механики, электроники и материаловедения	Основан на принципах фармакологии и химии
Механизм действия	Обычно оказывает физическое воздействие	Обладают биологической активностью: эффективны при всасывании в организме
Разработка	Разрабатываются с целью выполнения определенных функций с учетом принципов качества, безопасности и эффективности. Часто в ходе обоснования проекта удается доказать эффективность в лабораторных условиях (in vitro)	Создаются путем проведения исследований и выбора с учетом качества, безопасности и эффективности в реальных условиях (in vivo)
Нормативное регулирование	Маркировка Управления США по контролю качества продовольствия и медикаментов (FDA); маркировка CE Европейского Союза в зависимости от класса риска; регистрация в РФ	Выдача разрешения или лицензирование после всесторонних клинических испытаний

производителем, достаточно для выхода МИ на рынок. Поэтому для многих МИ их внедрение в клиническую практику происходит быстро и иногда намного раньше, чем завершены клинические исследования и получены их первые результаты.

Система доступа МИ в США регулируется центром CDRH (The Center for Devices and Radiological Health, функционирует в рамках FDA), который ответствен за пред- и пострегистрационное обращение МИ, включая вопросы регулирования производства, упаковки, маркировки и импорта МИ на территории США. Кроме того, CDRH регулирует проведение клинических исследований МИ, осуществляет сбор и анализ актуальной информации о побочных эффектах и осложнениях от использования МИ, регулирует стандарты надлежащей практики производства (GMP), этические вопросы применения МИ, программ пострегистрационного наблюдения их эффективности и др. [3].

В соответствии с федеральным законом (ФЗ) РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» №323, к медицинским изделиям относятся любые инструменты, аппараты, приборы, оборудование, материалы и прочие изделия со следующими характеристиками:

- применяются в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой, а также вместе с другими принадлежностями, необходимыми для использования указанных изделий по назначению, включая специальное программное обеспечение;
- предназначены производителем для профилактики, диагностики, лечения заболеваний и медицинской реабилитации, мониторинга состояния

организма человека, восстановления, замещения, изменения анатомической структуры или физиологических функций организма, предотвращения или прерывания беременности;

- реализация их функционального назначения не связана с фармакологическим, иммунологическим, генетическим или метаболическим воздействием на организм человека.

Медицинские изделия могут признаваться взаимозаменяемыми, если они сравнимы по функциональному назначению, качественным и техническим характеристикам и способны заменить друг друга.

Как видно из данного определения, гармонизированного с международными подходами, медицинские изделия имеют ряд серьезных отличий от лекарственных препаратов, что неизбежно проявляется на всех этапах их обращения. Основные отличия приведены в табл. 1 [4].

Хорошо известно, что действие лекарственных препаратов реализуется на физиологическом или клеточном уровне – в отличие от МИ, действие которых направлено, как указывалось выше, на коррекцию биомеханических нарушений. Создание современных лекарственных препаратов является результатом фундаментальных исследований с синтезом или выявлением нового физиологически активного вещества – субстанции. Разработка новых субстанций обычно осуществляется в научно-исследовательских или научно-производственных лабораториях. В ходе научных экспериментов, на которые иногда уходит много лет и в которых обычно используются подопытные животные, обрабатываются состав и доза препарата

для применения по определенным показаниям. Поскольку большинство препаратов применяются системно, их безопасность и эффективность зависят от скорости всасывания в желудочно-кишечном тракте, особенностей метаболизма, а также от степени селективности и специфичности их воздействия. Существенное значение имеют и такие факторы, как особенности генетики и физиологии конкретного пациента, сопутствующие заболевания и сопутствующая лекарственная терапия.

Идея создания новых медицинских устройств обычно является продуктом совместной деятельности клиницистов и инженеров-техников и связана с выявлением и пониманием потребностей и проблем в лечении того или иного заболевания. Найденное технологическое решение реализуется на уровне механического или электрического воздействия на органы и ткани, а не на молекулярном уровне.

Как видно из табл. 1, МИ отличает их выраженная гетерогенность и неоднородность, довольно ограниченный, как правило, рынок сбыта (за исключением расходных материалов и изделий медицинского назначения, предназначенных для пациента), а также короткий жизненный цикл в связи с быстрым техническим прогрессом и «моральным износом» существующих изделий. Создание нового медицинского оборудования характеризуется непрерывным совершенствованием и постоянным потоком улучшений ранее разработанных моделей. Этот процесс направлен на повышение точности и разрешающей способности аппаратуры, а также удобства ее применения за счет автоматизации, информационной поддержки и т.д. Как следствие, жизненный цикл определенного типа устройств часто составляет не более 18–24 месяцев, что значительно меньше, чем у фармацевтических препаратов.

Дополнительные сложности могут возникать при использовании комплексных медицинских изделий или устройств, включающих лекарственные средства или применяемых в сочетании с ними.

В общественном восприятии главное различие между лекарствами и медицинскими изделиями состоит в том, что медикаментозная терапия назначается в основном при хронических заболеваниях, тогда как применение МИ необходимо в случаях жизнеугрожающих состояний и заболеваний. При этом при высокой угрозе летального исхода, например в терминальной стадии болезни органов кровообращения, риск серьезных осложнений от применения МИ воспринимается как намного менее существенный, чем такой же риск, но связанный с медикаментозным лечением.

Медицинские изделия подразделяются на классы в зависимости от потенциального риска их применения и на виды в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий. Согласно ФЗ «Об

основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» №323, в РФ номенклатурная классификация медицинских изделий утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Большое разнообразие изделий (свыше 10 тыс. видов), создаваемых медицинской промышленностью, чрезвычайно затрудняет разработку единых стандартов для производства МИ и последующей их экспертизы, так как для разных категорий устройств требуются разные методологические подходы к их экспертной оценке. Для диагностических методов (от генетического тестирования до скрининговых программ с использованием маммографии) выявление болезни трудно напрямую связать с улучшением ее исхода, хотя нельзя отрицать, что своевременное получение результатов диагностики оказывает значительное влияние на выбор лечебной тактики и конечный результат терапии...

Особенности разработки, регистрации и использования медицинских изделий определяют существенные отличия их оценки от исследований и оценки эффективности лекарственных препаратов. Стандартом оценки безопасности и эффективности всех лекарственных средств являются, как уже упоминалось, результаты РКИ [5], тогда как для соответствующей оценки большинства МИ используются данные более простых клинических исследований.

Термин «клинические исследования», или испытания подразумевает в данном случае изучение безопасности и эффективности медицинских изделий при их применении в соответствии с инструкцией по утвержденным показаниям.

Первый этап, осуществляемый производителями, состоит в подтверждении того, что продукт является медицинским изделием (определение МИ, сформулированное в ФЗ №323, см. выше).

Как только подтверждается, что продукт является медицинским изделием, разработчик определяет наличие юридических условий для его регистрации, т.е. сходных и уже зарегистрированных МИ с близкими показаниями к применению. В этом случае изучение нового МИ связано с демонстрацией его эквивалентности или преимуществ перед зарегистрированными ранее изделиями, что иногда возможно и без клинических испытаний. В некоторых случаях могут потребоваться клинические исследования для демонстрации адекватной клинической эффективности или сходного клинического эффекта нового МИ по сравнению с аналогичными продуктами.

Получение разрешения на проведение клинических исследований МИ возможно, если заявитель предоставил обоснованные сведения о безопасности МИ и при этом вероятная выгода от их предполагаемого применения превышает вероятные риски неблагоприятных явлений [2].

Хорошо известно, что РКИ оптимальны для оценки методов лекарственной терапии, однако характер вмешательств с применением терапевтической и диагностической медицинской техники часто представляет определенные логистические и/или этические трудности [6].

Рассмотрим некоторые особенности проведения клинических исследований эффективности и безопасности новых медицинских изделий [6].

ВЫБОР КОМПАРАТОРА (КОМПАРАТОРОВ)

Возможно, самая большая сложность в исследованиях сравнительной эффективности МИ состоит в выборе наиболее подходящего компаратора (альтернативы для сравнения). Это связано с быстро меняющимися подходами и стандартами ведения различных заболеваний, что может привести к «устареванию» применяемой для сравнения альтернативы. В исследованиях могут быть использованы конкурирующие изделия, доминирующие в реальной практике ведения пациентов. Кроме того, может потребоваться изучение нового МИ в сравнении с другими конкурирующими технологиями, в том числе и с лекарственными препаратами.

В настоящее время можно наблюдать динамичные, быстро меняющиеся стандарты ведения пациентов во всех терапевтических областях. В большинстве областей, открытых для медицинских инноваций, нынешний «стандарт оказания медицинской помощи» или недостаточно четко определен или быстро меняется. По этой причине разработчикам дизайнов исследований сравнительной эффективности нужно либо «суметь угадать» и правильно выбрать для конкретной ситуации контроль, либо использовать дизайн исследования, предусматривающий возможность внесения изменений в течение всего периода проведения оценки нового МИ. С целью оказания помощи по планированию исследований и для выбора наиболее оправданного и актуального компаратора некоторые агентства проводят специальные консультирования для индустрии [7].

Во многих случаях рандомизация исследований и использование в них слепого контроля при оценке терапевтической эффективности МИ (например, стенты для коронарных артерий или пейсмекер) практически невозможны как с логистической, так и с этической точки зрения. В таких случаях очень важно для исключения риска систематических ошибок принять меры к тому, чтобы на оценку конечных точек лечения не повлиял «эффект плацебо».

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НАБЛЮДЕНИЯ

Применение новых МИ часто связано с лечением хронических заболеваний. С этой точки зрения оценку эффективности любой технологии, и медицинских

изделий в том числе, целесообразно было бы проводить в течение максимально длительного времени. Это относится в первую очередь к оценке экономической приемлемости новой технологии и принятию решений о ее финансировании, так как дорогостоящая технология (операции, имплантаты, искусственный сустав и др.) может продемонстрировать экономическое преимущество по сравнению с другой терапией лишь в условиях продолжительного использования. И чем дольше продлится изучение, тем реальнее будет возможность выявить преимущества новой, изначально более дорогостоящей технологии. По этой причине и заявитель, и государство заинтересованы в получении информации о рисках, преимуществах и стоимости применения МИ, основанной на результатах максимально длительного наблюдения. Однако трудность реализации данной рекомендации состоит в том, что период исследований, позволяющих оценить эффективность МИ, зачастую должен быть настолько длительным, что оказывается неприемлемым уже с практической точки зрения.

До настоящего времени продолжают дискуссии о **времени проведения оценки МИ**. С одной стороны, оценка инновационных изделий уже в начале их жизненного цикла может обеспечить максимально раннюю доступность новых технологий для пациентов. С другой стороны, при таком подходе возникает риск последующих ограничений применения изделия, поскольку его оценка на раннем этапе жизненного цикла может оказаться неадекватной.

В то же время для некоторых технологий однократная оценка независимо от времени ее проведения – на раннем или более позднем этапе – представляется недостаточной. В этом случае речь должна идти о перманентном изучении ценности технологии на протяжении всего ее жизненного цикла. Это позволяет учитывать технологические усовершенствования и изменения эффективности, связанные с феноменом «кривой обучения» (см. ниже).

Таким образом, сегодня нет однозначного ответа на вопрос о времени проведения оценки МИ. По-видимому, такой ответ может быть так же разнообразен, как и сами медицинские изделия, и зависит от характеристик изделия и принципов его использования. Эти сведения находятся в сфере компетенции изготовителя, что определяет его самое активное участие в проведении такой оценки.

АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ, ИЛИ СЕГМЕНТИРОВАНИЕ

Иногда результаты клинических исследований, представляемые регуляторным органам с целью включения МИ в систему государственного (страхового) финансирования, ориентированы не на всю популяцию больных, а только на определенную подгруппу

пациентов, соответствующих критериям утвержденного дизайна и протокола исследований. Это приводит к тому, что новые МИ с доказанной эффективностью применения у одних пациентов могут быть назначены и другим больным. Однако эффект конкретного медицинского вмешательства в той или иной подгруппе пациентов может оказаться лучше, хуже, либо быть сопоставимым с эффектом, полученным у пациентов, включенных в клинические исследования. Именно поэтому в последние годы представляется целесообразным инициировать клинические исследования, в которых оценка эффективности, рисков и экономических последствий новых технологий производится по сегментарному или подгрупповому принципу. Такой подход позволяет лицам, ответственным за принятие решений, сделать более взвешенное заключение о качестве и целесообразности финансирования предлагаемых методов медицинского вмешательства.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Как уже говорилось выше, основная задача до-регистрационных исследований (premarket approval studies) не только лекарственных препаратов, но и медицинских изделий состоит в демонстрации их безопасности и эффективности в максимально контролируемых условиях. Пострегистрационные исследования и последующие клинические наблюдения предназначены для оценки изменений в состоянии здоровья пациентов, и их результаты, включая данные обсервационных исследований, необходимы для решения вопроса о финансировании или закупке МИ. Таким образом, конечная цель большинства пострегистрационных клинических исследований (postmarket clinical follow-up studies) и обсервационных исследований (postmarket approval observational studies) состоит в оценке клинических преимуществ медицинских изделий, в том числе и с точки зрения пациента (например, повышение качества жизни и увеличение продолжительности жизни в годах).

Представляемые отличия нового метода лечения в сравнении с другими подходами должны быть клинически значимыми [8]. Если же статистическое отличие одного метода лечения от другого не имеет клинического значения, то нельзя говорить о каком-либо существенном преимуществе одной из сравниваемых технологий. Таким образом, эти исследования позволяют ответить на важный – и для клинической практики, и в конечном итоге для плательщиков и общества – вопрос: имеет ли смысл применять и финансировать данное медицинское изделие.

При планировании дизайна и протокола исследований, предназначенных для формирования доказательной базы новой технологии, необходимо опреде-

лить, какой из анализируемых исходов сможет иметь клиническое значение. Исследования должны быть спланированы так, чтобы продемонстрировать клинически значимые преимущества нового продукта.

РКИ: ОГРАНИЧЕННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Сегодня вполне оправдано мнение, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) обеспечивают получение более надежных данных, чем другие типы исследований. Однако, как уже говорилось, для многих МИ проведение РКИ не представляется возможным. Например, выполнение сравнительного, со слепым контролем исследования аортокоронарного шунтирования в сопоставлении с установкой стентов практически невозможно и было бы недопустимым по этическим соображениям. Использование РКИ для оценки новых медицинских изделий имеет и ряд других ограничений [9]:

- РКИ может оказаться ненужным, например, при очевидности существенных изменений в течении заболевания и незначительном риске развития нежелательных явлений. Наличие очевидных преимуществ определяет достаточность для их оценки данных наблюдательных исследований.
- Проведение РКИ бывает нецелесообразным в случаях, когда новая технология предназначена для относительно небольшого сегмента пациентов или когда оцениваемые эффекты технологии выявляются только при длительном наблюдении. Например, оценка эффективности ортопедических имплантатов может потребовать долгосрочного наблюдения, а использование в анализе суррогатных точек не обеспечит адекватной оценки технологии. В таких ситуациях моделирование на основе промежуточных результатов и данных постмаркетингового наблюдения, например из регистров пациентов, позволяет получить достаточно надежные данные.
- РКИ может быть неприемлемо из этических соображений, например в случаях, когда требуется сравнить новую технологию выполнения хирургического вмешательства с устаревшей технологией, определенно повышающей риск неудачного исхода или летальности.
- Проведенное РКИ может дать неадекватные результаты с низкой валидацией в реальной практике, т.е. с ограниченной возможностью их практического применения. Это может быть связано с тем, что больные, вошедшие в РКИ, оказались «нетипичными» представителями пациентов с конкретным заболеванием либо из-за принятых в исследовании слишком жестких критериев включения и исключения больных, либо из-за их «элитности» или «рафинированности». В итоге полученные результаты даже при высокой степени их

достоверности будут иметь ограниченное применение и отражать эффективность МИ лишь у небольшой части пациентов.

- Проведение РКИ на раннем этапе внедрения нового продукта в практику может быть нецелесообразным в случае, если использование последнего требует длительного и серьезного обучения медицинского персонала.

Ограниченная возможность проведения РКИ относится ко многим медицинским изделиям и определяется характеристикой как самого продукта, так и сопутствующих процедур. В частности, узкий диапазон клинического применения служит причиной того, что количество пациентов, включаемых в РКИ, оказывается недостаточным для адекватной оценки изделия (в этом отношении МИ можно сравнить с орфанными заболеваниями, имеющими те же проблемы регулирования и клинической оценки). Так, применение некоторых МИ показано для ограниченных или даже крайне ограниченных групп пациентов, что бывает связано как с эпидемиологическими факторами, так и с тем, что МИ иногда применяются только как «последний шанс» в лечении больного. Некоторые инновационные МИ разрабатываются для специальных, крайне небольших групп пациентов или для так называемых «сиротских состояний» (пример тому – levodopa carbidopa entacapone LIG, изделие для лечения поздних стадий паркинсонизма). В таких случаях вряд ли можно ожидать проведения серьезных РКИ. При изучении МИ, предназначенных для инвазивных вмешательств, часто бывает трудно получить согласие пациента на его включение в исследование, что тоже ограничивает объем исследования [10]. Все эти обстоятельства определяют особенности подхода к клинико-экономическому изучению МИ, а впоследствии и к государственному (страховому) финансированию.

ОБСЕРВАЦИОННЫЕ И ИНЫЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время многие МИ исследуются с точки зрения безопасности и эффективности без проведения РКИ. Обсервационные исследования, в том числе изучение регистров пациентов, могут обеспечить получение соответствующих доказательных данных и сегодня рассматриваются как признанная альтернатива РКИ. Кроме того, в зависимости от вида МИ для их изучения используются и такие нерандомизированные исследования, как когортные, ретроспективные и исследования случай-контроль. Каждый из этих подходов имеет свои сильные и слабые стороны, а потому они должны рассматриваться как взаимодополняющие методы оценки новых МИ. Если оценка эффективности лекарственных препаратов обсуждается лишь с позиций достаточности результатов РКИ, то в отношении оценки эффективно-

сти МИ ситуация иная, а именно: эксперты, работающие в этой области, отмечают небольшое количество полноценных клинических исследований МИ и указывают на необходимость их более широкого проведения. При невыполнимости полноценных РКИ следует обязывать производителей или другие заинтересованные стороны проводить обсервационные исследования в пострегистрационном периоде для получения более надежных данных. По-видимому, в настоящее время можно констатировать, что в каждом конкретном случае оценка МИ зависит от свойств и назначения продукта и должна строиться на основе возможностей применения того или иного метода исследования.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что в случаях, исключающих возможность проведения полноценных РКИ, альтернативой могут служить хорошо организованные обсервационные исследования. Данные именно обсервационных исследований легче экстраполировать на существующую практику и проводить экономическую оценку их влияния на систему оказания медицинской помощи.

ОЦЕНКА МИ: ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ, ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

Оценка клинических преимуществ и значимости МИ должна быть основана на изучении полезности продукта с точки зрения удовлетворения потребностей системы здравоохранения, медицинских работников и пациентов. Современная практика оценки клинической эффективности ЛП и МИ в большей степени «тяготеет» к изучению и анализу изменений так называемых суррогатных показателей. К таковым относятся в первую очередь биохимические, патоморфологические, микробиологические, серологические и другие, т.е. данные лабораторных анализов, а также показатели и параметры инструментально-диагностических исследований. Изменения этих показателей, демонстрируя определенную динамику в течении заболеваний и отражая эффективность проводимой терапии, имеют в основном клиническое и научное значение. Однако они малоприменимы в качестве обоснования решений об использовании и финансировании МИ, поскольку такие решения базируются на более прагматичных оценках технологий. Отметим также, что в ряде случаев для оценки клинических преимуществ технологии используются не столько показатели исходов, основанные на мнении врача и данных исследований, сколько те результаты лечения, которые отмечают сами пациенты [11].

Так, по мнению ряда специалистов, существенное клиническое преимущество – это преимущество, которое может быть определено на основании изучения мнения самих пациентов. Другими словами, чтобы отдать предпочтение тому или иному методу лечения, нужно выяснить, как пациенты оценивают его резуль-

таты. Такой подход часто не оправдывает ожидания: пациенты могут помнить, каким было состояние их здоровья, когда они были в самой лучшей форме, и рассматривать такое состояние как желаемый результат даже в том случае, если в организме уже начался неизбежный процесс старения [6].

Применяемые к технике эксплуатационно-технические стандарты также могут повлиять на исход лечения пациента и требования к сбору доказательных данных. Например, устройства, в которых используется облучение, электромагниты и другие сложные методы воздействия (рентгеновские установки, томографы, флюорографы и т.д.), обычно соответствуют определенным эксплуатационно-техническим стандартам, призванным гарантировать безопасность оборудования и его целевое использование. Также определенным стандартам должны соответствовать материалы и комплектующие, которые могут непосредственно повлиять на исход лечения, в том числе в виде нежелательного физиологического, электрического или какого-либо другого воздействия на организм пациента. Некорректное обслуживание устройства или дефекты в нем самом могут значительно повлиять на результаты оценки этого устройства. Непрерывающийся процесс производства всё новых материалов и конструкционные изменения, вводимые с целью повышения функциональности, – характерные явления для области технических разработок.

Достижение недостоверных отличий или минимальных клинически значимых отличий не является целью медицинского вмешательства. Оптимальную цель такого вмешательства можно определить как достижение существенных клинических преимуществ [12, 13]. Соответственно, оценка фактических преимуществ от применения изделия должна проводиться по каждому показанию и для каждого сегмента пациентов. Эта оценка должна включать:

- диагностический или терапевтический эффект МИ, включая способность компенсировать проявления ограниченных функциональных возможностей (инвалидности), снижать частоту и выраженность нежелательных явлений;
- роль МИ в терапевтической или диагностической стратегии, направленной на компенсацию ограниченных функциональных возможностей и потери трудоспособности, с учетом других доступных терапевтических или диагностических методов и средств;
- ожидаемые преимущества для общественного здравоохранения, в частности влияние на здоровье населения – смертность, заболеваемость и качество жизни;
- соответствие потребностям системы здравоохранения в области лечения и диагностики – снижение инвалидности, улучшение демографической ситуации.

Основой для оценки реальных преимуществ МИ должны стать [14]:

- количественный анализ потребности в конкретном МИ в условиях современной тактики лечения и/или возможного изменения этой потребности после внедрения новых подходов к лечению, определяемых этим изделием;
- определение соотношения риск/польза для данного МИ, т.е. оценка соотношения между одним или несколькими установленными на основе научных данных рисками и одним или несколькими доказанными преимуществами изделия.

При проведении оценки должны быть учтены результаты клинических испытаний, а также возможность их обобщения и экстраполяции на всю или (что более вероятно в реальной клинической практике) выборочную популяцию больных.

Прежде чем приступать к оценке новой технологии, крайне важно четко определить основной вопрос исследования и соответствующие оценочные показатели. Выполнение этой задачи, как и всех остальных задач по организации поддержки принятия управленческих решений, требует тесного взаимодействия между всеми заинтересованными сторонами (производители, предполагаемые пользователи технологии, в некоторых случаях пациенты), что может помочь избежать необоснованных решений. При этом следует отметить, что, по убеждению довольно многих экспертов и лиц, вовлеченных в процесс принятия решений, доказательная база и методология проведения клинических испытаний МИ до настоящего времени остается крайне несовершенной [15, 16].

В то же время не следует упускать из виду, что эффективность одного и того же МИ при использовании в разных условиях может оцениваться по-разному, причем это зависит не только от вида и характеристики изделия, но и от множества других факторов, включая профессионализм, навыки и опыт сотрудников, работающих с данной техникой.

На стадии обучения сотрудника, когда его опыт работы с изделием еще только формируется, применение данного изделия может дать менее удовлетворительные результаты, чем на этапе более длительного использования. При проведении медицинских или хирургических процедур уровень обученности и опыт медицинского работника (или техника-лаборанта в случае диагностических процедур) могут существенно повлиять на результат лечения пациента и на появлении/выраженности нежелательных эффектов. По мере приобретения сотрудником навыков и опыта новый метод воздействия оказывается всё более точным, его использование сопровождается меньшим числом нежелательных эффектов и послеинтервенционных (послеоперационных) осложнений, а в конечном итоге – более ранним восстановлением и улучшением со-

Таблица 2. Сравнение различных аспектов оценки медицинской техники и лекарственных препаратов [17]

Параметры анализа технологии	Виды технологии	
	Медицинская техника	Фармацевтический препарат / биопрепарат
Влияние навыков и опыта врача на исходы	Высокое	Низкое
Влияние мнения практикующих специалистов на результаты применения технологии у большого числа пациентов	Высокое	Низкое
Возможность совершенствования навыков врача в ходе клинических исследований	Высокая	Низкая
Влияние результатов технических испытаний физических свойств технологии на исходы	Высокое	Низкое
Пострегистрационные эксплуатационные расходы	Высокие	Низкие
Численность популяции больных	Низкая	Высокая
Применимость методов слепого и плацебо–контролируемого исследования	Низкая	Высокая
Реализуемая патентная защита	Низкая	Высокая
Длительность жизненного цикла продукта	Низкая	Высокая
Вероятность включения технологии в классификацию по классу риска при получении разрешения на продажу	Высокая	Низкая
Вероятность того, что к усовершенствованным впоследствии образцам технологии будут применяться те же нормативные требования, что и к оригиналу	Низкая	Высокая
Пригодность традиционных методов оценки на основании иерархии доказательств	Средняя	Высокая

стояния здоровья и качества жизни пациентов. Именно это и называют «феноменом обучения», или «кривой обучения» (learning curve). Собственно феномен состоит в том, что при совершении повторяющихся действий их продуктивность повышается неким предсказуемым образом; кривая обучения – графическое изображение этого процесса. Существование кривой обучения может оказывать сдерживающее влияние на скорость внедрения новой медицинской процедуры в практику.

По мере накопления опыта работы с новым устройством врачу становится легче определять, подходит ли данная процедура для конкретного пациента или нет. Врач учится распознавать те или иные незначительные анатомические особенности больного, которые позволяют провести процедуру оптимальным образом. Опыт также помогает клиницисту выбрать схему последующего ухода, которая будет соответствовать потребностям конкретного пациента.

При введении в клиническую практику нового лекарственного препарата тоже может наблюдаться кривая повышения квалификации, но другого типа. Врач сначала может назначать пациентам препарат в малых дозах и отслеживать побочные эффекты. Если последних не наблюдается, дозу можно увеличивать до тех пор, пока не будет достигнут желаемый терапевтический эффект. Хотя осведомленность врача о препарате с накоплением опыта и повышается, необходимость индивидуального подбора дозировки для каждого конкретного пациента может зависеть от свойств самого препарата. В отношении медицинских вмешательств с применением технических средств такой метод проб и ошибок в выборе и оптимизации схем лечения, как правило, не проводится.

Объективные данные о влиянии опыта пользователя на результат интервенции, особенно при сценариях лечения, сопряженных с высокой степенью риска, имеют большое значение при определении того, должна ли данная процедура проводиться в определенных условиях (уровень ЛПУ, центра ВМП или НИИ, обеспечение кадрами и др.), будет ли для этого необходимо прохождение специального обучения, получение сертификата и др. Поскольку большинство технических МИ используются как элемент какого-то метода лечения, введение нового МИ в практику может потребовать дополнительного обучения врачей с целью приобретения ими новых навыков.

Еще одна проблема, часто возникающая при оценке медицинских изделий, заключается в том, что, в отличие от лекарственных препаратов, многие МИ с течением времени подвергаются поэтапной модификации, и некоторые из модификаций могут влиять на эффективность и другие важные конечные точки (например, затраты, качество жизни и др.). В случае лекарственных препаратов, как правило, уже на этапе III–IV фазы клинических исследований дозировка и способ введения препарата с определенной точностью уже установлены, что создает относительно надежную основу для проведения клинико-экономических исследований [10]. В случае же МИ ввиду их быстрого развития и модификации оценка эффективности обычно производится инкрементально на поэтапной основе, с учетом новых клинических результатов и данных реальной клинической практики.

Основные различия в подходах к изучению лекарственных препаратов и медицинских изделий суммированы в табл. 2.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ПРИЕМЛЕМОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Экономический анализ включает оценку пользы и эффективности наиболее перспективных МИ и затрат на их внедрение. Для любой экономической оценки, которая может быть частью процесса оценки технологий в здравоохранении, важно определить критерии, на основании которых будут проанализированы польза и затраты от внедрения новых технологий.

Методологические требования к проведению экономического или клиничко-экономического анализа МИ не отличаются от требований фармакоэкономики: используются шкалы доказательности данных, совпадают подходы к анализу затрат и виды анализа, включая анализ чувствительности, производится выбор целевой аудитории и т.д. Однако возможностей для проведения качественных исследований МИ в реальной практике значительно меньше, чем в случае лекарственных препаратов.

Ввиду отсутствия или значительного ограничения количества качественных медицинских исследований новых МИ получение данных об их клинической и социальной эффективности всегда представляет серьезную проблему и каждый раз требует специального подхода и обсуждения. Представленные выше вполне объективные причины ограниченного использования РКИ – наиболее достоверного метода изучения клинической эффективности МИ – определяют трудности планирования и проведения клиничко-экономического анализа.

Однако трудности, возникающие в процессе изучения МИ, касаются не только оценки эффективности и пользы применения продукта, но и анализа суммарных затрат на весь лечебно-диагностический комплекс мер, как и на само медицинское изделие.

Практика приобретения и применения МИ свидетельствует о том, что цены на МИ подвержены относительно быстрым и частым изменениям. Это может быть связано с постоянно продолжающимся процессом усовершенствования продукта, выходом на рынок его более новых модификаций или совсем новых продуктов, с активной динамикой рынка, отсутствием системы референтных цен, слабо регулируемой системой возмещения, а также с различными механизмами возмещения стоимости МИ в разных системах здравоохранения. Это опять же отличает индустрию МИ от индустрии лекарственных препаратов, где система ценообразования более жестко отрегулирована, изменение цен происходит не так часто и связано, прежде всего, с потерей препаратом патентной защиты [10].

Динамичность цены и отсутствие сформированной системы ценообразования создают объективные трудности как для проведения клиничко-экономического анализа, так и для интерпретации его результатов [18, 19, 20]. Например, когда NICE впер-

вые рассмотрел экономическую эффективность стентов с лекарственным покрытием, то принятое заключение об их экономической эффективности при повторной оценке спустя четыре года уже не подтвердилось в связи с изменением ценовых параметров этих изделий [21].

Следует указать и на другие методологические проблемы и различия клиничко-экономического анализа МИ и ЛП. Специалисты в области ОТЗ часто отмечают трудности, возникающие при оценке таких социально-экономических преимуществ новых технологий, как воздействие на производительность труда, улучшение качества жизни, снижение не прямых экономических затрат. Чаще всего при проведении клиничко-экономического анализа эти параметры не изучаются или же получаемые данные имеют крайне невысокий уровень качества. Безусловно, этот вид анализа является технически сложным и требует наличия большого количества статистических и иных данных по течению заболеваний, что, как правило, малодоступно. Тем не менее, большинство экспертов и представители индустрии указывают на необходимость определения косвенных показателей (потерь и получаемой пользы) для обеспечения более глубокой оценки потенциальной эффективности технологий [22].

Большинство существующих руководств по экономической оценке рекомендуют использовать «оценку социальных перспектив», признавая влияние инноваций не только на показатели здоровья пациентов, но и на многие другие направления развития общества. Согласно такой позиции, оценка новых изделий должна быть ориентирована не только на последствия их внедрения для системы здравоохранения – необходимо оценивать и потенциальную пользу инноваций для всей социальной сферы, экономики и развития науки, расширив число участников процесса принятия решений за пределы медицинского сообщества. Однако далеко не все регуляторные органы и агентства по ОТЗ готовы рассматривать эффективность новых технологий с точки зрения социальных перспектив, что является серьезным расхождением с позицией представителей как медицинской, так и фармацевтической индустрии: по их мнению, ограничение экономической оценки изучением отдельных расходов системы здравоохранения не сможет принести справедливых и объективных результатов в долгосрочной перспективе [23].

Современная практика реализации новых МИ характеризуется тем, что после выхода нового МИ на рынок производители инициируют сбор отзывов от потребителей и медицинских специалистов, прибегая к помощи торговых представителей, традиционно поддерживающих тесную связь с клиницистами и другими конечными пользователями продукции.

Уникальной особенностью медицинской техники, как уже указывалось, является возможность ее дальнейшей модификации с целью повышения эксплуатационной эффективности или устранения недостатков. Показательный в этом смысле пример – имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор, электронная схема которого отслеживает сердечный ритм и генерирует импульсы для восстановления нормального сердцебиения. Производители часто модернизируют программное обеспечение к нему с целью исключить возможность ложного срабатывания за счет усовершенствования алгоритмов распознавания и генерации импульсов; в результате повышается эффективность изделия, что идет на благо самим пациентам [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня представляется очевидным, что будущее здравоохранения – это использование фармацевтических и биофармацевтических препаратов в сочетании с новыми диагностическими и лечебными изделиями, а также с системами целевой транспортировки лекарственных субстанций. Однако регулирование индустрии медицинских изделий существенно отстает от регулирования фармацевтики, что связано с вполне объективными причинами – большее разнообразие продукции, сложности классификации МИ, а также трудности их оценки и экспертизы.

Слабый методический уровень оценки эффективности и безопасности МИ на предрегистрационном этапе определяет необходимость их более глубокого последующего изучения. В то время как регистрация большинства лекарственных препаратов производится на основании данных РКИ, лишь крайне незначительное число МИ проходят сопоставимые по методологическому уровню исследования.

До настоящего времени существуют значительные пробелы в научной литературе, посвященной методологии изучения эффективности МИ как в процессе предрегистрационной экспертизы, так и на этапе проведения постмаркетинговых клинических, наблюдательных исследований и экономической оценки их приемлемости. В результате основные регуляторные органы США и стран Европы допускают обращение и финансирование МИ на рынках своих стран и при отсутствии высокого качества исследований.

Основные ограничения оценки МИ состоят в отсутствии данных РКИ. Индустрия проводит ограниченное количество РКИ, признанных наиболее надежным источником получения доказательных данных. С другой стороны, медицинская индустрия и профессиональные сообщества часто оказывают существенное влияние и прессинг на план исследований МИ, дизайн и протокол их проведения. Как следствие, данные, получаемые в этих исследованиях, и их интерпретация могут оказаться недостаточно объектив-

ными ввиду наличия реального или потенциального конфликта интересов. Таким образом, большинство данных о клинической и экономической эффективности МИ имеют лишь относительную ценность, что серьезно ограничивает возможность их применения в процессе ОТЗ и при принятии решений по вопросам финансирования.

Приведенные соображения доказывают необходимость разработки универсальных подходов к изучению МИ для повышения уровня их клинической и экономической оценки. Последнее не только представляет интерес для производителя, определяющего место своей продукции на рынке медицинских услуг и формирующего доказательную базу аргументов и доводов, необходимых для продвижения продукции, но будет важно и для лиц, принимающих решения, так как более глубокие и качественные исследования новых МИ позволят обеспечить более объективный и рациональный подход к принятию решений и, в целом, к распределению ресурсов здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Magliore A., Ratti M., Cerbo M., Jefferson T. Health technology assessment: managing the introduction and use of medical devices in clinical practice in Italy. *Expert Rev. Med. Device.* 2009; 6 (3): 251–257.
2. Peña C., Li K., Felten R., Ogden N., Melkerson M. An example of US Food & Drug Administration (FDA) device regulation: medical devices indicated for use in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2007; 38 (6): 1988–1992. <http://stroke.ahajournals.org/content/38/6/1737.full>
3. U. S. Food and Drug Administration Web site. Overview of What We Do. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>
4. Eucomed Medical Technology. Medical Devices Vademecum. Brussels, 2006. <http://www.eucomed.org/~media/pdf/tl/2008/portal/press/publications/vademecummedicaldevices.ashx>.
5. Teutsch S.M., Berger M.L., Weinstein M.C. Comparative effectiveness: asking the right questions, choosing the right methods. *Health Affairs.* 2005; 24 (1): 128–132.
6. Therapeutic and Diagnostic Device Outcomes Research. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2011.
7. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/scientificadvice/AboutScientificAdvice.jsp>
8. Copay A.G., Glassman S.D., Subach B.R., et al. Minimum clinically important difference in lumbar spine surgery patients: a choice of methods using the Oswestry Disability Index, Medical Outcomes Study questionnaire Short Form 36, and pain scales. *Spine J.* 2008; 8 (6): 968–974.
9. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312 (7040): 1215–1218.
10. Drummond M.F., Griffin A., Tarricone R. Economic evaluation for devices and drugs. Same or different? *Value in Health.* 2009; 12 (4): 402–404.
11. Södermann P., Malchau H., Herberts P., et al. Outcome after total hip arthroplasty: Part II. Disease-specific follow-up and the Swedish National Total Hip Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand.* 2001; 72: 113–119.
12. Glassman S.D., Copay A.G., Berven S.H., et al. Defining substantial clinical benefit following lumbar spine arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90 (9): 1839–1847.
13. Glassman S.D., Polly D.W., Bono C.M., et al. Outcome of lumbar arthrodesis in patients sixty-five years of age or older. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91 (4): 783–790.
14. Haute Autorité de Santé. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous le nom de marque sur

- la liste prévue à l'article L. 165-1 par la commission d'évaluation des produits et prestations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
15. Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie. Note sur les dispositifs médicaux. Paris: HCAAM; 2008.
 16. Feldman M.D., Petersen A.J., Karliner L.S., Tice J.A. Who is responsible for evaluating the safety and effectiveness of medical devices? The role of independent technology assessment. *J Gen Intern Med* 2007; 23 (Suppl 1): 57–63.
 17. Leidy NK, Beusterien K, Sullivan E, Richner R, Muni M.D. Integrating the patient's perspective into device evaluation trials. *Value in Health*. 2006; 9 (6): 394–401.
 18. Serruys P.W., van Hout B., Bonnier H., Legrand V., Garcia E., Macaya C., et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352 (9129): 673–681.
 19. Brophy J.M., Erickson L.J. Cost-effectiveness of drug-eluting coronary stents in Quebec, Canada. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005; 21 (3): 326–333.
 20. Mittman N., Brown A., Seung S.J., Coyle D., Cohen E., Brophy J., et al. Economic evaluation of drug eluting stents. Technology Report No. 53. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; February 2005. https://www.ccohta.ca/publications/pdf/272_drug_eluting_stents_tr_e.pdf
 21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Coronary Artery Disease: drug-eluting stents (TA152). London: NICE; 2008.
 22. Sorenson C., Tarricone R., Siebert M., Drummond M.F. Applying health economics for policy decision making: do devices differ from drugs? *Europace* 2011; 13 (suppl 2): ii54–ii58. http://europace.oxfordjournals.org/content/13/suppl_2/ii54.full.pdf+html?sid=52a9e884-bf60-4918-93f9-a3bcaca64d6d
 23. Louise B. Russell, Marthe R. Gold, Joanna E. Siegel et al. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA*, 1996; 276 (14): 1172.

Сведения об авторе:

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (495) 545-0927

E-mail: vvo@hta-rus.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Methodology

The Main Differences between Medical Devices and Pharmaceuticals and Distinctive Features of Their Research

V.V. Omelyanovsky

Medical equipment and devices are among the most costly and poorly regulated elements of the healthcare system. Medical devices have some features that distinguish them from pharmaceuticals, such as distinctive methods of research, methods for evaluating their effectiveness and safety and implementing them in healthcare practice, as well as approaches to the reimbursement of their cost to the patients. These distinctive features determine the specific requirements for the performance of a complex of studies and trials to evaluate their clinical efficacy, safety, and cost-effectiveness. This article analyzes the modern challenges of assessing clinical efficacy and cost-effectiveness of medical devices, the objective limitations of “golden standard” studies, and the differences between medical devices and pharmaceuticals.

KEYWORDS: medical devices, health technology assessment, market access, medical technologies.

Мастерская стратегического планирования «Бактериальная резистентность и антимикробная терапия: модели системного решения проблемы»

Р.С. Козлов¹, В.В. Омеляновский², С.В. Сидоренко³, Н.Н. Хачатрян⁴, С.В. Яковлев⁵

¹ Научно–исследовательский институт антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения», Смоленск, Россия

² Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

³ ФГБУ «Научно–исследовательский институт детских инфекций Федерального медико–биологического агентства», Санкт–Петербург, Россия

⁴ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико–стоматологический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ ГОУ ВПО №2 «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

В данном сообщении рассматриваются вопросы повышения эффективности групповой дискуссионной и совещательной работы с помощью метода «Мастерская стратегического планирования», применяемого в системе российского здравоохранения. Метод используется Экспертным советом по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике, а также Центром оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации. Экспертный совет по здравоохранению является постоянно действующим консультативным органом Комитета Совета Федерации по социальной политике. Совет создан в 2008 г. и насчитывает более 60 членов, среди которых политики, организаторы здравоохранения, директора федеральных и региональных научно–исследовательских институтов, члены РАН и РАМН, представители научной и медицинской общественности, общественных организаций. В рамках Экспертного совета функционируют рабочие группы по кардиологии, по противодействию распространению антибиотикорезистентности, по оценке социально–экономического бремени заболеваний, по репродуктивному здоровью, по вирусным гепатитам и др. В сообщении описаны результаты мастерской стратегического планирования, организованной в рамках деятельности рабочей группы по противодействию распространению антибиотикорезистентности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мастерская стратегического планирования, бактериальная резистентность, антимикробная терапия, медицинская микробиология, нозокомиальные инфекции.

Формат мастерской стратегического планирования (МСП) традиционно применяется Экспертным советом по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике, а также Центром оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, руководителем которых является доктор мед. наук, профессор В.В. Омеляновский. Данная форма организации коллективной деятельности используется для системного решения спорных проблем российского здравоохранения.

МСП – это форма организации работы больших групп заинтересованных лиц, предназначенная для эффективного решения актуальных отраслевых задач в сжатое время. Преимущества МСП в сравнении с традиционными формами проведения совещаний за-

ключаются, прежде всего, в скорости принятия решений и их эффективности.

Метод МСП позволяет организовывать продуктивное информирование и совместную работу 30–80 человек разного уровня подготовки, занимающих определенную позицию до начала мероприятия или не имеющих заранее сформированного мнения вовсе. В зависимости от задач мероприятия и его особенностей организаторы тщательно планируют работу групп и аудитории в целом, выстраивая архитектуру мероприятия – т.е. структуру, в которой все элементы связаны и дополняют друг друга. Во время работы мастерской участники, представляющие интересы различных групп, обмениваются мнениями в ходе совместного мозгового штурма. Как правило, они делятся на группы не по принципу профессиональной принадлежности, а в случайном порядке, что позво-

ляет найти максимально объективные пути решения проблемы. Работой каждой группы руководит независимый модератор. Результаты сессии фиксируются на бумажных и электронных носителях. Обязательным итогом работы мастерской является презентация результатов каждой из групп.¹

Именно в формате МСП 8 февраля 2013 г. в Москве прошло заседание Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике на тему «Бактериальная резистентность и антимикробная терапия: модели системного решения проблемы».

Проблема распространения бактериальной резистентности чрезвычайно актуальна. Многие факты говорят о том, что человечество может вернуться в доантибиотическую эру, когда люди массово умирали от инфекционных болезней.

В странах Европейского Союза от инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактериями, ежегодно погибает более 25 тыс. человек, а затраты на лечение этих инфекций превышают 1,5 млрд евро. В США ежегодное количество таких смертей приближается к 100 тыс., а экономический ущерб оценивается в диапазоне от 21 до 32 млрд долларов.

Согласно результатам многоцентровых проспективных исследований², в России проблема резистентности приблизилась к критическому уровню. Так, в настоящее время более 15 % штаммов синегнойной палочки в отделениях реанимации различных регионов России устойчивы ко всем имеющимся антибиотикам. Более 60 % штаммов энтеробактерий резистентны к цефалоспорином всех поколений. В отделениях реанимации некоторых регионов чувствительность только к одному классу антибиотиков обнаруживается у 87 % штаммов клебсиелл и 73 % штаммов кишечной палочки. Следует также учесть, что развитие внутрибольничных инфекций, вызванных резистентными возбудителями, часто нивелирует как результаты высокотехнологичных, дорогостоящих и жизненно важных вмешательств (операции на сердце, трансплантация органов, онкогематология), так и результаты терапии в отделениях общехирургического профиля, интенсивной терапии, неонатологии и др. Существенным является тот факт, что каждый отдельно взятый стационар и отделение характеризуются уникальным спектром возбудителей нозокомиальных инфекций и специфическим профилем их устойчивости к антимикробным препаратам, что требует постоянного

¹ Более подробно о формате мастерской стратегического планирования см. Бородин Д.Ю. Мастерская стратегического планирования: методология и результат. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; №1: 60–64.

² Исследования проводились Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности, созданном на базе НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

мониторинга резистентности и соответствующей оптимизации применения антимикробных средств.

Антибиотикорезистентность не ограничивается стационарами: в ряде детских домов более 50 % штаммов пневмококков оказались резистентны к пенициллину и макролидам².

Ситуация осложняется еще и тем, что темпы разработки и выхода на рынок новых антибиотиков резко замедлились. Маловероятно, что в ближайшем будущем появятся новые антибиотики, которые могли бы использоваться вместо препаратов, ставших неэффективными. В связи с этим первостепенное значение приобретает рациональное применение доступных антимикробных препаратов (АМП).

Проблема бактериальной резистентности имеет несколько аспектов.

Медицинский аспект связан с тем, что распространение резистентных возбудителей усугубляет тяжесть инфекционных заболеваний, приводя к увеличению длительности госпитализации, возрастанию затрат на лечение и, что особенно важно, повышению летальности. Так, например, при неправильном выборе антибиотиков для лечения госпитальной пневмонии летальность повышается как минимум в 2 раза (с 10–16 % до 35–40 %).

Экономический аспект проблемы определяется необходимостью применения антибиотиков более широкого спектра действия, стоимость которых выше, чем у препаратов, традиционно используемых для подавления инфекции.

Социальный аспект включает рост заболеваемости, обусловленный появлением новых штаммов патогенных бактерий, увеличение сроков временной нетрудоспособности, а также необходимость применять новые, более дорогостоящие и часто труднодоступные АМП.

И, наконец, АМП – один из важных элементов национальной безопасности страны, так как являются наиболее эффективным средством защиты от эпидемических вспышек инфекционных болезней.

В XXI веке проблема бактериальной резистентности привлекает внимание мирового сообщества, поскольку существуют опасения, что со временем может не остаться «работающих» антибиотиков, и инфекционные болезни приобретут масштабы пандемии.

На Всемирном экономическом форуме в 2013 г. был опубликован отчет «Глобальные риски 2013 г.», в котором формирование и распространение бактериальной резистентности отнесено к числу глобальных угроз со стороны окружающей среды наряду с изменением климата и парниковым эффектом.

Сохранение активности АМП как одной из важнейших групп лекарственных средств имеет фундаментальное значение для всех отраслей медицины, а потому совершенно очевидна необходимость изучения микробной резистентности и разработки мероприятий,

направленных на ее сдерживание. В Российской Федерации эти проблемы решаются не только в научных кругах, но и на уровне государственной власти.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 10 мая 2007 г. №280 утверждена Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)», в рамках которой предусматривается мониторинг возникновения и распространения резистентности к АМП, разработка тест-систем и контрольных материалов для диагностики инфекций с учетом молекулярных особенностей возбудителей, выявляемых на территории РФ, изучение молекулярных механизмов бактериальной резистентности, а также развитие единой системы профилактики, диагностики и лечения инфекций.

Экспертным советом по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике ведется разработка мер по борьбе с бактериальной резистентностью и по улучшению антимикробной терапии. В рамках этой работы 8 февраля 2013 г. состоялась мастерская стратегического планирования.

В мастерской приняли участие члены Комитета Совета Федерации по социальной политике, представители Министерства здравоохранения и Министер-

ства экономического развития РФ, Роспотребнадзора, главные российские специалисты и ведущие медицинские эксперты в данной области, а также представители фармацевтической индустрии.

Модераторами мастерской выступили кандидат психологических наук, ведущий тренер программы «Teamsmart» Д.А. Дмитриев и заместитель директора учебно-методического центра развития долгосрочных программ Академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации Н.Г. Стрикун.

В соответствии со сценарием участники были разделены на несколько групп для разработки диаграмм причинно-следственных связей. После составления и объединения нескольких диаграмм эксперты приступили к составлению таблиц, демонстрирующих модели решения проблемы бактериальной резистентности. В течение рабочего дня путем «мозгового штурма» были выработаны важнейшие предложения по совершенствованию антимикробной терапии и способов борьбы с бактериальной резистентностью в условиях Российской Федерации.

По итогам работы причины распространения бактериальной резистентности были разделены на несколько модулей.

Модуль	Причины
Информационно–аналитический модуль	Недостаточное понимание биологической сущности проблемы формирования и распространения бактериальной резистентности со стороны органов власти, организаторов здравоохранения, профессионального медицинского и фармацевтического сообщества, гражданского общества Отсутствие данных о социальном и экономическом бремени бактериальной резистентности микроорганизмов в Российской Федерации
Клинический модуль	Избыточное и необоснованное применение антимикробных препаратов (АМП), в том числе при вирусных инфекциях в амбулаторных условиях и для профилактики инфекций в стационарах Отсутствие регулярного обновления и критического анализа порядков, стандартов и клинических руководств назначения АМП при различных нозологических формах инфекционных болезней
Микробиологический модуль	Неспособность подавляющего большинства микробиологических лабораторий в силу недостаточной материально–технической оснащенности и профессиональной подготовки персонала обеспечить получение качественной и достоверной информации о распространении и механизмах резистентности среди возбудителей инфекционных болезней Отсутствие новых технологий с соответствующим нормативным регулированием и подготовкой кадров
Эпидемиологический модуль	Устаревшая система регистрации социально значимых инфекций (отсутствие регистрации инфекций, вызванных устойчивыми микроорганизмами, – метициллинорезистентными стафилококками, ванкомицинорезистентными энтерококками, грамотрицательными бактериями, продуцирующими карбапенемазы, множественно устойчивыми гонококками и др.) Недостаточная эффективность системы мониторинга распространения нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России Недостаточность данных об особенностях распространения и механизмах резистентности микроорганизмов на территории Российской Федерации
Рынок обращения антимикробных препаратов	Реально свободная (безрецептурная) продажа АМП Присутствие на фармацевтическом рынке антимикробных препаратов ненадлежащего качества Отсутствие государственной программы поддержки создания, производства и контроля качества инновационных антимикробных препаратов Низкая степень юридической ответственности за производство и распространение субстандартных и фальсифицированных препаратов Недостаточно высокий уровень пострегистрационного контроля качества антимикробных препаратов
Образовательный модуль	Неприспособленность систем вузовской и последипломной профессиональной подготовки к подготовке квалифицированных специалистов в области медицинской микробиологии Несовершенство социальной мобилизации населения в рамках деятельности непрофессиональных общественных организаций и ассоциаций

Участники мастерской пришли к выводу, что коррекция лишь одного блока проблем не может ограничить распространение микробной резистентности, поэтому целесообразно формирование Федеральной целевой программы и аналогичных региональных целевых программ, учитывающих специфику регионов. Целевым индикатором программы должно быть замедление развития резистентности у клинически наиболее важных патогенных бактерий.

Для разработки Федеральной целевой программы (ФЦП) Минздраву России предложено сформировать экспертно-аналитическую группу. Критерии отбора экспертов для включения в группу должны включать публикационную активность по проблеме бактериальной резистентности и опыт работы в данной области. Основными задачами группы должны стать:

- подготовка комплекта информационно-аналитических документов для органов законодательной и исполнительной власти по проблеме бактериальной резистентности;
- разработка проекта целевой программы по сдерживанию распространения бактериальной резистентности;
- формирование технических заданий на проведение программных мероприятий, координация и контроль их исполнения.

При разработке целевой программы экспертно-аналитическая группа должна предусмотреть комплекс программных мероприятий, направленных на снижение роли перечисленных выше причин развития и распространения антибиотикорезистентности.

Мероприятия, реализуемые научно-исследовательскими, профессиональными и другими организациями на конкурсной основе.

1) Мероприятия, направленные на получение информации об общих закономерностях и локальных особенностях формирования и распространения бактериальной резистентности. Они должны обеспечить:

- повышение методического уровня исследований по выявлению бактериальной резистентности и модернизацию материально-технической базы микробиологических лабораторий;
- формирование в федеральных округах и субъектах Федерации на базе ведущих научных и практических учреждений Минздрава РФ и РАМН сети опорных лабораторий и их оснащение современным оборудованием;
- расширение федеральной системы мониторинга формирования и распространения резистентности у основных возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций человека.

2) Мероприятия, направленные на модернизацию системы эпидемиологического надзора за социально-значимыми инфекциями. Их задачи:

- расширение списка инфекционных болезней, подлежащих обязательной государственной регистрации, за счет включения в него инфекционных болезней, вызываемых устойчивыми формами микроорганизмов;

- разработка системы мер, обеспечивающих учет и регистрацию случаев госпитальной инфекции в учреждениях здравоохранения.

3) Мероприятия, непосредственно направленные на сдерживание распространения микробной резистентности. В их задачи входит:

- повышение качества экспертизы регистрационных материалов по АМП, планируемых к регистрации в Российской Федерации;
- разработка рекомендаций по экспертному анализу порядков и стандартов оказания медицинской помощи при отдельных нозологических формах и соответствующих клинических протоколов в части разделов, касающихся антимикробной терапии инфекционных болезней, а также по регулярному обновлению этих разделов в зависимости от особенностей распространения резистентных к АМП микроорганизмов.

4) Мероприятия по развитию службы госпитальной эпидемиологии и системы инфекционного контроля в лечебных учреждениях. К ним относятся:

- разработка санитарных норм и правил, обеспечивающих оптимальные условия для соблюдения норм госпитальной гигиены и проведения инфекционного контроля во вновь строящихся медицинских учреждениях;
- обоснование пересмотра штатных расписаний лечебных учреждений в сторону существенного увеличения обеспеченности средним и младшим медицинским персоналом;
- разработка комплекса организационных мер, стимулирующих внедрение в медицинских учреждениях программ инфекционного контроля.

5) Проведение в средствах массовой информации кампании по разъяснению необходимости разумного применения АМП и опасности их самостоятельного использования.

6) Совершенствование профессиональной до- и последиplomной подготовки специалистов предполагает:

- пересмотр программ вузовского и послевузовского образования по микробиологии с целью включения разделов по молекулярной биологии;
- пересмотр программ вузовского и послевузовского образования по клинической фармакологии с целью расширения разделов, касающихся антимикробной терапии;
- пересмотр программ вузовского и послевузовского образования по эпидемиологии с целью расширения разделов, касающихся эпидемиологии госпитальных инфекций.

Организационные мероприятия, реализуемые непосредственно Минздравом России:

- пересмотр номенклатуры специальностей с целью введения – в качестве основной – специальности «медицинская микробиология»;
- введение должности главного внештатного специалиста по медицинской микробиологии;
- разработка и внедрение мер по ограничению безрецептурной продажи АМП;
- разработка предложений по совместным с соответствующими ведомствами программам с целью оптимизации применения АМП в ветеринарии и животноводстве.

Таким образом, участники мастерской сошлись во мнении, что необходима Федеральная целевая программа по сдерживанию распространения бактериальной резистентности. Также эксперты пришли к выводу о том, что существует необходимость введения должности главного координатора политики антимикробной терапии, которым может быть клинический фармаколог, медицинский микробиолог или бактериолог. Это предложение должно быть дополнительно изучено с точки зрения соответствия существующей нормативной базе. Кроме того, эксперты предложили создавать в регионах референтные лаборатории по мониторингу распространения антибиотикорезистентности, финансирование которых может осуществляться через систему обязательного медицинского страхования (опыт г. Санкт-Петербурга). Были приняты решения и по многим другим направлениям, включая повышение уровня оснащения лабораторий ЛПУ и их кадрового состава, координацию работы микробиологов, эпидемиологов,

клинических фармакологов и других специалистов стационаров, усиление контроля за продажей антибиотиков, использование альтернативных способов лечения инфекционных заболеваний.

Сведения об авторах:**Козлов Роман Сергеевич**

директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения», д-р мед. наук, профессор

Омельяновский Виталий Владимирович

председатель Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике, директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, д-р мед. наук, профессор

Сидоренко Сергей Владимирович

руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, д-р мед. наук, профессор

Хачатрян Нана Николаевна

профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д-р мед. наук, профессор

Яковлев Сергей Владимирович

профессор кафедры госпитальной терапии №2 ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

115114, Москва, Дербеневская набережная, д. 7, стр. 2, офис 217
Телефон: +7 (495) 620-0947
E-mail: expert_board@list.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**Methodology****Strategic Planning Workshop “Bacterial Resistance and Antimicrobial Therapy: Models and a Systemic Solution to the Problem”**

R.S. Kozlov, V.V. Omelyanovsky, S.V. Sidorenko, N.N. Khachatryan, S.V. Yakovlev

We review the issue of improving the effectiveness of group discussion and deliberation with the method of Strategic Planning Workshop, which is now used in the Russian healthcare system. This method is used by the Expert Council for Health Care of the Committee for Social Policy of the Federation Council and by the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. The Expert Council for Health Care is a standing consultative body of the Committee for Social Policy of the Federation Council. The Council was established in 2008 and has over 60 members, including politicians, healthcare managers, directors of federal and regional research institutes, members of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences, representatives of the scientific and medical community and public organizations. A number of task forces are active in the Expert Council, e.g. task forces for cardiology, for the prevention of the spreading of resistance to antibiotics, for the assessment of social and economic burden of diseases, for reproductive health, for viral hepatitis, etc. We describe the results of the Strategic Planning Workshop that was organized by the task force for the prevention of the spreading of resistance to antibiotics.

KEYWORDS: strategic planning workshop, bacterial resistance, antimicrobial therapy, nosocomial infections.

Послеоперационные поражения органов желудочно-кишечного тракта в урологии: анализ реальной клинической практики

О.А. Мисякова¹, С.К. Яровой², Э.Я. Ромазанов²

¹ Городская клиническая больница №57, Москва, Россия

² ФГУ «НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ», Москва, Россия

Цель исследования: изучить распространенность заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов урологического профиля.

Материалы и методы: ретроспективный анализ результатов 1960 эзофагогастродуоденоскопий, выполненных в Городской клинической урологической больнице (ГКУБ) №47 за период 2004–2010 гг.

Результаты: эзофагогастродуоденоскопия в ГКУБ №47 выполняется в среднем 3,8 % пациентов, при этом острые эрозивно-язвенные поражения органов ЖКТ выявляются у 50,7 % обследованных. Чаще всего острые эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела ЖКТ встречаются при аденоме простаты и новообразованиях простаты, почки, мочевого пузыря, а также при нефролитиазе, осложненном активным пиелонефритом, – на долю этих патологий приходится 94,4 % всех выявленных обострений язвенной болезни и стрессовых язв.

Наибольший риск язвенных осложнений сопровождается дистэктомию, простатэктомию, нефрэктомия, выполняемые по онкологическим показаниям (соответственно 59,6 %, 53,7 %, 18,2 %).

Заключение: органоуносящие онкоурологические вмешательства сопровождаются высокой вероятностью послеоперационных язвенных осложнений, однако и само злокачественное новообразование выступает здесь отдельным значимым фактором риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обострение язвенной болезни и двенадцатиперстной кишки, острая стрессовая язва, урологические операции.

ВВЕДЕНИЕ

Причинно-следственная связь между обострениями язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки и стрессами была известна еще клиницистам позапрошлого века. В те годы лечение этой болезни в основном сводилось к диетическим ограничениям и применению антацидов. В условиях ограниченных возможностей фармакотерапии особое внимание уделялось охранительному режиму, т.е. исключению не только стрессов, но и вообще сколько-нибудь существенных нагрузок, в том числе и эмоциональных.

Согласно современным рекомендациям, обострение язвенной болезни, не сопровождающееся острыми хирургическими осложнениями – кровотечением или перфорацией, уже не является показанием к строгому постельному режиму, однако стресс по-прежнему считается важнейшим этиологическим фактором этого заболевания [1].

Оперативное вмешательство является стрессом, который создает предпосылки для развития эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ. Особенно неблагоприятно сочетание нескольких факторов – значительной по объему операционной травмы, кровопотери и системных расстройств гемодинамики. В такой ситуации, наряду с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возможно развитие так называемых стрессовых язв и эрозий

у лиц с ранее условно здоровым ЖКТ. В условиях нарушенной системной гемодинамики и гемокоагуляции, приводящих к ишемии слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенные дефекты имеют тенденцию к быстрому распространению как по периметру, так и вглубь стенки органа, что сопровождается высоким риском желудочно-кишечных кровотечений [2–4]. Применение в послеоперационном периоде нестероидных противовоспалительных средств с целью обезболивания, особенно в высоких дозах, только усугубляет ситуацию, так как эта группа лекарств обладает доказанной гастротоксичностью [5].

Проблема профилактики стрессовых язв верхних отделов ЖКТ никогда не была приоритетной для урологии. Пациенты, страдающие язвенной болезнью, получали урологическую помощь на фоне ранее назначенной им терапии, а стрессовые язвы были редки главным образом из-за преобладания оперативных вмешательств небольшого объема. Однако в последние годы в связи с развитием оперативной техники и разработкой высокотехнологичных методов лечения появилась возможность оказывать урологическую помощь более тяжелым категориям пациентов, имеющих множественную сопутствующую патологию. Кроме того, существенно возрос и объем оперативных вмешательств, особенно по онкологическим показаниям. Как следствие, проблема поражения органов

ЖКТ у урологических больных стала приобретать всё большую актуальность.

Наряду с медицинскими аспектами немаловажную роль в актуализации данной проблемы сыграла и современная система финансирования лечебно-диагностического процесса, при которой любые осложнения как основного, так и сопутствующих заболеваний, вне зависимости от их потенциальной предотвратимости, почти не оплачиваются. Лечение осложнений, в том числе и язвенных, возникших в ходе лечения урологических больных, стало проблемой самого ЛПУ.

В сложившихся условиях, несмотря на отсутствие нормативной базы, все ведущие урологические клиники стали разрабатывать внутренние протоколы противоязвенной профилактики. Стоит отметить, что в общей хирургии вопросы профилактики язвенных осложнений разработаны лучше, и периодически приходится наблюдать попытки копирования этих методик применительно к урологическим пациентам. Вполне очевидно, что этот путь является малопродуктивным.

На сегодняшний день медикаментозная профилактика стрессовых язв и обострения язвенной болезни проводится практически во всех ЛПУ, выполняющих значительные по объему операции по поводу мочекаменной болезни, аномалий развития и новообразований органов мочеполовой системы, а также реконструктивные вмешательства с применением сегментов кишечника. Однако качество профилактической работы зачастую бывает неудовлетворительным, нередки ситуации, когда противоязвенная профилактика проводится хаотично, сопровождаясь полипрагмазией, необоснованным назначением дорогостоящих медикаментов и диагностических вмешательств, а также лекарственных средств с недоказанной эффективностью.

Для оценки реальной клинической практики нами проведено исследование частоты, распространенности и связи язвенных осложнений с основными урологическими нозологиями и оперативными вмешательствами в монопрофильной урологической клинике – Городской клинической урологической больнице №47 Департамента здравоохранения г. Москвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов 8346 оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы и 1960 эзофагогастродуоденоскопий, выполненных в ГКУБ №47 за период 2004–2010 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эзофагогастродуоденоскопия в урологическом стационаре

В 2004 г. в ГКУБ №47 была закуплена медицинская аппаратура, позволяющая проводить лечебно-диагностическую эзофагогастродуоденоскопию, и сфор-

мировано соответствующее подразделение, которое с первых дней своего существования полностью обеспечивало потребности клиники в этом исследовании. В среднем в год выполнялось 285 исследований, что соответствует 3,8 % от общего числа больных, пролеченных в течение года (практически 7500 человек в год). Динамика изменения относительного количества пациентов, перенесших эзофагогастродуоденоскопию, отражена на рис. 1. За период наблюдения доля больных, которым было проведено данное исследование, увеличилась с 3,1 до 4,9 %, т.е. в 1,6 раза. Рост числа выполненных за год исследований пришелся в основном на 2006–2008 гг., в дальнейшем эта цифра практически стабилизировалась.

Для оценки адекватности работы данной службы были проанализированы результаты проведенных исследований. Показаниями к эзофагогастродуоденоскопии, выполнявшейся при подготовке к плановому оперативному лечению, служили: клинические проявления обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, симптомы острой стрессовой язвы или эрозии, желудочно-кишечное кровотечение, а также сведения о наличии у пациента язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки («язвенный анамнез»).

Всего за период 2004–2010 гг. было выполнено 1960 исследований. На рис. 2 представлено распределение частоты встречаемости различных заболеваний органов ЖКТ у урологических больных по результатам проведенных эзофагогастродуоденоскопий. Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки было выявлено у 39,5 % обследованных, острые стрессовые язвы и эрозии (без предшествующего язвенного анамнеза) – у 10,4 % больных. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также хронический гастродуоденит в стадии ремиссии были обнаружены, соответственно, у 28,8 и 20,3 % пациентов. Прочие заболевания органов ЖКТ встречались редко – среди них впервые выявленные новообразования верхних отделов ЖКТ (0,2 %) и синдром Мэллори-Вейса (0,8 %). Таким образом, острая и неотложная патология желудка, пищевода и двенадцатиперстной кишки выявлялась практически с той же частотой, что и хроническая (50,7 и 49,3 %, соответственно).

Как уже отмечалось, при отсутствии явных клинических проявлений открытой язвы или желудочно-кишечного кровотечения, основным показанием к проведению эзофагогастродуоденоскопии служил «язвенный анамнез», т.е. ранее имевшее место обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или эрозивный гастрит/гастродуоденит. Плановое исследование на предоперационном этапе позволяло отсеять пациентов, имеющих открытые язвы или эрозии со скудной симптоматикой или

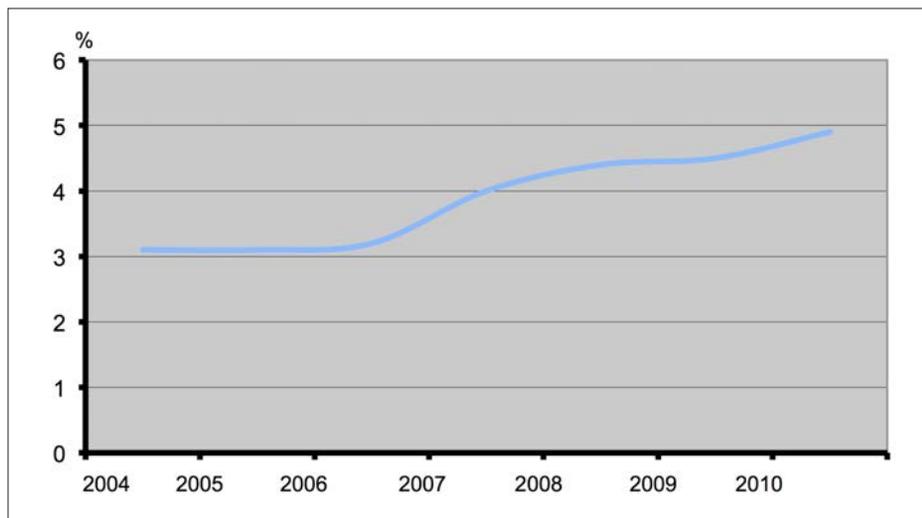


Рис. 1. Относительное количество (%) урологических больных, перенесших эзофагогастродуоденоскопию (ГКУБ №47, 2004–2010 гг.).

вовсе бессимптомные, и тем самым уменьшить вероятность желудочно-кишечных кровотечений в раннем послеоперационном периоде. Для оценки реальной эффективности такой тактики представлялось важным определить долю больных, которые по результатам эзофагогастродуоденоскопии находились в состоянии ремиссии и впоследствии перенесли оперативное лечение основного урологического заболевания. Согласно нашим расчетам, таких пациентов было 393, что составляет лишь 40,9 % от общего числа больных, имевших ремиссию язвенной болезни или хронический гастродуоденит.

Относительно низкий процент оперированных пациентов (40,9 %) может свидетельствовать об излишнем расширении показаний к эзофагогастродуоденоскопии или о тенденции к преждевременному назначению этого исследования. Поясним последний пункт. Эзофагогастродуоденоскопия является сравнительно трудоемкой процедурой, не входящей в действующие стандарты оказания стационарной урологической по-

мощи, поэтому расходы, которые несет клиника, выполняя указанное исследование, страховой компанией не оплачиваются. Отсюда вполне понятное стремление ограничить число этих процедур. Урологический пациент, страдающий язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, может быть снят с планового оперативного лечения не только по поводу открытой язвы, но и в связи с другими сопутствующими заболеваниями, среди которых лидирующее положение занимает ишемическая болезнь сердца. Следовательно, если эзофагогастродуоденоскопия, назначаемая пациентам с сочетанной патологией, будет проводиться на завершающем этапе предоперационного обследования, это позволит значительно уменьшить расходы на содержание этой диагностической службы за счет сокращения числа напрасно сделанных (оказавшихся ненужными) исследований. Здесь требуется регламентация, пусть даже на уровне администрации ЛПУ. Например, пожилым пациентам с множественной сопутствующей патологией можно

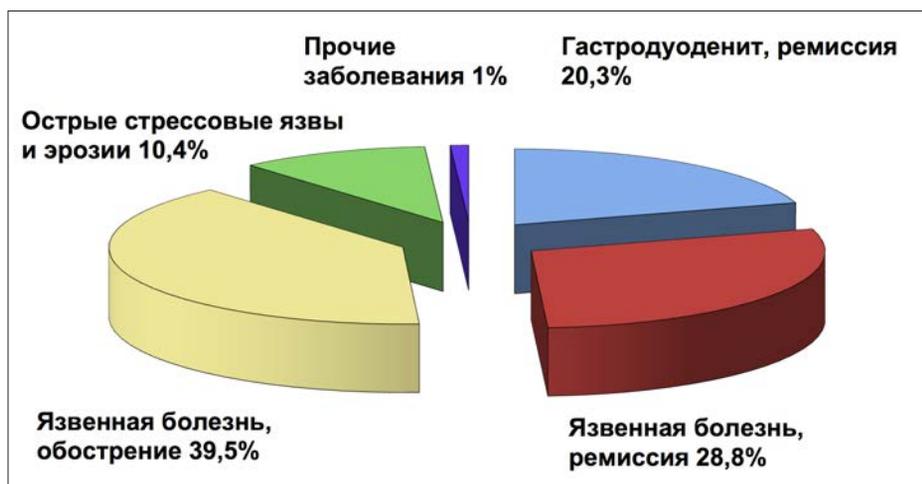


Рис. 2. Результаты эзофагогастродуоденоскопии, проведенной у 1960 урологических больных (ГКУБ №47, 2004–2010 гг.).

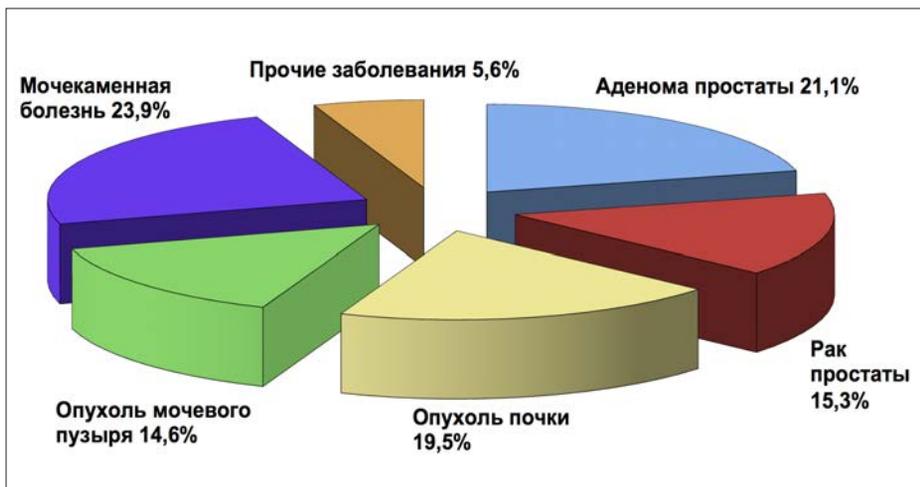


Рис. 3. Распределение случаев обострения язвенной болезни и острых стрессовых язв/эрозий по урологическим нозологиям (общее число случаев – 977; ГКУБ №47, 2004–2010 гг.)

назначать эзофагогастродуоденоскопию только после предварительного заключения кардиолога о возможности оперативного вмешательства.

Распределение язвенных осложнений по урологическим нозологиям

Была изучено общее распределение выявленных в ГКУБ №47 язвенных осложнений по урологическим нозологиям (рис. 3). Наиболее часто открытые язвы и эрозии обнаруживались на фоне аденомы (доброкачественной гиперплазии) предстательной железы (21,1 %), нефролитиаза, осложненного обострением хронического обструктивного пиелонефрита (23,9 %), а также при новообразованиях почки (19,5 %). Несколько реже – при раке простаты (15,3 %) и новообразованиях мочевого пузыря (14,6 %). Всего на долю пяти перечисленных клинических ситуаций приходится 94,4 % язвенных осложнений. При других урологических нозологиях (острый необструктивный пиелонефрит, различные формы простатита, орхита, эпидидимита и т.д.) язвенные осложнения встречаются довольно редко.

Оценка риска язвенных осложнений при различных урологических вмешательствах

Развитие язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки у урологических больных, не связанное с оперативным вмешательством, наблюдается нечасто – обычно на фоне крайне тяжелого, угрожающего жизни течения основного заболевания, например в случаях бактериотоксического шока при гнойно-деструктивных поражениях паренхиматозных органов мочеполовой системы. В большинстве случаев обострение язвенной болезни, а также острые стрессовые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки осложняют не течение урологических заболеваний, а оперативные вмешательства.

Для оценки этого аспекта урологической помощи было использовано другое распределение частот язвенных осложнений – в зависимости не от урологического диагноза, а от выполненного оперативного вмешательства (рис. 4). Обнаружено, что 41 % зарегистрированных язвенных осложнений развился на фоне сравнительно малоинвазивных эндоскопических

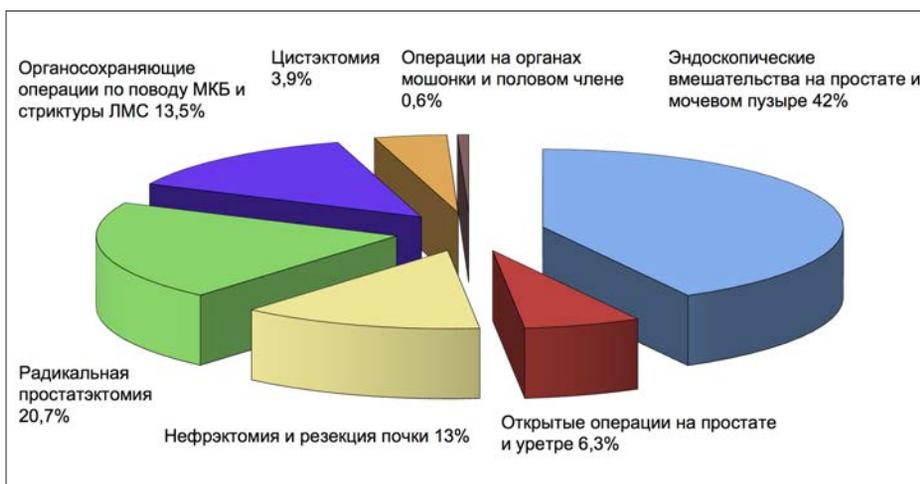


Рис. 4. Распределение случаев обострения язвенной болезни и острых стрессовых язв/эрозий по видам урологических операций (общее число случаев – 876; ГКУБ №47, 2004–2010 гг.)

Таблица 1. Распределение язвенных осложнений в зависимости от вида проведенного оперативного вмешательства

Вид операции	Число операций	Число язвенных осложнений	Доля от общего числа язвенных осложнений, %
ТУР простаты, уретры, мочевого пузыря по онкологическим показаниям	2362	231	26,4
ТУР простаты, уретры, мочевого пузыря по неонкологическим показаниям	1006	137	15,6
Открытые операции на простате и уретре	535	55	6,3
Нефрэктомия, резекция почки по неонкологическим показаниям	274	42	4,8
Нефрэктомия, резекция почки по онкологическим показаниям	401	73	8,3
Радикальная простатэктомия	337	181	20,7
Открытые органосохраняющие вмешательства по поводу МКБ, стриктур ЛМС	708	93	10,6
Эндоскопические органосохраняющие вмешательства по поводу МКБ, стриктур ЛМС	1322	25	2,9
Цистэктомия с деривацией мочи любым методом, а также расширяющая кишечная пластика мочевого пузыря	57	35	3,9
Операции на органах мошонки и половом члене	1344	5	0,6

Примечание.

МКБ – мочекаменная болезнь, ЛМС – лоханочно-мочеточниковый сегмент почки, ТУР – трансуретральная резекция.

вмешательств на уретре, простате и мочевом пузыре; 21 % – после проведения радикальной простатэктомии; 14 % – на фоне органосохраняющих операций по поводу мочекаменной болезни, стриктур мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента; 13 % – после нефрэктомии и резекции почки; 6 % – на фоне открытых вмешательств на простате и уретре; 4 % – на фоне цистэктомии и различных видов кишечной пластики мочевого пузыря; оставшийся 1 % язвенных осложнений приходится на андрологические вмешательства.

В табл. 1 представлено более подробное распределение числа зарегистрированных язвенных осложнений в зависимости от вида оперативного лечения. Лидирующее положение занимают эндоскопические манипуляции на уретре, простате, мочевом пузыре по неонкологическим показаниям (26,4 %) и радикаль-

ная простатэктомия (20,7 %), т.е., как ни странно, два крайних варианта по объему операционной травмы – наименее и наиболее травматичные вмешательства.

Парадоксальность этих результатов связана с тем, что они не в полной мере отражают реальную ситуацию, поскольку не была учтена частота проведения каждого вида операции. Требовалось оценить общий риск развития язвенных осложнений применительно к каждой из выделенных групп урологических вмешательств. Для этого абсолютное число зарегистрированных язвенных осложнений (см. табл. 1) было разделено на количество проведенных за изучаемый период операций соответствующего вида.

Результаты расчета представлены на рис. 5. Наиболее угрожающими в отношении развития обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной

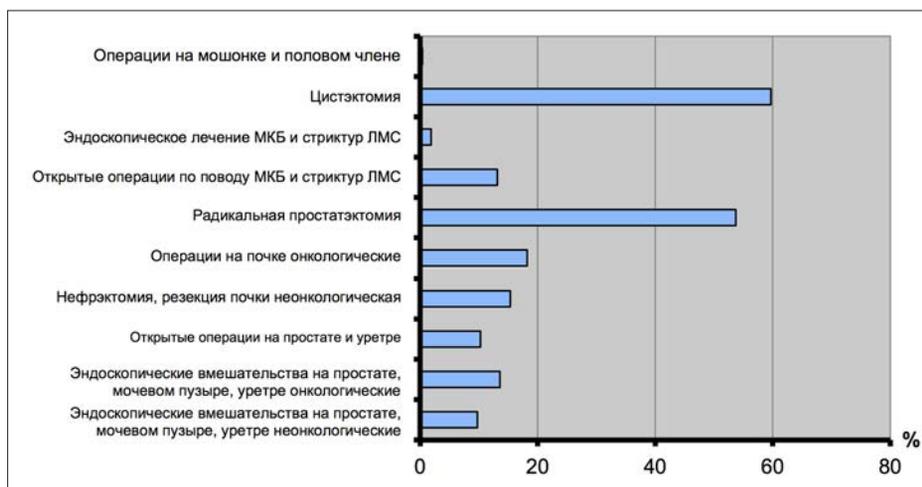


Рис. 5. Риск развития язвенных осложнений в зависимости от вида оперативного вмешательства на органах мочеполовой системы (общее число оперативных вмешательств – 8346; ГКУБ №47, 2004–2010 гг.).

МКБ – мочекаменная болезнь
ЛМС – лоханочно-мочеточниковый сегмент (место перехода почечной лоханки в мочеточник)

кишки, а также острых стрессовых язв и эрозий являются травматичные оргауноносящие операции, выполняемые по онкологическим показаниям – радикальные простатэктомия и цистэктомия. Необходимо отметить, что цистэктомия по онкологическим показаниям практически всегда сопряжена с простатэктомией и везикулэктомией (у мужчин), а в ряде случаев – с уретрэктомией и лимфаденэктомией. Удаление мочевого пузыря предполагает одновременное решение вопроса о деривации мочи. Выведение мочеточников на кожу (уретерокутанеостомия) выполняется лишь у наиболее ослабленных пациентов, так как при этом виде оперативного вмешательства высока вероятность рецидивирующего восходящего пиелонефрита и быстрого развития почечной недостаточности. Кроме того, страдает и качество жизни пациентов.

Обычно мочеточники пересаживают в изолированный сегмент кишки (операция Бриккера) или в резервуар, который моделируется из различных отделов кишечника (ортогипическая или гетерогипическая пластика мочевого пузыря). В последнем случае возможно как формирование катетеризационной стомы, так и восстановление самостоятельного мочеиспускания через уретру [6]. Можно сказать, что цистэктомия со всеми необходимыми дополнениями – наиболее травматичное оперативное вмешательство в урологии. Риск язвенных осложнений при ней крайне высок – 59,6 %.

Радикальная простатэктомия тоже является травматичной операцией. Сопряженная с ней высокая вероятность язвенных осложнений (53,7 %) обусловлена, по-видимому, не столько травмой, сколько значительной интраоперационной кровопотерей из венозных сплетений, которые приходится пересекать в процессе выделения простаты [6].

При остальных урологических операциях риск обострения язвенной болезни или стрессовых язв существенно ниже. Например, при операциях на почке по онкологическим показаниям он составляет 18,2 %; при открытых органосохраняющих вмешательствах по поводу мочекаменной болезни, стриктур мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента – 13,1 %. Все это весьма значительные по объему операции с существенной кровопотерей и реальной возможностью послеоперационных кровотечений, главным образом из почки. При эндоскопических вмешательствах риск язвенных осложнений не превышает 13,6 % (при раке простаты и мочевого пузыря), а в ряде случаев он менее 2 % (при трансуретральном дроблении камней мочеточника и эндопиелотомии).

При анализе полученных результатов становится очевидной еще одна закономерность. Наряду с травматичностью вмешательства, интраоперационной кровопотерей и вероятностью послеоперационного кровотечения, самостоятельным фактором риска яз-

венных осложнений выступает наличие злокачественного новообразования. Так, сравнение групп пациентов, перенесших нефрэктомия или резекцию почки по онкологическим и неонкологическим показаниям, а также аналогичных групп больных после трансуретральных вмешательств на уретре, простате и мочевом пузыре, показало, что наличие злокачественного новообразования коррелирует с увеличением риска язвенных осложнений 1,2–1,4 раза в зависимости от вида оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ текущей ситуации с проведением эзофагогастродуоденоскопии в монопрофильном урологическом стационаре (ГКУБ №47) выявил возможность оптимизации затрат в этой области за счет разработки четких показаний к этому диагностическому исследованию.

Представлены также данные, характеризующие частоту различных заболеваний верхнего отдела ЖКТ при основных урологических нозологиях и оперативных вмешательствах. Отмечен высокий риск язвенных осложнений при проведении радикальных оргауноносящих вмешательств по онкологическим показаниям – цистэктомии, простатэктомии, в меньшей степени при нефрэктомии. Показано, что наряду с травматичностью вмешательства и кровопотерей, существенным фактором риска является само злокачественное новообразование.

Настоящая публикация не предлагает каких-либо методик противоязвенной профилактики, а имеет целью привлечь внимание к недостаточно изученной проблеме, которая затрагивает интересы как клиницистов-урологов, так и организаторов здравоохранения, занимающихся вопросами лекарственного обеспечения и финансирования лечебно-диагностического процесса. Суть проблемы вполне очевидна: желудочно-кишечные кровотечения, возникающие вследствие послеоперационных эрозивно-язвенных поражений органов ЖКТ, не только негативно отражаются на состоянии пациента, но и требуют огромных финансовых и трудовых затрат, которые в современных условиях страховой медицины никем не компенсируются.

Исследования, направленные на разработку и экономическое обоснование оптимальных методик противоязвенной профилактики в урологической клинике, в настоящее время проводятся, и их результаты будут отражены в последующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеев М.А. Антисекреторные препараты в неотложной хирургической гастроэнтерологии. Москва: ООО ИИЦ «КВАН»; 2009. – 173 с.
2. Кубышкин В.А., Шишин К.В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде. *Consilium medicum*. 2004; №1: 29–32.

3. Столпман Н., Метц Д.С. Патопфизиология и профилактика стрессовых язв у послеоперационных больных. Российский медицинский журнал. 2005; 13 (25): 1668–1674.
4. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Москва: Мед-пресс информ; 2002. – 376 с.
5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика; 2006. – 1648 с.
6. Урология. Национальное руководство. Под ред. Лопаткина Н.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. – 1021 с.

Сведения об авторах:

Мисякова Оксана Анатольевна

врач-уролог Городской клинической больницы №57

Адрес для переписки:

105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51

Телефон: +7 (903) 564-5814

E-mail: m.oksana-uro@mail.ru

Яровой Сергей Константинович

старший научный сотрудник ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, д-р мед. наук

Ромазанов Эдуард Янович

врач-уролог ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ

Адрес для переписки:

105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51

Телефон: +7 (903) 556-3600

E-mail: dr.eduard.romazanov@yandex.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Medical Care

Postoperative Gastrointestinal Organ Damage in Urology: an Analysis of the Actual Clinical Practice

O.A. Misyakova, S.K. Yarovoy, E.Ya. Romazanov

Study objective: to assess the prevalence of upper gastrointestinal disorders in urology patients.

Materials and methods: a retrospective analysis of the results of 1960 esophagogastroduodenoscopies performed in City Clinical Urological Hospital No. 47 between 2004 and 2010.

Results: on average, 3,8 % of patients in Hospital No. 47 undergo esophagogastroduodenoscopy, and erosive and ulcerating lesions of the gastrointestinal tract (GIT) are discovered in 50,7 % of those examined. Acute erosive and ulcerating lesions of the upper GIT are typically associated with prostate adenoma, tumors of the prostate, kidneys or bladder, nephrolithiasis or active aggravated pyelonephritis – together these pathologies make up 94,4 % of all detected exacerbations of peptic ulcer and stress ulcer.

Cystectomy, prostatectomy and nephrectomy performed for oncological indications are associated with the highest risk of ulceration (59,6 %, 53,7 % and 18,2 %, respectively).

Conclusion: organ-removing oncurological interventions are associated with a high risk of postoperative ulceration, but the malignant tumor itself is also a separate and significant risk factor of these complications.

KEYWORDS: exacerbation of peptic ulcer and duodenal ulcer, acute stress ulcer, urologic surgery.

Роль оценки медицинских технологий в системе здравоохранения Канады

С.Ч. Джалалов, Д.Х. Джалалова, Д.С. Хоч

Онкологический комитет провинции Онтарио, г. Торонто, Канада

Система здравоохранения Канады опирается на уникальную комбинацию государственного финансирования и средства частных плательщиков. Оценка медицинских технологий (ОМТ) является научной методологией, которая служит для информирования лиц, принимающих решения по финансированию новых медицинских технологий. Цель данной статьи – представить обзор канадской системы здравоохранения, в частности ее финансирования и включения препаратов в формуляр, а также описать роль ОМТ на федеральном, региональном (провинциальном) и госпитальном уровнях. Канада, как и многие другие страны, при разработке и использовании ОМТ столкнулась с такими проблемами как обмен экономической информацией, своевременность представления данных, независимость регионов в принятии решений и пороги эффективности новых технологий. На основании имеющегося сходства и различий между системами здравоохранения Канады и России авторы делятся своими размышлениями о возможных путях развития ОМТ в переходных экономиках.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка медицинских технологий, система здравоохранения Канады, федеральный и провинциальный уровни, стационар, финансирование, компенсации, включение в формуляр.

Канада является развитой страной с государственным финансированием системы здравоохранения, обеспечивающей среднюю продолжительность жизни населения более 80 лет. Несмотря на огромную территорию (по этому показателю, включающему водные территории, страна находится на втором месте в мире после России) и сложную систему финансирования с участием федеральной власти, провинций и

территорий, государство сумело создать однородную и доступную для жителей систему медицинского обслуживания.

Канада административно делится на 10 провинций и 3 территории (рис. 1). Население страны составляет 35 млн человек, средняя плотность – 3,41 человека на 1 кв. км [1]. Однако около 86 % населения сосредоточено в четырех провинциях (Онта-



Рис. 1. Карта Канады

рио, Квебек, Британская Колумбия и Альберта), расположенных на юге страны вдоль границы с США. Провинции Канады обладают большей автономией, чем территории, в плане управления социальными программами, включающими здравоохранение, образование и социальное обеспечение. Федеральная структура Канады уникальна тем, что совокупный валовой продукт провинций превышает валовой продукт страны (в расчете на душу населения). Канада является одиннадцатой экономикой в мире с валовым внутренним продуктом около 40 тыс. долларов на душу населения [2].

СИСТЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КАНАДЫ

Система здравоохранения Канады базируется на следующих принципах, закрепленных Актом о здравоохранении Канады (Canada Health Act) от 1984 г.: государственное управление, универсальность, мобильность и доступность. Федеральное правительство определяет общую стратегию развития здравоохранения, следит, чтобы медицинское обслуживание отвечало федеральным стандартам. Непосредственное управление здравоохранением и медицинским обслуживанием населения входит в компетенцию провинций. Их доля в финансировании здравоохранения достигает 94 % [3]. Медицинское обслуживание в Канаде осуществляется докторами, имеющими частную лечебную практику. Государство оплачивает расходы врачей на основании количества осмотренных пациентов. Большое распространение получила практика семейных докторов. Каждый житель Канады имеет лечебную карточку (Health Card), дающую право на бесплатное получение всех видов медицинских услуг, за исключением узких специалистов: стоматолога, оф-

тальмолога, андролога и т.д. Их услуги могут покрываться частными страховыми компаниями, с которыми работодатель заключает договоры на предоставление дополнительных услуг – так называемых бенефитов (benefits). Обычно в бенефиты входит покрытие расходов на рецептурные лекарства. Поскольку почти все расходы на здравоохранение, включая оплату декретных отпусков, производятся за счет государства, доля средств частных страховых компаний в финансировании здравоохранения незначительна, в отличие от США, где основная доля выплат приходится на страхование.

ФИНАНСИРОВАНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КАНАДЫ

Система здравоохранения Канады по организации и структуре управления несколько напоминает таковую в бывшем Советском Союзе, однако отличается сильной децентрализацией управления. Государственное финансирование медицины обеспечивается за счет подоходного налога с населения. Исключением является провинция Британская Колумбия, где установлена фиксированная месячная ставка отчислений с жителей. В 2009 г. государство покрыло около 70 % всех расходов на медицину. Расходы на здравоохранение за последние 35 лет увеличились в 3 раза (рис. 2), составив в 2011 г. 12 % от валового внутреннего продукта (ВВП). Наибольшая часть средств (свыше 50 млрд долларов) была направлена на покрытие расходов клиник и больниц, а также на компенсацию стоимости лекарств (более 30 млрд) и на оплату работы врачей (более 27 млрд долларов); в оставшуюся часть вошли административные расходы на управление системой здравоохранения [3].

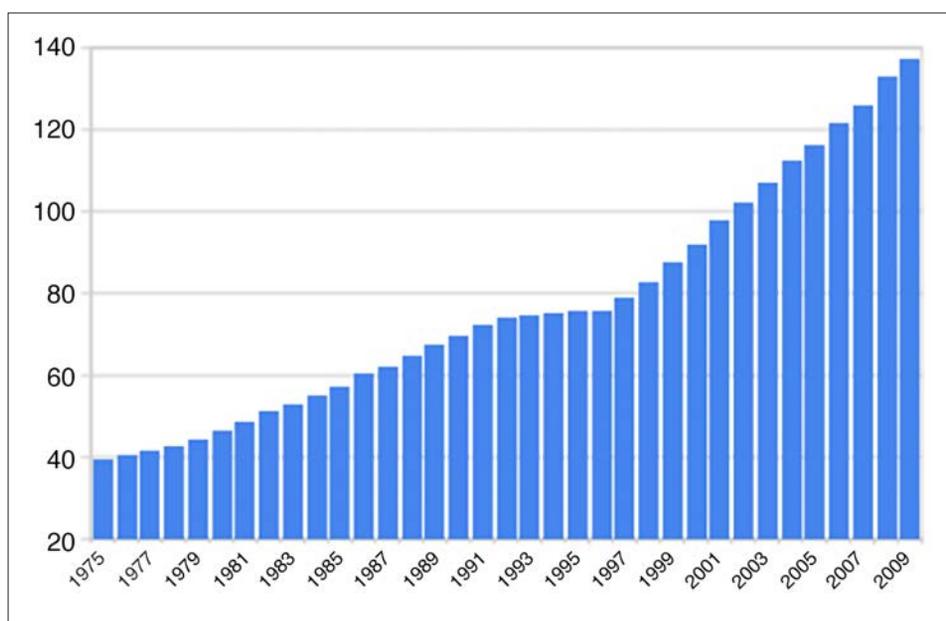


Рис. 2. Расходы на здравоохранение Канады (в канадских долларах 1997 г.)

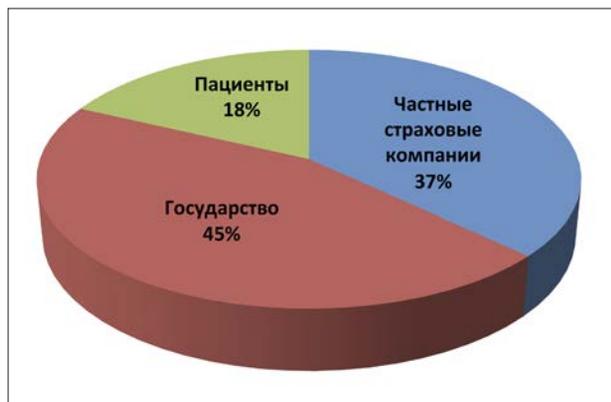


Рис. 3. Распределение расходов на покупку лекарств (по рецептам) в Канаде в 2009 г. Источник: CIHI, Drug expenditure in Canada, 1985–2009 гг.

Оплата лекарств по рецепту врача осуществляется за счет трех основных плательщиков (рис. 3):

1. За счет государства; производится федеральными и провинциальными органами лицам старше 65 лет и незащищенным слоям населения с минимальным доходом.

2. За счет частных страховых компаний; между работодателем и работником должен быть заключен договор о покрытии затрат самого работника и членов его семьи на услуги и лекарства, не оплачиваемые государством, включая «бенефиты».

3. За счет личных средств; сюда включены незастрахованные лица и члены их семей, безработные, малый бизнес, индивидуальные предприниматели, а также нуждающиеся в лекарствах, не оплачиваемых страховыми компаниями.

В Канаде регулирование ценообразования на лекарства с 2010 г. осуществляется Советом по надзору за стоимостью патентованных лекарств [Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB)], в задачу которого входит недопущение слишком высоких цен

на препараты. Следует отметить, что PMPRB не рассматривает результаты фармакоэкономического анализа при определении завышенных цен на лекарства. Ценообразование основано на том, что средняя цена препаратов не должна превышать средние цены, установленные в развитых странах. Цены на лекарства во Франции, Италии, Швеции и Швейцарии ниже, чем в Канаде, тогда как в Германии и Великобритании немного выше, а в США в среднем почти на 11 % выше, чем в Канаде (рис. 4) [4].

На североамериканском континенте широко обсуждается вопрос о том, какая система финансирования здравоохранения является наиболее эффективной: с единым плательщиком (single payer) или со множеством плательщиков (multiple payer). В Канаде используется система единого плательщика в лице государства, тогда как в США – система множественных плательщиков в лице медицинских страховых компаний (Medicare, Medicaid и др.), покрывающих медицинские расходы различных категорий населения. Межстрановой анализ административных расходов на здравоохранение показал, что система со множественными плательщиками намного более затратна по сравнению с единым плательщиком (табл. 1) [5].

Канадские врачи выставляют счет напрямую единому плательщику, что резко сокращает бумажную волокиту. Канадские больницы используют систему глобальных (т.е. рассчитанных обычно на год) бюджетов, составленных на основе прошлогоднего бюджета с учетом будущих затрат по улучшению качества обслуживания. Бюджет раз в году обсуждается и согласовывается с государственными органами, что приводит к сокращению расходов на бухгалтерию, так как нет необходимости учитывать затраты на каждого пациента по страховым полисам. Ученые, проводившие сравнительный анализ, отмечают, что если бы в США использовалась система оплаты еди-

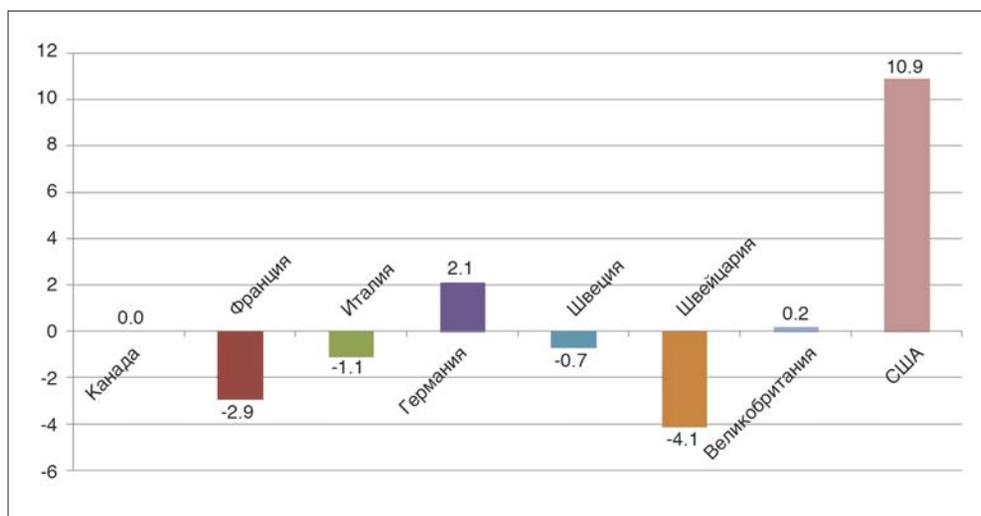


Рис. 4. Ежегодные средние нормы изменения цен в Канаде и в других странах, %. Источник: PMPRB.

Таблица 1. Расходы на медицинское обслуживание в США и в Канаде (1999 г.)

Категории затрат	Расходы на душу населения в долларах США	
	США	Канада
Медицинское страхование	259	47
Затраты на управление медицинским обслуживанием	57	8
Административные затраты больниц	315	103
Административные затраты домов престарелых	62	29
Административные затраты врачей	324	107
Всего	1059	307

Источник: Woolhandler S et al. [5].

ным плательщиком, то за счет сэкономленных административных расходов можно было бы застраховать все население страны [5].

ИНСТИТУТЫ ПО ОЦЕНКЕ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Прежде чем перейти к институтам по оценке медицинских технологий (ОМТ) Канады, необходимо определиться с понятием «ОМТ», так как в разных странах даются различные его интерпретации. Согласно формулировке Офиса по оценке технологий США (Office of Technology Assessment, 1994), «ОМТ – это структурированный анализ медицинских технологий, используемый для помощи лицам, принимающим решение» [6]. Канадская формулировка звучит несколько иначе: «ОМТ позволяет определить, какая из технологий клинически эффективна, для кого и каковы ее эффективность и стоимость в сравнении с используемым лечением» [7]. Международная организация НТА International предлагает следующую формулировку: «ОМТ представляет собой область политического анализа данных различных дисциплин, изучающих медицинские экономические, социальные, этические последствия развития, распространения и использования медицинских технологий» [7]. Несмотря на различие формулировок, предложенные определения ОМТ взаимодополняют друг друга, представляя более полное объяснение данного понятия.

В Канаде ОМТ используется на всех уровнях управления здравоохранением: федеральном, провинциальном и местном (уровне стационара).

А. Федеральный уровень ОМТ.

На федеральном уровне ОМТ занимаются несколько крупных организаций: Канадское Агентство по использованию лекарств и технологий в здравоохранении [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)], Орган по оценке стандартных

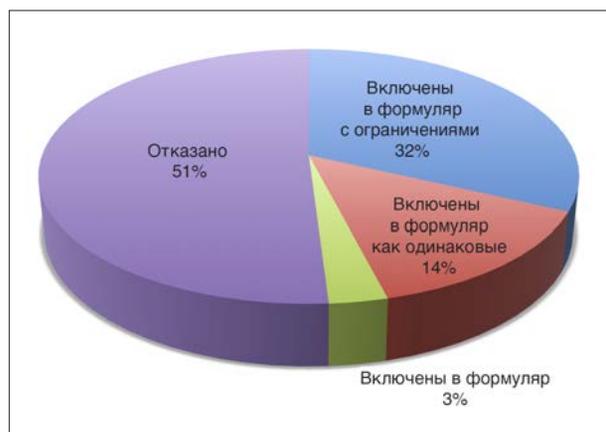


Рис. 5. Решения CDR о включении новых препаратов в формуляр, по данным на январь 2011 г. (N = 170)

Источник: Palmer et al. [8].

лекарств [Common Drug Review (CDR)] и Канадское агентство по оценке онкологических лекарств [pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)]. CADTH был образован в 1989 г. как независимая некоммерческая организация, финансируемая федеральным и провинциальными правительствами. Это крупнейшая организация, занимающаяся ОМТ в стране, имеющая представительства во всех провинциях и территориях Канады. CDR образован в 2003 г., является составной частью CADTH и непосредственно проводит оценку неонкологических лекарств и медицинского оборудования, а также разрабатывает рекомендации по их включению в формуляры провинций и территорий (за исключением Квебека). Важной задачей этого надзорного органа является сокращение дублирования ОМТ между провинциями и территориями Канады, а также максимальное повышение качества экономической оценки, представляемой лицам, принимающим решения (ЛПР). На рис. 5 показаны результаты решений CDR по 170 лекарствам на январь 2011 г. Из диаграммы видно, что после проведения ОМТ более половины лекарств (51 %) не были рекомендованы для включения в формуляр, а из числа препаратов, получивших положительную оценку, большинство были рекомендованы с ограничениями [8]. Провинции и территории самостоятельно принимают решения по финансированию рекомендуемых технологий.

Канадское агентство по оценке онкологических лекарств (pCODR) было создано весной 2011 г. До этого провинции проводили оценку новых онкологических препаратов самостоятельно. Основной задачей pCODR является определение клинической эффективности лекарств в сопоставлении с затратами на их применение, а также ценности препарата для пациентов и, наконец, обоснованности его внедрения в систему здравоохранения. Оценка онкологических лекарств проводится максимально прозрачным образом и требует от 5 до 8 месяцев.

Б. Провинциальный уровень ОМТ.

Институты и группы ОМТ имеются во всех провинциях и территориях. Среди них следует отметить три крупнейших организации, находящиеся в провинциях Квебек, Онтарио и Альберта [9]. Консультативный комитет провинции Онтарио по медицинским технологиям [The Ontario Health Technology Advisory Committee (ОНТАС)] был создан министерством здравоохранения провинции по инициативе ведущих клиник и больниц. ОНТАС в настоящее время проводит оценку перспективных медицинских технологий в содружестве с клиническими и исследовательскими организациями. В связи с увеличивающимся спросом на ОМТ для лекарств и медицинского оборудования во французской провинции Квебек был организован Национальный институт совершенствования здоровья и социальных услуг [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)]. При его создании использовался опыт NICE (National Institute of Clinical Excellence) в Великобритании, но в целях усиления влияния ОМТ деятельность Института дополнена социальным компонентом. В провинции Альберта функционирует Институт экономики здравоохранения (Institute of Health Economics). Он является некоммерческой организацией, занимающейся не только ОМТ, но и другими аспектами экономики здравоохранения.

В. ОМТ на уровне стационара.

Группы ОМТ на уровне отдельного стационара в основном создаются на базе университетских клиник. Наибольшее количество таких групп в Квебеке (5), Онтарио (3) и Альберте (2). В мире существуют различные модели ОМТ на уровне больницы. В Канаде в основном используются следующие четыре модели:

- 1) представительская модель (Ambassador Model);
- 2) мини-ОМТ (Mini HTA);
- 3) внутренний комитет (Internal Committee)
- 4) группа по ОМТ (HTA unit) [10].

Представительская модель была впервые использована в Швеции, а в Канаде получила распространение в провинции Альберта. Основная цель данной модели заключается в распространении знаний об ОМТ среди работников больниц.

Мини-ОМТ представляет собой инструментарий для принятия управленческих решений в рамках больницы по внедрению новых технологий, ведения больных, организационных изменений и финансирования. Для этого специалист по ОМТ собирает необходимые данные по больнице, участвует в процессе оценки технологий и информирует руководство, принимающее решение. Модель впервые была использована в Дании и получила широкое распространение в Испании.

Внутренний комитет представляет собой группу специалистов различного профиля, собранных вместе для обзора доказательств и разработки рекомендаций для данной больницы. Эта модель широко ис-

пользуется в больницах США и Австралии. В США комитеты включают представителей администрации, снабженцев, старший и младший медперсонал. Такие комитеты являются консультативными и не имеют права голоса при принятии решений.

Группа ОМТ – наиболее продвинутая модель ОМТ на уровне больницы. Эти группы являются официально организованными структурами с профессионалами, которые представляют высококачественные научные отчеты по ОМТ. Группы ОМТ имеются в США, Канаде, Италии и Франции.

ПРОБЛЕМЫ ОМТ В КАНАДЕ

Проблемы ОМТ в Канаде делятся на две категории: разработка ОМТ и использование ОМТ [11].

Проблемы разработки ОМТ

Фактическая эффективность. Проблема, с которой сталкиваются разработчики ОМТ не только в Канаде, но и во всем мире, – отсутствие данных по фактической или, лучше сказать, практической клинической эффективности лекарств, обусловленное слишком коротким периодом проведения исследований. Данные, полученные в ходе рандомизированных клинических испытаний, как правило, не отражают такие важные аспекты, имеющие место на практике и влияющие на результаты ОМТ, как сопутствующие заболевания, побочные эффекты при одновременном использовании нескольких лекарств и т.д. Немаловажно также, каким образом определены те исходы или результаты, на основании которых фармакологическим компаниям может быть предъявлен иск о компенсации ущерба. Очень часто в моделях используются суррогатные показатели, такие как снижение артериального давления или выживаемость, в то время как в Канаде рекомендуется использовать показатель качества жизни.

Сопоставимость экономических показателей.

Для оценки новых технологий необходимы данные по клинической эффективности и затратам. Если данные по клиническим показателям универсальны и могут быть перенесены из одной страны в другую, то с затратами это сделать довольно сложно, поскольку они зависят от управления, структуры и методов финансирования системы здравоохранения, а также от клинических стандартов, используемых в стране. Простая конвертация произведенных в той или иной стране затрат в канадские доллары проблемы не решает. В качестве решения предлагается проводить анализ чувствительности¹ для определения возможных неопределен-

¹ Анализ чувствительности – это определение степени влияния того или иного параметра на результаты модели. Если изменение параметра «затраты» не ведет к большим изменениям результатов, то модель нечувствительна к этому параметру. Однако если модель чувствительна к затратам, необходимо рассчитать неопределенность, т.е. отклонения, создаваемые этим параметром.

ностей. Рекомендуется также использовать источники, которые наиболее полно отражают канадский контекст, а именно – государственное управление здравоохранением в экономически развитой стране.

Своевременность представления данных. Разработчиков ОМТ в Канаде, как и во всем мире, критикуют за чрезмерную длительность процесса проведения ОМТ (часто больше года). Для того чтобы решить эту проблему, CADTH создало Информационную службу по оценке технологий, которая может обеспечить ЛПРов информацией в течение 1–30 дней в зависимости от срочности. Кроме того, в провинциях Онтарио и Альберта были созданы структуры, позволяющие подготовить результаты ОМТ в течение 2–3 месяцев [11].

Использование ОМТ

Использование ОМТ и инноваций. В медицинской среде распространено мнение, что ОМТ является своего рода барьером для проникновения новых технологий в систему здравоохранения. Объясняется это тем, что ОМТ рассматривает финансово-экономический аспект внедрения новой технологии, часто игнорируемый медицинскими работниками. Если же разобраться, то ОМТ, напротив, способствует внедрению инноваций в медицину за счет отсева неэффективных технологий.

Прозрачность в принятии решений. Отсутствие прозрачности в принятии решений имеет место во многих развитых странах, включая Канаду. Один из методов борьбы с этим явлением – представление на веб-сайте организации подробного отчета, где объясняется, на основании каких факторов было принято то или иное решение. Другой метод – включение общественных представителей в комитеты, где это решение принимается, что уже используется в CDR и NICE.

Независимость регионов в принятии решений. Как было отмечено выше, в Канаде решение по включению препарата в формуляр принимается на уровне провинций и территорий, что приводит к неравномерному доступу к лекарствам. В результате многие пациенты вынуждены переезжать с насиженных мест. CADTH пытается решить эту проблему через создание форумов, где ЛПРы из разных провинций могут обсудить насущные проблемы и согласовать внедрение новых технологий.

Политика. Политические процессы, общественное мнение и различные лобби оказывают воздействие на принятие решений по новым технологиям в медицине, несмотря на декларации о приоритете доказательной медицины.

Пороги экономической целесообразности применения новых технологий. Это один из наиболее дискутируемых вопросов в фармакоэкономике. До

сих пор не обоснован порог эффективности в \$50,000/QALY и неизвестно, насколько ЛПРы используют его на практике [11].

Проблемы ОМТ в больницах

Ограниченность во времени. Время, за которое необходимо провести ОМТ, зависит от контекста принимаемого решения. Проблема состоит в том, что нужно соблюдать баланс между качеством научных изысканий и оперативной необходимостью. Группа ОМТ MUNC (McGill University Health Centre) в Квебеке затрачивала на разработку ОМТ в среднем от трех до четырех месяцев [10].

Устаревание рекомендаций, основанных на ОМТ, может быть вызвано как высокой скоростью научно-технического прогресса, так и большим промежутком времени между разработкой рекомендации и внедрением новой технологии.

Слабое знание рекомендуемых инноваций сокращает их влияние на практике. Чтобы избежать этого, необходимо заранее разработать стратегию распространения инноваций в больницах. Одним из элементов этой стратегии может быть создание веб-сайта больничных ОМТ.

Угроза инновациям. Как было отмечено выше, на национальном и провинциальном уровнях, а также на уровне больниц ОМТ часто рассматривается как угроза инновациям. Администрация больниц особенно чувствительна к замене технологий, от использования которых получала доход. Выходу из таких ситуаций способствуют вовлечение заинтересованных лиц в процесс оценки медицинских технологий уже на самом начальном его этапе, а также пропаганда и распространение знаний об ОМТ [10].

ПРИМЕНИМОСТЬ КАНАДСКОГО ОПЫТА ОМТ В РОССИИ

Прежде чем рассматривать возможность применения канадского опыта ОМТ в России, следует назвать причины, определившие широкое использование ОМТ в развитых странах. Таких причин несколько. Во-первых, ОМТ является надежным инструментом для эффективного распределения ресурсов, в первую очередь финансов, в условиях их нарастающего дефицита. Во-вторых, ОМТ позволяет из нескольких инновационных технологий выбрать наиболее эффективную экономически и клинически, что, в свою очередь, стимулирует внедрение инноваций в медицину. В-третьих, хотя результаты ОМТ являются не единственным фактором при принятии решений, государство заинтересовано в инвестициях в развитие ОМТ, поскольку получаемые в итоге выгоды намного превышают расходы. Указанные доводы дают основание считать, что накопленный в Канаде опыт использования ОМТ может быть полезен для России.

Существуют как определенные черты сходства, так и значительные различия между системами здравоохранения Канады и России. К сходным характеристикам следует отнести финансирование системы здравоохранения посредством единого плательщика в лице государства, значительную роль региональных образований в принятии решений о компенсациях стоимости лекарств и слабое участие страховых компаний в финансировании медицины. К различиям относятся, прежде всего, размеры расходов на здравоохранение (в % ВВП) и качество медицинского обслуживания, а также инфраструктура здравоохранения, уровень развития частной практики семейных врачей, доступность лекарств и, наконец, механизмы принятия решений по включению новых препаратов в формуляр.

В настоящее время в России ОМТ не используется при принятии решений о компенсации стоимости лечения. В стране имеются несколько групп специалистов, продвигающих ОМТ, однако нет официальной структуры, разрабатывающей рекомендации для ЛПРов. Опыт развитых стран показывает, что практическое использование ОМТ в здравоохранении начинается лишь тогда, когда в среде медицинских работников и администрации сформировалась «критическая масса» понимания (critical mass of understanding) значимости ОМТ при принятии решений. Поэтому на первоначальном этапе внедрения ОМТ большую роль играет распространение знаний по этому вопросу среди специалистов. Одновременно следует организовывать пилотные проекты с целью внедрения различных моделей использования ОМТ в тех регионах и больницах, где руководство уже готово проводить подобные эксперименты. Возможен вариант тестирования ОМТ на примере узкой группы лекарств, предпочтительно онкологических, поскольку такие препараты чрезвычайно дороги, требуют значительных ресурсов и должны в основном субсидироваться государством. Бесспорно, помощь иностранных экспертов, включая канадских, обладающих опытом применения ОМТ на различных уровнях, будет полезна и своевременна. Как показывает опыт развивающихся стран (Мексики, Бразилии, Южной Кореи и т. д.), государство в конечном итоге становится заинтересованным в использовании ОМТ. Следует иметь в виду, что внедрение ОМТ в систему здравоохранения – долгий и трудоемкий процесс, требующий определенных обязательств со стороны государства.

Одним из наиболее важных уроков, почерпнутых из опыта Канады, является то, что в случае если процесс ОМТ не помогает ответственным лицам принимать решение, его следует пересмотреть. Так произошло с оценкой онкологических препаратов, когда,

столкнувшись с подобной ситуацией, канадские власти создали новую систему проведения оценок этих препаратов – pCODR. В результате процесс ОМТ стал более прозрачным и отвечающим интересам не только руководителей, но и пациентов, врачей и фармоиндустрии, заставив их по-новому пересмотреть ценности, связанные со здоровьем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различия в использовании ОМТ в разных странах определяются особенностями их системы здравоохранения, политического устройства и медицинского обслуживания. Однако, несмотря на все межстрановое разнообразие, условия проведения ОМТ остаются универсальными: это тщательная научная оценка имеющихся клинических доказательств и разработка прозрачной, справедливой, предсказуемой и эффективной процедуры ОМТ [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Canada, Geography, Wikipedia <http://en.wikipedia.org/wiki/Canada>
2. World Economic Outlook Database-October 2012, International Monetary Fund. <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2012/02/weodata/index.aspx> Accessed on 10 October 2012.
3. Health care in Canada. Economics http://en.wikipedia.org/wiki/Health_care_in_Canada
4. Patented Medicine Prices Review Board ANNUAL REPORT 2011. <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/english/view.asp?x=1625&mid=1548> Assessed on Feb 27 2013.
5. Woolhandler S, Campbell T, Himmelstein D. Costs of Health Care Administration in the United States and Canada. *N Engl J Med.* 2003; 349: 768–775.
6. HTA1: Introduction to Health Technology Assessment. United States National Library of Medicine. <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10103.html>
7. Goodman C. HTA1: Introduction to Health Technology Assessment, by United States National Library of Medicine, January 2004. <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/hta101.pdf>
8. Plamer N. Pricing and reimbursement in Canada: Overview. Presentation at Pharma Pricing and Market Access Outlook, Europe 2011. London UK, March 2011.
9. Battista R.N., Côté B., Hodge M.J., Husereau D. Health technology assessment in Canada. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009 July; 25 Suppl 1: 53–60.
10. Gagnon M. Opportunities to promote efficiency in hospital decision-making through the use of health technology assessment. CHSRF Series of Reports on Cost Drivers and Health System Efficiency: Paper 7 www.chsrf.ca
11. Menon D., Stafinski T. Health technology assessment in Canada: 20 Years Strong? *Value in Health* 2009, June; Vol 12, Supplement 2, S14–19.
12. Neumann P.J. Lessons for health technology assessment: It is not only about the evidence. *Value in Health* 2009, June; Vol 12 Supplement 2, S45–48.

Сведения об авторах:

Джалалов Санджар Чингизович

старший аналитик, Фармакоэкономическая группа Онкологического комитета провинции Онтарио, д-р экон. наук

Джалалова Дильфуза Хамидовна

научный ассистент, Фармакоэкономическая группа Онкологического комитета провинции Онтарио, канд. пед. наук

Джефри Стюарт Хоч

директор Фармакоэкономической группы Онкологического комитета провинции Онтарио, Профессор Университета Торонто, Ph. D

Адрес для переписки:

30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department
M5B 1W8 Toronto Canada
416-864-6060 ext. 2194
E-mail: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

INTERNATIONAL EXPERIENCE**The Role of HTA in Canadian Health Care****S.C. Djalalov, D.K. Djalalova, J.S. Hoch**

Canada's health care system is an exceptional mixture of public financing and private payers. Health Technology Assessment (HTA) is a policy oriented form of research focused on informing decision makers about the financing of health services and the reimbursement of new health technologies. The purpose of this paper is to provide an overview of Canadian health care and its financing and to describe the role of HTA on federal, provincial and hospital levels. Canada and many other countries face HTA production and utilization issues such as transferability of economic information, timeliness, independence, and effectiveness thresholds. Based on the similarities and differences between Canadian and Russian health care systems, the authors share some thoughts about potential ways to develop HTA in transition economies.

KEYWORDS: Health Technology Assessment; Canadian Health Care; federal, provincial and hospital levels, financing, reimbursement, formulary listing.

Ценовое регулирование и компенсационные схемы в системе амбулаторного лекарственного обеспечения зарубежных стран

М.В. Сура^{1,3}, Л.В. Максимова^{1,2}, В.С. Назаров⁴

¹ Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

² Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении, Москва, Россия

³ Факультет управления и экономики здравоохранения Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ Институт социологического анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

В статье на примере ряда зарубежных стран рассматриваются вопросы регулирования фармацевтического рынка посредством контроля цен и внедрения механизмов возмещения стоимости лекарственных препаратов на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. В большинстве стран регулированию подлежат цены на лекарственные препараты (как правило, рецептурные), стоимость которых возмещается за счет государства – бюджетных средств и/или фондов медицинского страхования. Ценообразование на невозмещаемые лекарственные препараты (как правило, безрецептурные) обычно не контролируется государством. Регулирование цен на лекарственные препараты может осуществляться на уровне производителей, оптовых покупателей (дистрибьюторов) и/или аптек. При регулировании цен на лекарственные препараты на уровне производителей (импортеров) в зарубежных странах используются методы сравнительного (референтного) ценообразования (например, Испания, Франция, Польша, Канада), переговорного ценообразования (большинство европейских стран, а также США, Канада, Австралия) и ограничения прибыли (Великобритания). Регулирование цен на уровне дистрибьюторов и аптек осуществляется путем ограничения торговых надбавок (Германия, Испания, Франция, Польша, Швеция, Австралия) и установления референтных цен (Германия, Испания, Франция, Польша, Канада). Разработка компенсационных схем (схем возмещения стоимости лекарственных препаратов) за рубежом включает формирование позитивных или негативных списков (списков возмещаемых или невозмещаемых препаратов), определение уровней компенсаций и соплатежей населения, а также анализ экономической эффективности препаратов, включаемых в списки. Существующие компенсационные схемы достаточно разнообразны и различаются как по размерам компенсаций и соплатежей населения, так и по категориям населения или группам заболеваний, подлежащих государственному покрытию. Компенсации могут распространяться на всех граждан страны или на отдельные категории. Размер компенсаций и соплатежей определяется характеристиками самого препарата (его стоимость, терапевтическая группа, терапевтический эффект) и потребителя (больного) (его доходы, заболевание, возраст и т.д.). В среднем в государствах Западной Европы компенсируется около 70 % стоимости препаратов. В последние годы во многих экономически развитых странах при решении вопроса о ценообразовании и возмещении всё большее значение приобретает оценка сравнительной клинической и экономической эффективности препаратов, которую осуществляют специально созданные агентства по оценке технологий в здравоохранении (ОТЗ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ценообразование, ценовое регулирование, возмещение стоимости лекарственных препаратов, позитивные и негативные списки лекарственных препаратов.

ВВЕДЕНИЕ

Оказание медицинской помощи населению в настоящее время невозможно представить себе без лекарственных препаратов. Лекарственная помощь является приоритетной при лечении почти всех заболеваний и составляет приблизительно 95 % всех назначений врачей [1]. В развитых странах расходы на лекарственные средства составляют значительную часть всех расходов на здравоохранение. К примеру, все страны-члены ОЭСР¹ еще в

2005 г. потратили более 550 миллиардов долларов США на лекарственные препараты, что составило приблизительно 1,5 % от ВВП. Доля расходов стран-членов ОЭСР на лекарственные препараты увеличивалась за последние 20 лет в среднем на 5,7 % в год, т.е. быстрее, чем средний рост расходов по другим областям здравоохранения, а также ВВП [2]. Причина этой тенденции связана как с демографическими факторами (в частности, старением населения), так и с изменением структуры фармацевтического рынка (появлением новых дорогостоящих препаратов, расширением ассортиментного перечня лекарственных средств, ростом платежеспособного спроса и др.).

Одной из важнейших задач лекарственной политики любого государства является обеспечение доступности

¹ Организация экономического сотрудничества и развития (сокр. ОЭСР, англ. Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) – международная экономическая организация развитых стран, признающих принципы представительной демократии и свободной рыночной экономики.

и качества лекарственных средств и их рациональное применение. При этом под доступностью понимают равные возможности для всех граждан приобретать основные препараты по умеренной стоимости или получать их бесплатно; под качеством – безопасность и эффективность препаратов. Рациональное применение предполагает обеспечение необходимых условий для того, чтобы врачи назначали, а пациенты принимали препараты, руководствуясь терапевтической обоснованностью, клинической и экономической эффективностью. Кроме этого, государство решает и другие задачи, в частности сдерживание затрат на лекарственные средства при соблюдении баланса между достижением целей здравоохранения и промышленной политики. Таким образом, методы государственного регулирования должны, с одной стороны, позволять фармацевтическим компаниям осуществлять дорогостоящие разработки новых препаратов, а с другой – обеспечивать ценовую доступность инновационных лекарств для населения.

Лекарственное обеспечение – одна из важнейших социальных гарантий, предоставляемых населению в различных странах, и большинство развитых государств гарантирует обеспечение населения лекарственными средствами на безвозмездной или частично возмещаемой основе. Так, наряду с бесплатным лекарственным обеспечением больных на стационарном этапе оказания медицинской помощи, большинство развитых стран Запады покрывают расходы на лекарственные препараты и в амбулаторном секторе. В частности на рецептурные препараты для всего населения (возмещаемые рецептурные препараты), а для части населения – и на безрецептурные лекарственные средства (возмещаемые безрецептурные препараты). Подобная практика обеспечения населения лекарственными препаратами со стороны государства требует внедрения научно обоснованных механизмов регулирования фармацевтического рынка, в частности регулирования цен на возмещаемые лекарственные средства на уровне производителя, дистрибьютора и аптечной сети.

Большинство стран используют различные механизмы регулирования фармацевтического рынка, например, контроль выписки рецептов, предоставление фирмам налоговых льгот на исследования и разработки. Вместе с тем в наибольшей степени на рынок лекарств оказывают влияние следующие факторы: ценовое регулирование (государственное регулирование цен на лекарственные препараты), компенсационные схемы (государственное возмещение стоимости лекарственных средств пациентам) и патентное регулирование (государственное регулирование сроков патентной защиты на новые лекарственные препараты) [1].

В Европе процедура и временные границы принятия решений о цене препарата и возмещении жестко регулируются на уровне Евросоюза. Так, Директива ЕС 89/105/ЕЕС от 1 декабря 1988 г., известная под на-

званием Директива о прозрачности (The Transparency Directive), обязывает страны-участницы обеспечивать прозрачность, единообразие процедурных вопросов и сроков принятия решений о ценообразовании и возмещении. Эти сроки не должны превышать 180 дней, если заявления на утверждение цены и включение в позитивный список подаются одновременно. При этом заявление о цене на препарат должно быть рассмотрено в течение 90 дней с момента подачи заявки. Соответственно, за 90 дней должно быть рассмотрено и решение о включении препарата в списки возмещения [3].

В последнее время Европейский парламент, Европейская комиссия и ряд профессиональных и отраслевых объединений Европы активно обсуждают вопрос ревизии Директивы о прозрачности с учетом современных реалий, которая намечается в самое ближайшее время. Краеугольным камнем дискуссий вокруг Директивы являются вопросы, связанные с системой оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ) – важнейшего этапа экспертизы лекарственных препаратов при решении вопросов, связанных с установлением цен на лекарства и возмещением их стоимости в большинстве стран Евросоюза [4]. Принимая во внимание важность ОТЗ в обеспечении доступа пациентов стран Евросоюза к высокоэффективным инновационным препаратам, Совет Евросоюза в марте 2011 г. принял Директиву о трансграничной медицинской помощи. Среди прочего Директива обязывает страны-участницы создавать в своих государствах соответствующие национальные органы по ОТЗ, которые должны стать частью добровольной европейской сети по ОТЗ и обмениваться информацией о сравнительной клинической эффективности лекарств и медицинских технологий перед принятием решений об использовании средств системы здравоохранения, включая решения о ценообразовании и возмещении [5].

Далее в статье мы более детально остановимся на существующих подходах к организации системы ценообразования на лекарственные препараты и ценового регулирования, а также системах компенсаций (возмещения) стоимости препаратов на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи на примере ряда стран Евросоюза, США, Канады и Австралии.

ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ И РЕГУЛИРОВАНИЕ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ

Ценообразование представляет собой процесс установления цены на товар или услугу. Принято различать **рыночное (свободное) ценообразование** – на основе взаимодействия спроса и предложения и **регулируемое (централизованное государственное)** – на основе назначения цен государственными органами. Рынок лекарственных препаратов – один из наиболее сложных с точки зрения процессов ценообразования.

Таблица 1. Сравнительная характеристика ценообразования на лекарственные препараты в амбулаторном секторе в различных странах

Страна	Свободное ценообразование			Регулируемое ценообразование		
	Уровень производителя	Уровень дистрибьютора	Уровень аптеки	Уровень производителя	Уровень дистрибьютора	Уровень аптеки
Германия	Есть	Есть на препараты безрецептурного отпуска	Есть на препараты безрецептурного отпуска	Нет	Есть на рецептурные препараты	Есть на рецептурные препараты
Велико-британия	Есть на новые патентованные рецептурные возмещаемые препараты (новые активные субстанции) с контролем над прибылью со стороны PPRS*, на безрецептурные препараты, на невозмещаемые препараты, дженерики	Есть	Есть	Есть на патентованные рецептурные возмещаемые препараты, производители которых не присоединены к добровольной PPRS*	Нет	Нет
Испания	Есть на невозмещаемые препараты	Нет	Нет	Есть на возмещаемые рецептурные и некоторые безрецептурные препараты	Есть	Есть
Франция	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты
Польша	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты
Швеция	Есть на невозмещаемые рецептурные препараты и большинство препаратов безрецептурного отпуска	Есть на невозмещаемые рецептурные препараты и большинство препаратов безрецептурного отпуска	Есть на невозмещаемые рецептурные препараты и большинство препаратов безрецептурного отпуска	Есть на возмещаемые препараты и ограниченный перечень препаратов безрецептурного отпуска	Есть на возмещаемые препараты и ограниченный перечень препаратов безрецептурного отпуска	Есть на возмещаемые препараты и ограниченный перечень препаратов безрецептурного отпуска
США	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты	Нет	Нет
Канада	Есть на небрендируемые дженерики и невозмещаемые препараты	Есть на небрендируемые дженерики и невозмещаемые препараты	Есть на небрендируемые дженерики и невозмещаемые препараты	Есть на возмещаемые и патентованные препараты	Есть на дженерики	Нет
Австралия	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на невозмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты	Есть на возмещаемые препараты

* PPRS – Pharmaceutical Price Regulation Scheme (схема регулирования цен на лекарственные препараты).

С одной стороны, порядок формирования цен на лекарственные препараты является составной частью политики государства по снижению расходов при одновременном повышении эффективности и обеспечения равного доступа. С другой стороны, в определении стоимости препаратов должны быть учтены экономические интересы производителей и продавцов. Как правило, процессы ценообразования на лекарственные препараты в развитых зарубежных странах сочетают в

себе механизмы рыночного (свободного) и регулируемого ценообразования. В большинстве стран регулированию подлежат цены на лекарственные препараты (как правило, рецептурные), стоимость которых возмещается за счет государства – бюджетных средств и/или фондов медицинского страхования. Ценообразование на невозмещаемые лекарственные препараты (как правило, безрецептурные) обычно не подлежит контролю со стороны государства (табл. 1).

Мировая практика регулирования цен на лекарства разнообразна. Предметом регулирования в разных странах выступают: цены производителей лекарственных препаратов; отдельные компоненты цен производителей (в частности, уровень затрат на маркетинг); доходы фармацевтических компаний; цены на новые препараты; торговые надбавки оптовых и розничных продавцов лекарственных препаратов [1].

Регулирование цен на лекарственные препараты может осуществляться на уровне производителей, оптовых покупателей (дистрибьюторов) и/или аптек. К примеру, в Германии регулированию подлежат цены на рецептурные препараты только на уровне дистрибьюторов и аптек (фиксированные надбавки). Цены же производителя, как на рецептурные, так и на безрецептурные препараты не регулируются (свободное ценообразование) [6].

В Великобритании цены на оригинальные рецептурные препараты, поставляемые для Национальной службы здравоохранения (National Health Service, NHS) в амбулаторный и стационарный сектор, контролируются схемой регулирования цен на лекарственные препараты (Pharmaceutical Price Regulation Scheme, PPRS). Это добровольное соглашение на основе договора между Министерством здравоохранения и производителями оригинальных лекарственных препаратов. Компания, которая не хочет присоединяться к PPRS, подпадает под действие специальных инструкций, формирующих установленную законом альтернативу добровольному соглашению. PPRS представляет собой механизм управления ценами на оригинальные рецептурные препараты, реализуемый за счет регулирования прибыли, которую компании могут получить от продажи препаратов NHS. PPRS устанавливает прайс-лист NHS, то есть цену возмещения. Она включает маржу оптового продавца и аптеки (при этом на уровне дистрибьюторов и аптек осуществляется свободное ценообразование). Свободное ценообразование распространяется на препараты безрецептурного отпуска, дженерики, невозмещаемые препараты [7].

В Испании на уровне производителя осуществляется регулируемое ценообразование на рецептурные и некоторые безрецептурные препараты. Обязательному государственному регулированию подлежат торговые надбавки дистрибьюторов и аптек на все лекарственные препараты [8].

Во Франции специально созданный Экономический комитет по продуктам здравоохранения (Economic Committee for Health Care Products/ Comité Economique des Produits de Santé, CEPS) ответственен за регулирование цен на возмещаемые рецептурные препараты, при этом регулированию подлежат как отпускные цены производителей, так и максималь-

ные торговые надбавки дистрибьюторов и аптек. На невозмещаемые препараты и препараты безрецептурного отпуска (во Франции эта группа не подлежит возмещению) определено свободное ценообразование как на уровне производителя, так и в оптовом и розничном сегментах [9]. Аналогичная система ценообразования существует и в Польше [10].

В Швеции нет официально декларируемой политики в области ценообразования на лекарства. Однако de facto в стране существует ценовое регулирование на рецептурные и ограниченное число безрецептурных препаратов для лечения хронических заболеваний, которые входят в список возмещаемых лекарственных средств. Что же касается невозмещаемых рецептурных препаратов и большинство безрецептурных, то они не подпадают под ценовое регулирование и продаются по рыночным ценам [11].

В ограниченных рамках государственное регулирование цен на лекарства имеет место в США и охватывает только цены на рецептурные средства, возмещаемые в рамках ряда государственных программ медицинского обслуживания. Они включают программы медицинского обслуживания для малоимущих граждан (Medicaid), ветеранов, сотрудников Министерства обороны, Бюро тюрем, Агентства заграничных территорий США и др. Под государственное регулирование не подпадают цены на невозмещаемые препараты и препараты, отпускаемые в рамках частного медицинского страхования. Оптовые и розничные надбавки на лекарства никак не регулируются [12].

В Канаде здравоохранение финансируется из государственных источников, и провинции делят бремя расходов на здравоохранение с федеральным правительством, самостоятельно разрабатывая и претворяя в жизнь специфические модели оказания медицинской помощи, лекарственного обеспечения и ценообразования в рамках своих территорий. В результате в различных провинциях существует большое разнообразие подходов к оказанию медицинской помощи, лекарственному обеспечению и ценообразованию; используются разные способы контроля над расходами, включая дженерические замены, ограничения на закупки возмещаемых лекарств, соплатежи и т.п. Вместе с тем стране действует централизованное регулирование цен на лекарства, возмещаемые в рамках государственных программ [13].

В Австралии подавляющая часть рецептурных лекарств возмещается из бюджетных средств в рамках Национальной программы возмещения стоимости лекарственных средств, известной под названием «Схема лекарственных льгот» (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS). При этом цены на возмещаемые препараты жестко регулируются государством и формируются как сумма нескольких составляющих, включая

Таблица 2. Регулирование цен на лекарственные препараты на уровне производителей в амбулаторном секторе в различных странах

Страна	Методы регулирования цен			
	«Издержки плюс»	Ограничение прибыли	Сравнительное (референтное) ценообразование	Переговорное ценообразование
Германия	Не используется	Не используется	Не используется	Не используется
Великобритания	Не используется	Используется	Не используется	Используется для возмещаемых рецептурных препаратов
Испания	Не используется	Не используется	Используется, внешнее и внутреннее	Используется для возмещаемых рецептурных и безрецептурных препаратов
Франция	Не используется	Не используется	Используется, внешнее и внутреннее	Используется для возмещаемых рецептурных препаратов
Польша	Не используется	Не используется	Используется, внешнее и внутреннее	Используется для возмещаемых препаратов
Швеция	Не используется	Не используется	Не используется	Не используется
США	Не используется	Не используется	Не используется	Используется для возмещаемых препаратов
Канада	Не используется	Не используется	Используется, внешнее	Используется для возмещаемых препаратов
Австралия	Не используется	Не используется	Не используется	Используется для возмещаемых препаратов

полученную в ходе переговоров минимальную цену производителя, фиксированные максимальные оптовые и розничные надбавки [12].

При регулировании цен на лекарственные препараты **на уровне производителей (импортеров)** могут быть использованы следующие методы:

- сравнительное (референтное) ценообразование;
- переговорное ценообразование;
- метод ограничения прибыли;
- метод «издержки плюс».

Кроме этого, в некоторых странах (Великобритания, Австралия, Канада и др.) в последние годы стал широко применяться **метод фармакоэкономических расчетов** в качестве основного или дополнительного инструмента регулирования цен на лекарства. Ценовое регулирование в соответствии с терапевтическим эффектом предполагает, что на более эффективные препараты в рамках одной группы устанавливаются более высокие цены. При этом эффективность лекарственных средств должна быть доказана. Чаще всего данная методика используется для новых препаратов [1].

В европейских странах, а также в США, Канаде и Австралии наиболее часто используемыми методами регулирования цен на препараты на уровне производителей являются методы сравнительного и/или переговорного ценообразования (табл. 2).

В рамках **сравнительного ценообразования** цена на препарат может устанавливаться в зависимости от его стоимости в других странах, выбранных для сопоставления, – определение внешней референтной (справочной) цены (external price referencing) и/или в

зависимости от стоимости сопоставимых (подобных) препаратов, зарегистрированных внутри страны, – определение внутренней референтной (справочной) цены (internal price referencing). Подобные подходы применяются во Франции, Испании, Польше, Канаде и др. Преимущество сравнительного ценообразования состоит в его простоте и отсутствии необходимости проведения специальных исследований, за исключением мониторинга стоимости лекарственных средств. Единственное условие – определить круг стран или перечень препаратов, по которым будет проводиться анализ. При определении внешней справочной цены чаще всего рассчитывается средневзвешенная цена по нескольким странам или, например, по всем странам Евросоюза. Скажем, в Канаде, Совет по ценам на патентованные лекарства (Patented Medicine Prices Review Board, PMPRB) устанавливает предельную максимальную цену на патентованный препарат, по которой он может быть возмещен производителю. Цена, установленная PMPRB, не может превышать средний уровень цен на тот же препарат в семи референтных странах, включая Францию, Германию, Италию, Швецию, Швейцарию, Великобританию и США. Предусмотрен механизм ежегодного индексирования цен в соответствии с инфляцией. Попытки производителей установить цены на уровне, превышающем этот потолок, могут повлечь серьезные штрафы [13].

Внешние справочные цены используются для установления цен на препараты, не имеющие зарегистрированных аналогов на фармацевтическом рынке внутри страны (например, для новых лекарственных

Таблица 3. Регулирование цен на лекарственные препараты на уровне дистрибьюторов и аптек в амбулаторном секторе в разных странах

Страна	Методы регулирования цен	
	Ограничение торговых надбавок	Референтные цены
Германия	Используется на рецептурные препараты и возмещаемые безрецептурные	Используется
Англия	Не используется	Не используется
Испания	Используется на все препараты	Используется
Франция	Используется на возмещаемые препараты	Используется
Польша	Используется на возмещаемые препараты	Используется
Швеция	Используется на возмещаемые препараты	Не используется
США	Не используется	Не используется
Канада	Не используется	Используется
Австралия	Используется на возмещаемые препараты	Не используется

средств). Внутренние справочные цены по большей части применяются при установлении цен на дженерики и препараты, аналоги которых уже включены в систему референтных цен.

Переговорное ценообразование чаще всего используется государственными органами при больших объемах закупок лекарственных препаратов или значительной системе компенсации цен на них. Переговоры о цене между государственными органами здравоохранения и фармацевтическими компаниями (или обладателями права на маркетинговое использование) затрагивают только те препараты, стоимость которых возмещается государством. Переговорное ценообразование используется в качестве дополнительного инструмента регулирования цен во многих странах, например, в Великобритании, Испании, Франции, Польше, США, Канаде, Австралии и др. В Швеции цены устанавливаются директивно без каких-либо переговоров с производителем.

Метод **ограничения (контроля) прибыли** производителей из европейских стран применяется только в Великобритании в рамках механизма PPRS (контроль прибыли, PPRS profit control). Он ограничивает прибыль фармацевтических компаний на оригинальные рецептурные препараты, продаваемые NHS (см. выше). При этом PPRS пытается найти баланс между приемлемыми ценами на лекарственные препараты для NHS и прибылью фармацевтических компаний для продолжения их исследовательской деятельности, разработки новых высокоэффективных препаратов и развития рынка [7].

Метод **«издержки плюс»** применяется достаточно редко, в основном в отдельных странах Восточной Европы. Он требует сложных расчетов издержек производства конкретного препарата и допускает установление некоторой маржи, определяя таким образом справедливую цену на препарат. Подобный подход требует

достоверной информации об издержках и надбавках, однако в случае транснациональных компаний получить такую информацию практически невозможно [1].

Регулирование цен на уровне дистрибьюторов и аптек чаще всего предполагает применение двух методов: **ограничение торговых надбавок и установление референтных цен** (табл. 3).

При регулировании оптовых и розничных надбавок за рубежом применяются различные подходы, в частности регулирование максимального размера надбавок к цене производителя, установление фиксированного размера розничной наценки, введение регрессивной (обратной) шкалы розничных наценок (чем выше цена продаваемого аптекой препарата, тем меньший процент составляет разрешенная торговая наценка) и др.

К примеру, в Германии для дистрибьюторов и аптек в отношении рецептурных и возмещаемых безрецептурных препаратов действует регрессивная шкала наценок, или торговых надбавок (regressive mark-ups). Она устанавливает максимальные торговые наценки в процентах или фиксированные размеры наценок (в евро) к отпускным ценам производителя в зависимости от стоимости лекарственного препарата. При этом чем выше стоимость препарата, тем ниже процент и фиксированная торговая наценка [6]. В Испании подобная регрессивная маргинальная схема (regressive margin scheme) применяется ко всем препаратам [8]. Во Франции также действует регрессивная шкала наценок, при этом максимальные наценки применяются только для возмещаемых препаратов и только в процентах к отпускным ценам производителя [9]. В Польше регулирование оптовых и розничных наценок относится к возмещаемым препаратам. В отношении дистрибьюторов действует линейная шкала максимальных наценок (linear maximum mark-ups), а в отношении аптек – рег-

рессивная шкала максимальных наценок (regressive maximum mark-ups) [10]. В Великобритании регулирование на уровне оптового и розничного сегмента не применяется [7]. В Швеции торговые надбавки регулируются на возмещаемые препараты, при этом схемы регулирования на рецептурные и безрецептурные лекарственные средства различаются [11].

Во многих странах наряду с регулированием торговых надбавок устанавливаются так называемые **референтные цены**. Их цель – ограничить цену, задав пределы, в которых государство гарантирует оплату лекарственных препаратов пациенту. Возмещение стоимости лекарственного средства пациентам может осуществляться только в пределах референтной цены. В случае назначения препарата, стоимость которого превышает уровень референтной цены, разницу оплачивает сам пациент. Основным принципом установления референтных цен является ограничение цены возмещения на препараты, принадлежащие к одной группе клинически взаимозаменяемых лекарств. Референтные цены могут также устанавливаться исходя из международных сопоставлений [1].

Методы расчета референтных цен в разных странах различаются. Например, в Германии система референтных цен применяется только для регулирования возмещения стоимости лекарственных препаратов. При этом группирование препаратов для определения референтной цены происходит исходя из содержания в них одного и того же или схожего действующего вещества [6].

Референтная система цен в Испании применяется для лекарственных средств, имеющих дженериковые альтернативы. Препараты объединяются в группы в зависимости от действующего вещества и пути назначения, при этом референтная цена для группы вычисляется на основании определения самой низкой стоимости суточного лечения. Для проведения этих вычислений используются установленные суточные дозы (DDD – Defined Daily Doses). В 2010 г. система референтного ценообразования Испании включала 199 групп, 179 действующих веществ и 7297 лекарственных препаратов [8].

Во Франции система референтных цен относится к сектору дженериков, т.е. все препараты в определенной дженериковой группе имеют аналогичный уровень возмещения. Лимит возмещения, так называемый «тарифный уровень» (tariff level), часто равен цене дженерика. Каждая дженериковая группа формируется исходя из идентичной субстанции дженериков (согласно пятому уровню по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации), а также аналогичной дозировки и упаковки. В 2010 г. 195 дженериковых групп (из 548) на 95 субстанций находились под контролем системы референтных цен [9].

В Польше референтная цена представляет собой цену самого дешевого дженерика в определенной группе

препаратов. Группы лекарственных средств, объединенные единым ценовым лимитом возмещения (референтной ценой), формируются на основании АТХ-классификации [10]. В Великобритании, Швеции, США и Австралии система референтных цен не применяется.

Таким образом, государственное регулирование цен на лекарственные препараты, реализуемое через различные механизмы как на уровне производителя, так на уровне оптового и розничного сегментов, существует в том или ином виде в большинстве зарубежных стран. Ценовое регулирование, как правило, затрагивает группу возмещаемых рецептурных лекарственных средств. Ценообразование на невозмещаемые препараты и препараты безрецептурного отпуска в большинстве случаев остается свободным.

ВОЗМЕЩЕНИЕ СТОИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ (КОМПЕНСАЦИОННЫЕ СХЕМЫ)

Система возмещения стоимости лекарственных препаратов на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи является неотъемлемой частью систем здравоохранения большинства экономически развитых стран и играет важную роль в обеспечении социальных гарантий населению со стороны государства. Существующие компенсационные схемы достаточно разнообразны и отличаются как по размерам компенсаций и соплатежей населения, так и по категориям населения или группами заболеваний, подлежащих государственному покрытию. Компенсации могут распространяться на всех граждан страны или на отдельные категории. Размер компенсаций может зависеть от разных факторов, в том числе от самого препарата (его стоимости, терапевтической группы, терапевтического эффекта) и от потребителя (больного) – его доходов, заболевания, возраста и т.д. В некоторых странах компенсационные схемы построены на сочетании нескольких критериев (табл. 4).

Разработка компенсационных схем за рубежом, как правило, включает **формирование списков возмещаемых (позитивных списков, positive lists, reimbursement lists) или невозмещаемых (негативных списков, negative lists) препаратов, определение уровней компенсаций и соплатежей населения, а также анализ экономической эффективности включаемых в списки препаратов.**

Во многих странах (Франция, Испания, Австралия, Канада, Польша, Швеция и др.) формируются **позитивные списки лекарственных препаратов**. Полное или частичное возмещение стоимости лекарств, включенных в эти списки, осуществляется за счет государственного бюджета или средств обязательного медицинского страхования (в зависимости от применяемой в каждой стране системы финансирования здравоохра-

Таблица 4. Системы возмещения стоимости лекарственных препаратов в амбулаторном секторе в разных странах

Страна	Наличие списков возмещения (позитивных списков)	Уровни возмещения	Категории / характеристики возмещения
Германия	Нет, возмещается любой рецептурный препарат	100 %	Дети до 12 лет (на все рецептурные и безрецептурные лекарственные препараты)
		100 %	Дети до 18 лет (на все рецептурные и некоторые безрецептурные лекарственные препараты по определенным показаниям)
		100 % (за исключением установленного соплатежа пациента в размере 10 % от цены препарата: от минимума в 5€ до максимума в 10€ в зависимости от стоимости препарата)	Взрослые (на все рецептурные и некоторые безрецептурные лекарственные препараты по определенным показаниям)
Велико-британия	Нет, возмещается любой рецептурный препарат за исключением препаратов, включенных в негативный список	100 % (за исключением установленного соплатежа за рецепт в размере 7,20£ (8,40€) для Англии)	Освобождаются от соплатежа группы лиц с определенным уровнем дохода, дети и пожилые люди, а также группы с определенными заболеваниями
Испания	Есть	100 %	Пенсионеры
		90 % (пациенты платят максимум 2,64€ за упаковку)	Хронические заболевания
		60 %	Большая часть возмещаемых препаратов
Франция	Есть	65 % или 30 % (тяжелое или легкое заболевание, соответственно)	Препараты со значительными клиническими преимуществами
		30 %	Препараты с умеренными клиническими преимуществами
		15 %	Препараты со слабыми клиническими преимуществами
Польша	Есть	100 %	Онкологические заболевания, эпилепсия, диабет
		100 % минус соплатеж пациента в размере 3,20 польских злотых	Перечень основных (базовых) лекарственных препаратов, например, антибиотики
		70 %	Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера
		50 %	Кардиоваскулярные заболевания, гипертоническая болезнь, менопауза
Швеция	Есть	100 %	На инсулины
		Максимальный годовой платеж составляет 279\$, но если в семье несколько детей, то этот платеж распространяется на всех детей	Дети до 18 лет
		Минимальный годовой соплатеж составляет 140\$, максимальный – 279\$. Дифференцированные ставки возмещения государством в 50, 75, 90 % на все, что находится между минимальным и максимальным годовыми соплатежами, все расходы на амбулаторные лекарства свыше 279\$ оплачиваются государством	Взрослые
США	Есть	Различные уровни возмещения в зависимости от штата. Незначительные дифференцированные соплатежи по лекарствам, отпускаемым по госпрограммам. Уровень возмещения зависит от дохода участника и штата, где он проживает	Малоимущие (Medicaid) и престарелые (Medicare) граждане, ветераны, сотрудники Министерства обороны, Бюро тюрем, Агентства заграничных территорий США и др.
Канада	Есть	100 %	Ветераны, военные, сотрудники правоохранительных органов и отбывающие наказание
		В каждой провинции применяется своя система соплатежей, уровень которых зависит от возраста, дохода и штата	Престарелые граждане и социально уязвимые слои населения
Австралия	Есть	Соплатеж на один рецепт по лекарствам, входящим в Национальную схему льготных лекарств, составляет 28,8 \$США. Максимальный годовой размер соплатежей составляет 1109 \$США	Все население и временно проживающие нерезиденты
		Соплатеж на один рецепт по лекарствам, входящим в Национальную схему льготных лекарств, составляет 4,7 \$США. Максимальный годовой размер соплатежей составляет 283 \$США	Малоимущие и тяжелобольные

нения). Включение препарата в позитивный перечень гарантирует высокие объемы закупок со стороны государства. Во Франции подлежат возмещению только те препараты, которые обеспечивают улучшение оказания медицинской помощи или снижение затрат на лечение [9]. В Испании большинство лекарственных средств рецептурного отпуска подлежат возмещению, за исключением некоторых категорий препаратов. При включении в список возмещения (Nomenclator) оценивается полезность препарата, потребность в нем пациентов, рациональность затрат (фармакоэкономические данные), наличие терапевтических аналогов и степень инновационности [8]. В Польше существует ряд позитивных перечней, которые формируются в зависимости от заболеваний или групп лекарственных препаратов и имеют различные уровни возмещения. К примеру, перечень основных лекарственных препаратов включает антибиотики; два перечня дополнительных препаратов – средства для лечения болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезни; перечень препаратов по определенным показаниям – препараты для лечения онкологического заболеваний, эпилепсии и диабета. При этом при решении вопроса о возмещении стоимости лекарственного средства рассматриваются данные по клинической эффективности, результаты анализа «затраты – эффективность» и влияния на бюджет [10].

В отличие от многих других стран, в Германии нет утвержденного списка возмещаемых лекарственных препаратов (позитивного списка). Поэтому любое выписанное по рецепту лекарственное средство может покрываться системой социального медицинского страхования (Social Health Insurance, SHI). При этом возраст пациента играет существенную роль при решении вопроса о возмещении стоимости лекарственных препаратов. Однако в этой системе существуют некоторые важные исключения: в частности, возмещению не подлежат препараты для лечения так называемых тривиальных болезней. Например, застрахованным старше 18 лет по закону не возмещается стоимость лекарственных средств для лечения насморка, заболеваний полости рта (за исключением антифунгицидных препаратов), легкие слабительные и препараты для лечения морской болезни. Кроме этого, из группы возмещаемых были исключены так называемые «life-style drugs», или «препараты образа жизни», которые представляют собой лекарства для лечения неболезненных состояний, таких как облысение, эректильная дисфункция, морщины, акне и др. [6]. В Великобритании в амбулаторном секторе пациенту может быть выписан любой препарат, и это будет возмещено NHS за исключением небольшого числа препаратов, включенных в негативный список [7]. В целом в Западной Европе пациентам возмещается около 70 % стоимости препаратов в зависимости от особенностей национального законодательства.

В США компенсации расходов на препараты предоставляются индивидуально с учетом условий частной страховки. Дополнительно в стране действуют специальные программы (например, Medicare), направленные на компенсацию части расходов на лекарственные средства и медицинские услуги определенным группам населения (например, пожилым людям) [1].

В Канаде еще в 1960-е гг. была создана действующая до сих пор национальная программа оказания медицинской помощи Medicare, охватывающая все население и финансируемая из общественных средств. Однако она не покрывает расходы на лекарственное обеспечение на амбулаторном уровне. Исключения составляют специальные программы для ветеранов, военных, сотрудников правоохранительных органов и отбывающих наказание. В результате около 2/3 всего населения получают лекарственную помощь в рамках планов частного медицинского страхования, участие в которых оплачивает либо работодатель, либо само застрахованное лицо. На уровне провинций существуют программы возмещения амбулаторных лекарств, предназначенные либо для всего населения, либо для определенных групп, в первую очередь престарелых и социально уязвимых граждан [13].

В Австралии практически все население охвачено национальной системой медицинского страхования под названием Medicare, в рамках которой государство возмещает все рецептурные препараты амбулаторного отпуска [12].

Соплатеж или частичная оплата представляет собой установленную законом оплату части стоимости лекарственного препарата пациентом. При этом основная часть затрат покрывается государством из налоговых источников (бюджета и страховых средств). Это форма соучастия государства и населения в покрытии расходов на медицинскую помощь, когда соплатеж делается в момент потребления этой медицинской помощи [1].

В Германии установлены соплатежи в размере 10 % от цены препарата, при этом сумма соплатежа колеблется от минимального значения в 5€ до максимального в 10€ в зависимости от стоимости препарата. Если его цена составляет менее 5€, то пациент оплачивает его стоимость полностью. В рамках возмещения рецептурных лекарственных средств не предусмотрены соплатежи для лиц моложе 18 лет [6].

В Англии действует соглашение о фиксированных соплатежах – стандартная плата за рецепт в размере 7,20£ (8,40€) с 1 апреля 2010 г. – подлежит оплате в отношении каждой поставляемой позиции (препарата). Есть система льгот, по которой препараты поставляются бесплатно, а приблизительно 90 % рецептурных средств, распределяемых среди населения, не облагаются сбором. Размер льготы определяется несколькими факторами – возрастом, заболеванием или доходом пациента.

В Испании на большинство рецептурных препаратов амбулаторного сектора определен соплатеж пациента в размере 40 % от стоимости лекарства. Для небольшого количества препаратов определенных фармакотерапевтических групп для лечения тяжелых хронических заболеваний соплатеж может быть снижен до 10 % от стоимости в аптеке с максимумом 2,64€ за упаковку [8].

Во Франции пациент оплачивает фиксированный соплатеж 0,50€ за каждую упаковку лекарства с ежегодным максимальным уровнем в 50€. Для детей до 18 лет и малообеспеченных граждан расходы покрываются за счет всеобщей медицинской страховки (Universal Health Insurance Coverage), для беременных женщин – за счет Материнской страховки (начиная с 6-го месяца беременности), что освобождает эти категории населения от соплатежей [9].

В Швеции минимальный годовой соплатеж пациента за амбулаторную лекарственную помощь составляет 140 \$США. Это означает, что человек платит за рецептурные препараты до тех пор, пока общая сумма потраченных им с начала года средств не достигнет 140 \$США. Все, что выше этой суммы, государство возмещает по дифференцированным ставкам (50, 75, 90 и 100 %), при этом, чем выше стоимость препаратов, тем выше ставка возмещения. Дифференцированные ставки возмещения применяются до тех пор, пока расходы на препараты не достигнут максимального годового порога соплатежа, составляющего 279 \$США. Все расходы сверх этой суммы, возмещаются государством в полном объеме. Инсулины оплачиваются государством также в полном объеме [14].

Системы соплатежей за лекарства в Канаде отличаются в разных штатах и зависят от возраста и дохода гражданина. Максимальных годовых уровней соплатежей не существует. Однако широко используется система так называемых налоговых кредитов, благодаря которым граждане с высокими расходами на медицинскую помощь (более 3 % всего дохода) имеют право на налоговый вычет в размере расходов на медицинские услуги и из сумм, подлежащих уплате в виде налогов [13].

В Австралии для рецептурных препаратов, возмещаемых в рамках Схемы лекарственных льгот, существует стандартный соплатеж на один рецепт в размере 28,8 \$США для всего населения и 4,7 \$США для малоимущих и тяжелобольных. Существует льготное лекарственное обеспечение для ветеранов войн и нетрудоспособных граждан на попечении. Максимальный регулируемый размер годовых соплатежей составляет 1109 \$США для всего населения в целом и 283 \$США для малоимущих и тяжелобольных. При превышении этого максимального соплатежа обычные граждане доплачивают 4,7 \$США на один рецепт, а за малоимущих и тяжелобольных платит государство [15].

Для многих стран в последнее время все большее значение приобретает вопрос сокращения расходов

на финансирование здравоохранения в целом и на лекарственное обеспечение в частности. В связи с этим на первый план выходит необходимость проведения **клинико-экономической (фармакоэкономической) оценки**, позволяющей выбирать препараты для включения в списки возмещения на основании анализа эффективности и экономических характеристик. Подобные исследования проводятся во многих странах Западной Европы, Канаде, Австралии при решении вопросов о ценообразовании и возмещении стоимости лекарственных препаратов. В этом процессе, как правило, участвуют агентства по оценке медицинских технологий, например, Национальный институт здоровья и клинического совершенства (The National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) в Великобритании; Институт качества и эффективности (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, IQWiG) в Германии; Национальное управление по здравоохранению (Haute Autorité Santé, HAS) во Франции; Канадское агентство по лекарствам и технологиям в здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) и др. Внедрение практики оценки технологий в здравоохранении, в том числе лекарственных препаратов при принятии решений о ценообразовании и возмещении стоимости, помогает выбирать технологии с оптимальным соотношением эффективности и затрат, способствуя рациональному расходованию ограниченных финансовых ресурсов.

Таким образом, ценовое регулирование и компенсационные схемы, включая процессы формирования перечней возмещения, определение уровней государственных компенсаций и соплатежей населения, являются неотъемлемой частью систем амбулаторного лекарственного обеспечения большинства развитых стран Запада. Существующие механизмы регулирования цен и выбора препаратов для государственного финансирования позволяют, с одной стороны, гарантировать населению доступ к высокоэффективным инновационным препаратам, а с другой – учитывать экономические интересы производителей и продавцов, стимулируя, таким образом, развитие фармацевтического рынка. Изучение зарубежного опыта, несомненно, может быть полезно при определении направлений совершенствования лекарственного обеспечения населения России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Экономика здравоохранения. Под ред. М.Г. Колосницыной, И.М. Шеймана, С.В. Шишкина. М.: Издательский дом ГУ ВШЭ, 2009; 241–277.
2. Efficiency in Health-care Delivery. Joint OECD/European Commission Conference: Improving Health-System Efficiency: Achieving Better Value For Money. DELSA/HEA/EFF (2008) 4.
3. Council Directive 89/105/EEC of 21 December 1988 relating to the transparency of measures regulating the pricing of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of national health insurance systems. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_1989_105/dir_1989_105_en.pdf

4. The EU Transparency Directive. Changes afoot on pricing and reimbursement. <http://www.sayitbetter.co.uk/wp-content/uploads/2011/11/Transparency-Directive-K-Finn-Nov-Dec-2012.pdf>; <http://lilly-pad.eu/entry.php?id=1677>
5. Directive 2011/24/EU of the European Parliament And Of The Council of 9 March 2011. On the application of patients' rights in cross-border healthcare. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:EN:PDF>
6. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. Germany. Pharma Profile. 2008. <http://whocc.goeg.at/Publications/CountryReports>
7. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. United Kingdom. Pharma Profile. 2011. <http://whocc.goeg.at/Publications/CountryReports>
8. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. Spain. Pharma Profile. 2010. <http://whocc.goeg.at/Publications/CountryReports>
9. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. France. Pharma Profile. 2011. <http://whocc.goeg.at/Publications/CountryReports>
10. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. Poland. Pharma Profile. 2007. <http://whocc.goeg.at/Publications/CountryReports>
11. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. Sweden. Pharma Profile. 2007. <http://whocc.goeg.at/Publications/CountryReports>
12. OECD Health Policy Studies. Pharmaceutical Pricing Policies in Global Markets, 2008. p. 15, 46, 49, 99.
13. Canadian Healthcare Payers. An Overview of the Healthcare Reimbursement Landscape Pricing Solutions Ltd. And Kermod Service Inc., 2011, p. 2–3, 11–12.
14. International Profiles of Health Care Systems, 2011. Australia, Canada, Denmark, England, France, Germany, Italy, Japan, the Netherlands, New Zealand, Norway, Sweden, Switzerland and the United States. Edited by: Sarah Thomson, London School of Economics and Political Science, Robin Osborn, The Commonwealth Fund, David Squires, The Commonwealth Fund Sarah Jane Reed, London School of Economics and Political Science. The Commonwealth Fund, 2011, p. 99.
15. International Profiles of Health Care Systems, 2011. Australia, Canada, Denmark, England, France, Germany, Iceland, Italy, Japan, the Netherlands, New Zealand, Norway, Sweden, Switzerland and the United States. Edited by: Sarah Thomson, London School of

Economics and Political Science, Robin Osborn, The Commonwealth Fund, David Squires, The Commonwealth Fund, Miraya Jun, London School of Economics. The Commonwealth Fund, 2012, p. 12.

Сведения об авторах:

Сура Мария Владимировна

старший научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, доцент кафедры управления здравоохранением и лекарственного менеджмента факультета управления и экономики здравоохранения Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (495) 545-0927, +7 (903) 781-0263

E-mail: mariasoura@yandex.ru

Максимова Людмила Валериевна

руководитель отдела международного сотрудничества и стратегического развития Автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» (АНО НЦ ОТЗ), ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, канд. экон. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (495) 545-0927, +7 (916) 442-4139

E-mail: maksimova@hta-rus.ru

Назаров Владимир Станиславович

заместитель директора Института социального анализа и прогнозирования РАНХ и ГС, канд. экон. наук

Адрес для переписки:

129085, Москва, Проспект Мира, д. 99, кв. 129

Телефон: +7 (909) 942-2978

E-mail: nazarov@iet.ru

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Price Regulation and Compensation Policies in the System for the Supply of Ambulatory Medications in Different Countries

M.V. Sura, L.V. Maximova

Drawing on the experience of several countries, we review the issues pertaining to the regulation of the pharmaceutical market through pricing and implementation of methods for reimbursing the cost of medications at the ambulatory stage of health care provision. In the majority of countries the prices of medications (mostly prescription drugs) that are reimbursed by the state – from the budget and/or health insurance funds – are regulated. The pricing of non-reimbursed medications (mostly over-the-counter drugs) is normally not controlled by the state. The pricing of pharmaceuticals may be implemented at the level of manufacturers, wholesale buyers (distributors) and/or pharmacies. When the pricing of medications is regulated in different countries at the level of the manufacturer (importer), the following methods are used: comparative (referent) pricing (e.g. in Spain, France, Poland, Canada), negotiated pricing (in most European countries, USA, Canada, Australia), and limited revenues (UK). Pricing at the level of distributors and pharmacies is achieved by means of setting a ceiling on markups (Germany, Spain, France, Poland, Sweden, Australia) and referent pricing (Germany, Spain, France, Poland, Canada). In some countries the development of compensation policies (policies for the reimbursement of the cost of pharmaceuticals) consists in compiling negative and positive lists (the lists of reimbursed and non-reimbursed drugs), setting the levels of compensation and copayment by the population, and analyzing the cost-effectiveness of medications on the lists. The existing compensation policies are rather diverse and vary with respect both to the level of compensation and copayment by the population and to the categories of population / groups of illnesses covered by the national reimbursement scheme. The compensation may be provided to all citizens or to some particular categories. The magnitude of compensation and copayment depends on the characteristics of both the medication (its price, therapeutic group, and therapeutic effect) and the consumer, i.e. patient (their income, illness, age, etc). On average, about 70 % of the price of medications is reimbursed in Western Europe. Over the last few years there has been a trend towards placing a greater emphasis on the evaluation of comparative clinical efficacy and cost-effectiveness of drugs which are considered for pricing and reimbursement in many economically developed countries. This evaluation is carried out by dedicated agencies specializing in health technology assessment (HTA) and created for this purpose.

KEY WORDS: pricing, price regulation, reimbursement of the cost of medications, positive and negative lists of medications.

Современные информационные технологии в обучении студентов.

Часть 3. Электронный контроль знаний обучающихся

В.С. Осняч

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В цикле статей рассматривается использование современных компьютерных технологий в обучении на примере курса радиобиологии медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Часть третья посвящена электронному контролю знаний студентов

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: информационные технологии, обучение, eAuthor, электронное тестирование, рабочие тетради, модульно-рейтинговая система, тесты.

Я надеюсь, что читатели уже имеют свой обучающий ресурс в Интернете [1] и компьютерный класс для обучения студентов. Основное предназначение компьютерных классов (по частоте использования в настоящее время) – контроль и оценка знаний [2].

Контроль знаний должен быть: планомерным, систематическим, объективным, всесторонним, индивидуальным и педагогически тактичным [5].

ВИДЫ КОНТРОЛЯ

Контроль, проверка и оценка результатов обучения – составные части учебно-воспитательного процесса, без которых невозможно представить педагогическое взаимодействие между студентом и преподавателем. О систематическом контроле за результатами обучения студентов писал еще Н.И. Пирогов [3].

Понятие «контроль знаний» студентов значительно шире, чем «проверка». Оно является родовым по отношению к таким понятиям, как «проверка знаний», «оценка знаний», «результаты учебных достижений».

«Проверка знаний» употребляется в узком смысле как методический прием, связанный с оценкой результатов того или иного задания, т.е. выполняющий в основном учебные функции [4].

На современном этапе в высшей школе широко используются такие методы контроля знаний студентов, как устный (зачет, экзамен, коллоквиум, семинар) и письменный контроль (тестирование, опорный конспект, контрольная и курсовая работа или проект, реферат), контроль лабораторный, Интернет-тестирование, машинный контроль и методы самоконтроля. Настоящая статья относится только к электронным методам контроля и оценки знаний.

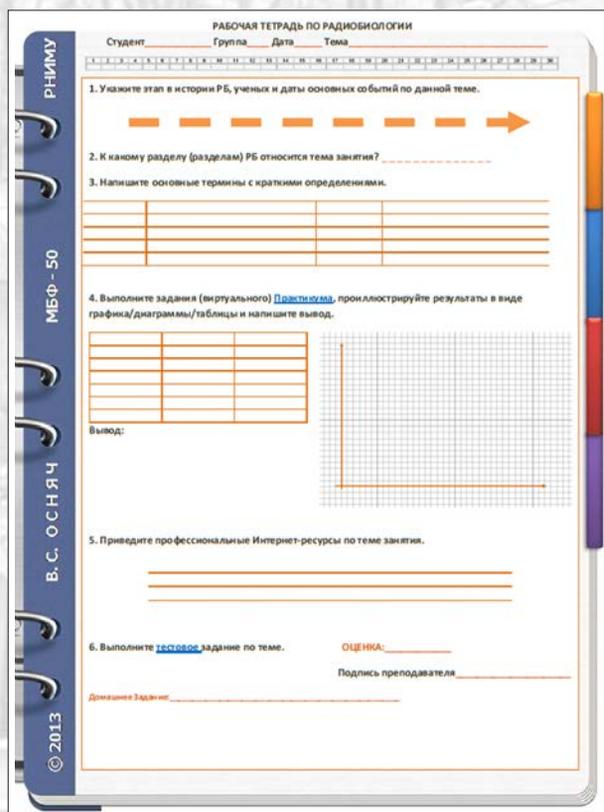


Рис. 1. Одна из страниц электронной рабочей тетради по радиобиологии (современные офисные программы предоставляют широкие возможности для вставки в текст различных мультимедийных материалов, трехмерных объектов, файлов YouTube и др.).

По времени проведения контроля в течение учебного курса выделяют:

- предварительный (входной) контроль,
- текущий (тематический) контроль,
- рубежный контроль (коллоквиумы),
- итоговый контроль.

Хорошим примером текущего, планомерного индивидуального контроля может служить использование электронных рабочих тетрадей (рис. 1) [6].

ЭЛЕКТРОННЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ

Электронный контроль знаний включает не только проверку, но и оценку знаний и умений, фиксирование результатов, корректировку ошибок через компьютер и позволяет оптимально реализовать все функции контроля: диагностическую, стимулирующую, контролирующую, обучающую, прогностическую, ориентирующую, воспитывающую, а также осуществление обратной связи [7]. Достоинства и недостатки этой технологии представлены в таблице.

ВИДЫ ТЕСТОВ И ИХ ПОДГОТОВКА

Все виды контроля предполагают использование различных тестов. В.С. Аванесов [9] рассматривает тест как единство метода, результата, полученного этим методом, и интерпретации результата. В целом сегодня под термином «тест» понимается не только метод тестирования, но и научно-педагогическая система параллельных заданий возрастающей трудности и специфической формы, позволяющая оценивать уровень и структуру подготовленности испытуемых. Модная сейчас

модульно-рейтинговая система тоже предполагает использование различных тестов [10].

В Интернете можно найти многочисленные тесты почти по всем учебным дисциплинам. Однако лучше использовать тесты, созданные для учебной программы своего учебного заведения, а еще лучше – самостоятельно подготовленные контрольные материалы. Если у вас имеется современный электронный обучающий ресурс по дисциплине, то помимо теоретического материала, он должен иметь в своей структуре модули для тестирования.

Для подготовки этих модулей существуют компьютерные программы-конструкторы тестов. Неплохие тесты можно создать даже в офисных программах (PowerPoint и Excel) с использованием макросов.

В своей работе я использую обучающие электронные курсы, находящиеся на Медицинском образовательном портале [11] и созданные с использованием программы eAuthor [12]. В приложении eAuthor (как и во всех современных программах) можно подготовить достаточно разнообразные по форме и уровню сложности тестовые задания.

Простые тесты (*одиночный и множественный выбор*) – самый распространенный тип тестов. Обычно они используются в качестве претестов во входном типе контроля. Желательно подготовить большое количество ответов и при настройке режимов тестирования включить опцию перемешивания порядка ответов. К сожалению, некоторые составители электронных курсов обычно используют только эту группу тестов.

Таблица. «Плюсы» и «минусы» электронного контроля знаний

Достоинства [7]	Недостатки [7]	Мои примечания
Форма контроля, минимизирующая объем письменного изложения знаний	Электронный контроль не способствует развитию устной и письменной речи учащихся	–
Возможность одновременной проверки знаний большого количества учащихся	Выбор ответа может происходить наугад	Правильный подбор тестов позволяет устранить этот недостаток
Экономия учебного времени при контроле знаний	Учителю невозможно проследить логику рассуждений учащихся	Правильная последовательность тестов позволяет минимизировать этот недостаток
Оперативная диагностика уровня усвоения учебного материала каждым учеником	–	Зависит только от свободного времени преподавателя и возможностей тестирующей программы
Объективность оценки, поставленной компьютером	–	Современные тестирующие программы позволяют использовать различные методы оценки
Статистика результатов обучения	–	Тестирующие программы позволяют проводить детальный статистический анализ с графической иллюстрацией результатов (например, в Excel)
Возможность детальной проверки усвоения учащимися каждой темы курса	–	Возможно электронное наблюдение за ходом тестирования в режиме реального времени
Возможность многократного контроля	–	В ряде учебных заведений начинается внедрение в учебный процесс даже электронных экзаменов. Технология их проведения хорошо описана в работе А.А. Бабаева [8]



Рис. 2. Пример вопроса на перетаскивание (по [13]).

К тестам **среднего уровня** сложности можно отнести вопросы на *упорядочивание* (обеспечения определенного порядка элементов). При подготовке таких тестов используется технология «drag and drop», т.е. перетаскивание и вставка в нужное место текста, рисунков или маркеров (рис. 2). Данная технология позволяет также создавать своеобразные «пазлы» из предложенных учебных объектов. К этому уровню сложности относят и вопросы на *соответствие* между двумя списками.

Тесты **высокого** уровня включают два типа заданий:

- *ввод значения* (предполагает набор вариантов ответа, вводимого в текстовое поле с помощью клавиатуры). При подготовке необходимо

учесть различное написание правильных ответов (например, «4» и «четыре», ответ на русском или иностранном языке, использование сокращений, знаков препинания и т.д.), так что лучше сопроводить вопрос соответствующими пояснениями.

- *классификация* (этот тип требует распределения вариантов ответов по заданным классифицирующим терминам). При подготовке важно правильно подобрать изображения – это позволяет повысить качество данного типа теста.

Наиболее сложным типом вопросов (как для студентов, так и для создателей тестов) является так называемый «*выбор по карте на картинке*», когда нужно указать определенное место на рисунке

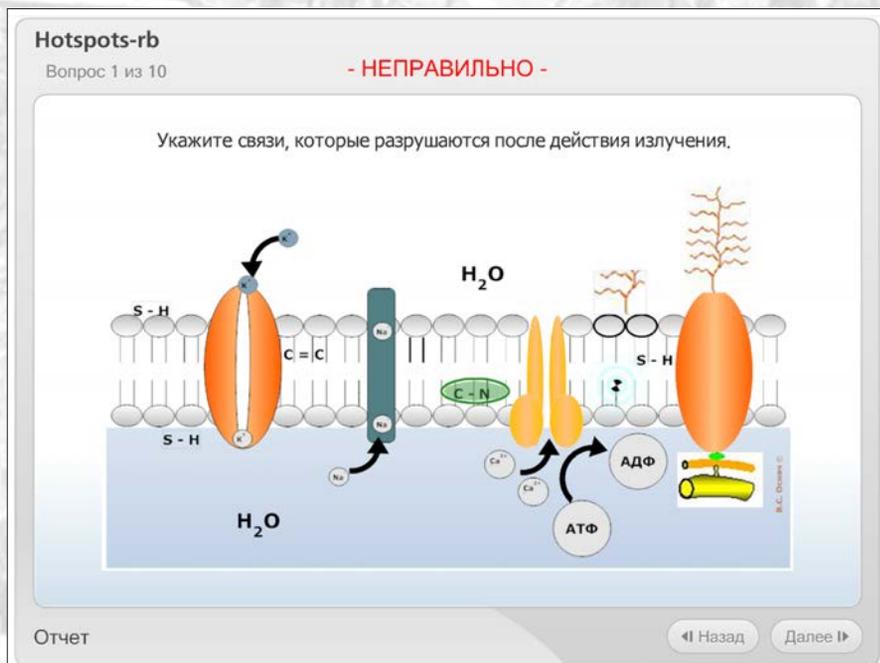


Рис. 3. Пример задания на выбор определенного объекта на схеме (правильный ответ – в зеленом овале С-N, а студент указал участок мембраны где-то над АДФ).

ке (например, точки приложения, или «мишени» ионизирующего излучения в клеточной мембране) (рис. 3).

Я не рассматриваю в этой статье использование компьютерных тренажеров и симуляторов, создание которых является сложной и трудоемкой задачей.

Вопрос в задании должен быть четким и исключать возможность ошибки при введении нескольких вариантов ответов (лучше перед тестом дать дополнительную инструкцию по выполнению данной формы задания).

Количество **разных** типов тестов (база данных) для проведения контроля по определенной теме должно быть максимально возможным (для осуществления случайного выбора нужного числа нужных заданий).

После создания и обязательной проверки всех вопросов и ответов в настройках программы необходимо определить:

- порядок прохождения тестирования студентами (свободный или последовательный);
- количество вопросов в тесте (все вопросы или определенное их количество из базы данных);
- необходимость перемешивания вопросов в случайном порядке;
- возможность прерывания тестирования, возврата к предыдущему вопросу, добавление числа попыток;
- методы оценки за каждый вопрос и форму представления результатов (статистика тестирования во время всего курса обучения);
- возможность показа правильных ответов после тестирования (для студентов) и детальный отчет об ответах по каждому вопросу (для преподавателей); обычно показ правильных ответов (даже с комментариями) используется при **обучении** студентов во время текущих контролей, а рубежные и итоговые контроли являются именно **контролями** и не сопровождаются демонстрацией правильных ответов;
- время обдумывания каждого вопроса.

Аналитическая оценка качества тестов должна проводиться преподавателями постоянно для оперативной модификации имеющихся заданий и регулярных обновлений.

К методам **самоконтроля** студентов можно отнести широко используемые за рубежом флэш-карты (flashcards) и квизы (quiz) [14]; в сети Интернет имеются хорошие онлайн-сервисы для создания таких типов заданий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для обеспечения необходимой систематичности и глубины контроля успеваемости студентов необ-

ходимо рационально применять все возможные методы проверки знаний.

Самый лучший метод контроля знаний учащихся – традиционный: устная беседа квалифицированного преподавателя со студентом (при необходимости можно использовать учебную доску).

Не всякий вопрос поддается представлению в форме электронного тестового задания (эта форма неприемлема, если требуется представлять доказательства, обширные вычисления или многословные описания).

При электронном контроле знаний нужно использовать все возможности компьютера, недоступные при устном безмашинном контроле, включая качественные мультимедийные материалы (например, 3D-модели), средства обработки и представления данных, гибкую настройку условий тестирования, случайный выбор тестов из большой (!) базы данных, доступ к тестам в любое время из любого места с подробной фиксацией действий студента и т.д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осняч В.С. Современные информационные технологии в обучении студентов. Часть 1. Портал или сайт? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; №4 (10): 80–84.
2. Осняч В.С. Современные информационные технологии в обучении студентов. Часть 2. Эволюция компьютерных классов. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013; №1 (11): 70–74.
3. Пирогов Н.И. Избранные педагогические сочинения. Изд-во Академии педагогических наук РСФСР, 1952.
4. URL: http://moi-mummi.ru/publ/informatika/ikt/organizacija_kontrolja_znaniy_studentov_sredstvami_internet_resursov/57-1-0-127/. Ссылка проверена 1.4.13
5. URL: <http://www.smt74.e-stile.ru/page17/>. Ссылка проверена 1.4.13
6. URL: <http://msk.ito.edu.ru/2012/section/188/95548/>. Ссылка проверена 1.4.13
7. URL: <http://festival.1september.ru/articles/587481/>. Ссылка проверена 1.4.13
8. Бабаев А.А. Технология электронного экзамена. Материалы XII Международной конференции «Современное образование: содержание, технологии, качество». Т. 2. – СПб.: СПбГЭУ, 2006: 105–106.
9. Аванесов В.С. Форма тестовых заданий. М., 2005.
10. URL: <http://www.nstu.ru/education/rating/>. Ссылка проверена 1.4.13
11. URL: <http://students.rsmu.ru/index.php/>. Ссылка проверена 1.4.13
12. URL: <http://www.hypermethod.ru/static.php?id=3040/>. Ссылка проверена 1.4.13
13. URL: <https://docs.google.com/file/d/0B6cNgLfoRiT1dmpFSmk5MWVkv0k/edit?pli=1/>. Ссылка проверена 1.4.13
14. URL: <http://www.flashcardexchange.com/>. Ссылка проверена 1.4.13

Сведения об авторе:

Осняч Виктор Семенович

доцент кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

127562, Москва, Алтуфьевское шоссе, д. 20А, кв. 181

Телефон: +7 (909) 627-2561

E-mail: osnyach@list.ru

MASTER CLASS

Modern Information Technologies in Student Training. Part 3. Electronic Testing of Learning Progress

V.S. Osnyach

This series of articles reviews the potential of modern information technology for education, using as an example the course in radiobiology offered by the Medico-Biological faculty of the N.I. Pirogov Russian State Medical University.

Part 3 focuses on electronic testing of the progress that students are making.

KEYWORDS: information technology, education, eAuthor, electronic testing, notebooks, module rating system, tests.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова в лице ректора, профессора А.Г. Камкина и декана МБФ, профессора Ю.В. Балякина предлагает всем нашим выпускникам принять участие в праздновании 50-летия МБФ.



В настоящее время идет подготовка этого торжества. Празднование этого юбилея намечено на ноябрь 2013 г.: 10.11.2013 г. – заезд, 11.11.2013 г. и 12.11.2013 г. торжественное заседание и симпозиум по теме «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины» (секции: «Медицинская биофизика», председатель – профессор А.Н. Осипов; «Медицинская биохимия», председатель академик РАМН А.И. Арчаков; «Медицинская кибернетика», председатель – профессор Т.В. Зарубина, «Молекулярная биология, медицинские нанобиотехнологии и иммунология», председатель – профессор О.О. Фаворова). По материалам симпозиума предполагается издание печатных статей объемом 1 страница в формате А4, шрифт Times New Roman, размер 12. Отбор статей на симпозиум будет проводить Редакционная комиссия. Прием статей будет проводиться по электронной почте деканата МБФ после регистрации участия выпускника в проведении юбилея. При регистрации необходимо указать: Ф.И.О., год выпуска, отделение, место работы, форму участия в юбилее: участие в симпозиуме с публикацией тезисов или без публикации, проживание в гостинице (без проживания), трехразовое питание в столовой, участие в банкете. Срок окончания регистрации – 10.10.2013 г.

Проведение торжественного открытия и симпозиума будет проходить в Учебно-методическом Центре ЦК профсоюзов Агрпромышленного комплекса РФ по адресу: 142784, г. Москва, г. Московский, микрорайон 1, д. 22а. Проезд м. «Юго-Западная», авт. 590, до остановки «Почта», авт. 611 до остановки «г. Московский». Желаящим принять участие во всех мероприятиях, проводимых в связи с юбилеем, может быть предоставлена возможность снять номер в гостинице Центра. Информацию о месте проведения торжественного заседания, научных секций можно посмотреть на сайте <http://nmc-apk.ru>.

Контактные адрес и телефон: ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, деканат МБФ; тел.: (495) 434-35-21; факс: (495) 434-03-29; электронная почта: dekmbf@rsmu.ru. Контактное лицо для связи – Балякин Юрий Викторович.

Розалинд Франклин – леди ДНК

И.В. Опимах

Издательство «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия

Открытие структуры молекулы ДНК стало одним из главных достижений науки XX века. Статья посвящена истории этого выдающегося открытия и неосценимому вкладу, который в него внесла Розалинд Франклин.

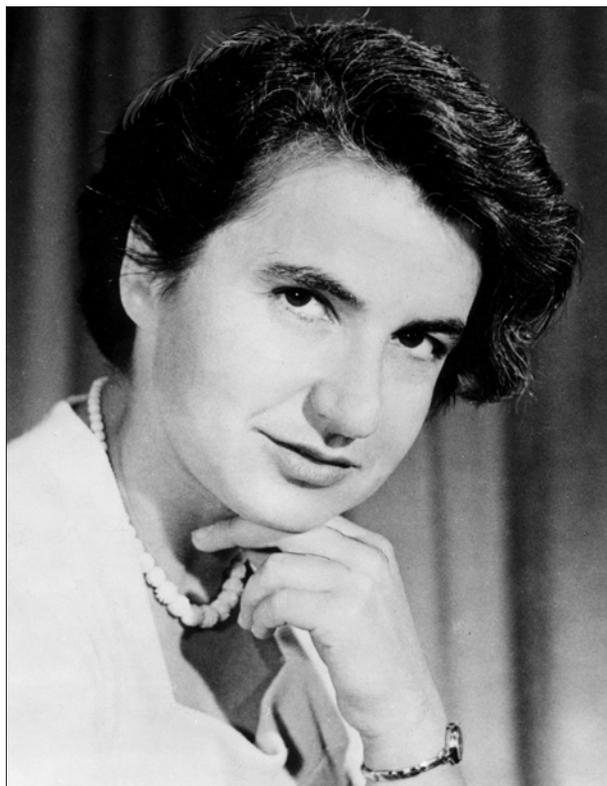
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Розалинд Франклин, структура молекулы ДНК, рентгеновская дифракция, дифрактограммы, «Фотография №51».

Открытие структуры ДНК определило развитие всего комплекса наук о живом – биологии, генетики, медицины. Недаром оно было отмечено в 1962 году Нобелевской премией. Ее получили «за открытия в области молекулярной структуры нуклеиновых кислот и определение их роли для передачи информации в живой материи» трое мужчин – Джеймс Уотсон, Фрэнсис Крик и Морис Уилкинс. Сегодня мало кто помнит, что, вероятно, это открытие было бы сделано позже, если бы не одна женщина, безгранично преданная науке и, к сожалению, не дожившая до того волнующего дня 1962 года...

Женщинам, решившим посвятить себя науке, всегда приходилось доказывать мужчинам, что они, женщины, тоже что-то могут. С мужским шовинизмом сталкивались многие представительницы прекрасного пола. К примеру, мадам дю Шатле, подруга Вольтера, написав диссертацию «О природе и распространении пламени», не получила премию Французской академии (она досталась Леонарду Эйлеру и еще двоим ученым). Правда, жюри похвально отозвалось о работе, отметив, что она была подана знатной дамой маркизой дю Шатле. Способности и деяния маркизы были поразительны, недаром ее называли Венерой-Ньютоном. Однако она не стала членом Академии, потому что двери этого почтенного учреждения были закрыты для прекрасной половины человечества еще более ста лет.

Казалось бы, уж кто более заслуживал признания, чем Мария Склодовская-Кюри за свои открытия радия и радиоактивности, но и ей не удалось стать членом Академии – вместо нее выбрали чистокровного француза и посредственного ученого Эдуарда Бранли.

Грустная участь постигла и другую невероятно талантливую женщину – Розалинд Франклин, сыгравшую важнейшую роль в открытии строения ДНК, но при этом почти полностью заслоненную своими коллегами-мужчинами.



Розалинд Франклин

Розалинд Франклин родилась в Лондоне 25 июля 1920 года. Ее отец, весьма успешный банкир Эллис Артур Франклин (1894–1964), пользовался большим авторитетом в лондонском финансовом мире, а мать, Мюриэль Фрэнсис Уэйли (1894–1976), вполне соответствовала по духу своему умному, ироничному супругу. В их большой сплоченной семье росли пятеро детей. Розалинд была вторым ребенком и старшей дочерью.

Клан Франклинов играл большую роль в британских политических кругах и по праву гордился своими выдающимися представителями. Дядя отца Розалинд, Герберт Самуэль, (позднее виконт Самуэль), в 1916 году занимал пост министра внутренних

дел, став первым евреем (не считая Дизраэли), добившимся таких успехов в карьере. Кроме того, он был первым Верховным комиссаром Великобритании в подмандатной Палестине. Тетя Розалинд, Хелен Кэролин Франклин, вышла замуж за Нормана де Маттос Бентвича, генерального прокурора Великобритании в подмандатной Палестине. Сама же леди Хелен активно работала в профсоюзной организации, боролась за предоставление женщинам равного с мужчинами избирательного права, а позднее стала членом Совета Лондонского графства. В годы войны семейство Франклин помогало евреям, бежавшим от нацизма. Надо заметить, что Франклины оказывали финансовую поддержку колледжу для рабочих. Отец Розалинд, Эллис Франклин, даже преподавал там по вечерам теорию электричества, магнетизм и историю Первой мировой войны, а потом стал заместителем директора школы. Наверное, он много рассказывал о науке и своим детям и наверняка делал это очень увлекательно – недаром Розалинд со школьных лет полюбила точные науки. Вот в такой семье, где главным считалось служение родине, просвещение и гуманитарные ценности, росла будущая исследовательница ДНК...

Конечно, Франклины-старшие понимали, как важно дать детям хорошее образование, а потому маленькую Розалинд отправили учиться в престижную школу Святого Павла – учебное заведение для юных аристократок, совсем непохожее на большинство тогдашних школ для девочек. Акцент здесь делался не на рисование, музыку и домоводство, а на науки, причем преподавали их не простые учителя, а настоящие профессионалы, умевшие увлечь своим предметом даже самые ленивые умы. Окончив обучение, Розалинд поступила в другое элитное заведение – лондонскую Коллегиальную школу. Там она проявила способности в естественных науках, латыни и спорте. И там же Розалинд поняла – больше всего в жизни ей интересны физика и химия, ведь они дают возможность понять, как устроен мир...

В 1938 году она поступила в Ньунхем-колледж в Кембридже, который окончила в 1941 году с отличием, но без академической степени. В те времена девушкам ее просто не присуждали, несмотря на то, что многие выпускницы были подчас достойны ее гораздо больше, чем выпускники-мужчины. (Только в 1947 году в Кембридже девушкам, закончившим университетский курс и защитившим диплом, стали присуждать степени магистра и бакалавра).

1941 год. Мир охвачен самой страшной войной в истории человечества, и Розалинд, дочь своих родителей, считает, что ее долг – сделать что-то на благо родины. Одной из самых важных тогда, как и сейчас, была проблема топлива. Розалинд поступает на работу в Британскую исследовательскую ассоциацию по

использованию угля в Кингстоне-на-Темзе. Под руководством будущего нобелевского лауреата Р.Г.В. Норриша она с увлечением изучает пористую структуру угля. Ее исследования в дальнейшем помогли при создании высокопрочного углеродного волокна и легли в основу ее диссертации «Физическая химия твердых органических коллоидов на примере угля и связанных с ним материалов».

Осенью 1946 года на конференции Адриенна Уэйл, одна из кембриджских учителей Розалинд, представила ее Марселю Матье, директору парижского Национального Центра научных исследований. Тот помог Розалинд получить место у Жака Меринга в парижской центральной химической лаборатории.

То были первые послевоенные годы. Париж, несмотря на разруху и лишения, изо всех сил старался забыть войну. Юная, очаровательная Розалинд, хотя и немного по-английски замкнутая, быстро расцвела в обществе галантных французов, стремившихся компенсировать радости бытия, упущенные за годы войны. Получая щедрые субсидии от родителей, Розалинд могла ни в чем себе не отказывать: она плавала в бассейне, каталась на горных лыжах, посещала показы мод, тщательно выбирала туалеты, осваивала кулинарное искусство и устраивала вечеринки, на которых демонстрировала свои успехи. Но при этом много и плодотворно работала.

Меринг занимался рентгеновской кристаллографией. Именно он научил Розалинд, как исследовать структуру кристаллических и аморфных веществ с помощью рентгеновского излучения – вместе они изучали углерод в различных его модификациях.

В январе 1951 года Розалинд вернулась в Лондон. Хорошо известный в научных кругах Джон Рэндалл пригласил ее в Кингз-колледж, где под его руководством пара молодых ученых – Морис Уилкинс и студент Раймонд Гослинг – занимались исследованием структуры ДНК, и им очень не хватало опытного рентгениста.

Бренда Мэддокс, автор биографии Франклин, пишет, что Розалинд оказалось довольно трудно приспособиться к чопорному Лондону после вольной атмосферы Парижа. Лондон того времени был, по выражению Мэддокс, «городом работающих мужчин, игроков в шары, мужских клубов и мужских портных». И университеты были тоже миром сугубо мужским. У немногочисленных женщин, работавших там, не было никаких условий для исследований. Ученые дамы ютились в убогих каморках, зато мужчины даже утренний кофе вкушали в просторных залах, а после работы шли обсуждать полученные результаты в пивные, куда женщинам ходить считалось крайне неприлично.

И вот в этот мужской мир ворвалась «парижская штучка», привыкшая к совершенно иной жизни и иным отношениям. Восхищение, которое окружало умную и хорошенькую Розалинд в Париже, независи-

мость, которой она там пользовалась, – все это вмиг осталось в прошлом. Дело усугублялось еще и тем, что ее не представили как самостоятельного исследователя! Чрезвычайно занятый Рэндолл забыл это сделать, и Уилкинс решил, что она будет ему подчиняться, а Розалинд – что она главный человек в группе. Из-за этого недоразумения их отношения сразу же не сложились.

В те годы в исследованиях ДНК шло в некотором роде соревнование: одновременно в этой области работали две группы – одна под руководством Рэндолла, а вторая в Кембридже, где трудились Фрэнсис Крик и Джеймс Уотсон. И каждая группа стремилась к победе.

Еще в юности Розалинд Франклин поставила перед собой цель, к которой стремилась всю свою короткую жизнь: она страстно хотела стать знаменитым ученым. Розалинд была внимательна и нежна со своими родственниками, но, насколько известно, в ее жизни не было любовных увлечений и романтических отношений. При желании Розалинд могла бы стать покорительницей мужских сердец, но это было ей совершенно не нужно. Она жила лишь одной страстью – наукой, мечтала быть выдающимся ученым, а не светской львицей, женой и матерью.

Не отличалась Розалинд и мягким характером. Обладая выдающимся умом, она порой была крайне резкой и нетерпимой. Все знавшие ее говорили, что она совершенно не выносила дураков. Трагедией и для нее, и для Мориса Уилкинса стало то, что как раз его она считала серой посредственностью.

Острая на язык, ироничная, уверенная в себе, вспыльчивая, Розалинд ужасно раздражала коллег-мужчин, которые не очень-то верили, что в ее темноволосой головке могут рождаться здравые идеи и что она вообще на что-то способна в плане науки. Розалинд попытались завалить лаборантской работой, нудной и неинтересной. Она всячески сопротивлялась этому и злилась. Открытый конфликт между Розалинд Франклин и Уилкинсом начался весной 1951 года, сразу после того, как Уилкинс провел в Кембридже семинар, на котором рассказал о том, как они с Гослингом изучают ДНК с применением рентгеновской дифракции. Прослушав его доклад, Розалинд пришла в ярость. Она подошла к Уилкинсу и в резких выражениях заявила, что рентгеновским исследованием ДНК занимается она и ассистирующий ей студент Гослинг, а вовсе не он, Уилкинс. И приказала ему вернуться к изучению ДНК под ультрафиолетовым микроскопом.

Услышав этот категорический приказ, исходивший от новоиспеченной научной сотрудницы, которая, казалось бы, пришла, чтобы помогать ему или по крайней мере сотрудничать с ним, Уилкинс, по его собственным словам, просто оторопел. Ведь он был не только старше Франклин по возрасту, но и занимал пост заместителя директора всего отдела биофизики!

Позднее Рэндалл все-таки прояснил ситуацию в их группе, но отношения уже были безвозвратно испорчены. Уилкинс и его сотрудники неоднократно жаловались на высокомерие Розалинд, говорили, что вокруг мисс Франклин всегда «холодная аура превосходства». Кстати, у Розалинд были все основания чувствовать себя если не умнее, то, по крайней мере, не глупее своих коллег. А еще она была страшно одинока. Если ее коллеги после работы могли пойти в ближайший паб выпить пивка, обсудить последние результаты исследований или просто поговорить за жизнь, то Розалинд была лишена такого неформального общения. Впрочем, она не впала в отчаяние, ведь все это было неважно по сравнению с главной задачей – разгадать тайну жизни, понять, как все-таки устроена эта ДНК, несущая в себе наследственную информацию.

У колледжа были деньги, и Рэндолл по настоянию Розалинд приобрел уникальную рентгеновскую установку, на которой та стала получать великолепные дифрактограммы. Как-то Уилкинс, человек в целом мягкий и деликатный, спросил Розалинд, как ей удается получать такие замечательные снимки; она же, вспомнив, что он совсем недавно посылал ее мыть химическую посуду, ответила ему довольно резко. Обиженный уже навсегда, Уилкинс больше не пытался наладить с ней контакт. Зато он дружил с Уотсоном и именно с ним обсуждал результаты экспериментов, полученные в группе.

Узнав, что в ноябре 1951 года Франклин должна выступить с докладом о своих рентгеновских исследованиях ДНК, Уотсон спросил Уилкинса, можно ли поприсутствовать на заседании. Уилкинс заверил его, что тот будет желанным гостем.

Уотсон действительно был на докладе, но ничего не записывал и поэтому неправильно запомнил рассчитанные Франклин показатели содержания воды в молекуле ДНК. Опираясь на то, что ему удалось запомнить, и не принимая во внимание принципиально важные данные о соотношении пуринов и пиримидинов, уже опубликованные Эрвином Чаргаффом, Крик и Уотсон спешно построили предполагаемую модель молекулы ДНК и с гордостью продемонстрировали свой шедевр, якобы достойный Нобелевской премии, Уилкинсу, Гослингу и Франклин. Розалинд потребовалось всего несколько минут, чтобы заявить: вы, ребята, построили какую-то ерунду. Позора можно было бы избежать, если бы Уотсон правильно запомнил содержание воды в молекуле. И конечно, объясняя ошибки модели, Франклин не стеснялась в выражениях и нисколько не щадила самолюбие ее создателей.

Уже было ясно, что ДНК существует в двух формах – кристаллической (А) и гидратированной (В). Розалинд получила прекрасную дифрактограмму гидратированной формы, на которой ясно прочитыва-

лась спиральная структура ДНК (эта картинка вошла в историю науки как «Фотография №51»). А вот получить дифрактограмму кристаллической формы, на которой читалась бы спираль, все никак не удавалось, и Розалинд не спешила публиковать результаты. А между тем Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик продолжали активно размышлять, как выглядит структура ДНК.

Франклин не просто скрыла дифракционное доказательство спиральной структуры В-формы ДНК. Примерно через три месяца после того, как была сделана фотография, она разослала сотрудникам отдела биофизики открытки с жирной черной рамкой. Надпись на открытках гласила:

«С большим прискорбием сообщаем о смерти СПИРАЛИ ДНК (кристаллической), последовавшей в пятницу, 18 июня 1952 года... Надеемся, что д-р М.Х.Ф. Уилкинс произнесет надгробное слово в память о покойной СПИРАЛИ».

Сочиняя этот жесткий текст, Франклин все же указала, что спиральной структурой не обладала именно кристаллическая, А-форма ДНК. Ведь Розалинд уже знала, что форма В, безусловно, имела спиральную структуру.

В конце 1952 года Рэндолл все-таки решил установить мир в своей лаборатории. Он предложил Франклин уйти и передать все полученные ею результаты Уилкинсу. Она нехотя подчинилась. Лишь тогда Уилкинс увидел фотографию, безоговорочно подтверждавшую существование спирали. Он был потрясен – ведь если бы Франклин показала ему этот снимок полгода назад, они вдвоем уже разгадали бы загадку структуры ДНК! (Правда, говорили, что Уилкинс еще раньше просто выкрал у Розалинд ее результаты и передал Уотсону и Крику).

Так или иначе, в январе 1953 года Уилкинс показал «Фотографию №51» Уотсону. Увидев спираль на снимке, Уотсон сразу же все понял («Во мне что-то словно шелкнуло!») – позже вспоминал он) и вместе с Криком быстро создал модель молекулы ДНК.

28 февраля Уотсон и Крик окончательно убедились, что смогли разгадать структуру ДНК. Оставались только детали. Это было сделано в течение второй недели марта. Именно тогда Крик получил от Уилкинса письмо следующего содержания:

«Мой милый Фрэнсис!

Спасибо за письмо по полипептидам. Думаю, тебе будет интересно узнать, что наша темная леди (т.е. Розалинд Франклин) на следующей неделе оставляет нас, и значительная часть трехмерных данных уже находится в наших руках. Теперь я свободен от других обязательств и начал генеральное наступление на тайные оборонительные сооружения Природы по всем фронтам: с применением моделей, теоретической химии и интерпретации данных, кристаллогра-

фических и сравнительных. Наконец-то палубы свободны и мы все можем откачивать воду!

Осталось недолго.

Всем привет.

Неизменно твой,

М.»

Незадолго до 18 марта Уилкинс получил текст статьи Крика и Уотсона, которую они собирались послать в журнал «Nature». Прочитав статью, Уилкинс отправил Крику письмо, начинавшееся так: «Думаю, вы оба – мошенники, но в вас что-то есть». Там же Уилкинс предложил, чтобы его группа, а также Франклин и Гослинг тоже написали статьи, которые могли бы быть напечатаны вместе со статьей Уотсона и Крика. Он закончил письмо фразой: «Как предатель предателю – удачи!»

Статья Уотсона и Крика о ДНК поступила в журнал 3 апреля 1953 года, в тот же самый день, что и две другие статьи на ту же тему. Авторами одной были Уилкинс, Стоукс и Уилсон, авторами второй – Франклин и Гослинг. 25 апреля все три материала появились в журнале под общим заголовком «Молекулярная структура нуклеиновых кислот». Статья Уотсона и Крика была напечатана первой, перед работами Уилкинса и Франклин, что позволило Уотсону и Крику называть две другие публикации «последующими». Напротив, Уилкинс и Франклин были вынуждены называть работу Уотсона и Крика «предшествующей публикацией». Так получилось, что приоритет открытия достался Уотсону и Крику.

После этого Розалинд уже не могла работать в Кингз-колледже и по предложению Рэндолла перешла в колледж Биркбек, где занялась исследованиями вируса табачной мозаики. Все складывалось хорошо – у нее была собственная группа, которой она руководила и которой сама ставила задачи. Ее директором был выдающийся ученый Дж. Бернал, кстати, известный ирландский коммунист. У него не было никаких предубеждений против ученых дам, и с ним Розалинд было спокойно и надежно. Она знала – он ее в обиду не даст.

Позже Розалинд и ее сотрудники занялись исследованием РНК, не менее важной молекулы, чем ДНК. Оказалось, что многие вирусы представляют собой именно молекулу РНК в белковой оболочке. Розалинд и ее коллеги внесли большой вклад в вирусологию.

Казалось бы, обиды в прошлом, она работает, рядом с ней – умные, талантливые люди. Но... Летом 1956 года во время командировки в США Розалинд почувствовала нелады со здоровьем. Застегивая юбку, она вдруг обнаружила большую опухоль внизу живота. Приговор врачей был неутешителен – рак! В том же году ей сделали операцию, но процесс остановить не удалось – страшная болезнь неуклонно отбирала у нее жизнь. Однако Розалинд, посвятившая столько

лет и сил науке, свято верила, что ученые обязательно придумают новое лекарство, которое ее непременно спасет. Дружный клан Франклин окружил Розалинд заботой. Она поселилась в доме брата – жить у родителей и видеть, как страдает мать, было невыносимо. А вот племянницы и племянники развлекали любимую тетку и поднимали ей настроение.

Уже будучи тяжело больной, Розалинд продолжала работать и руководить своей группой. Результаты потрясающие – семь опубликованных работ в 1956 году и шесть в 1957! В 1957 году группа Франклин получила дополнительные субсидии от Министерства здравоохранения США на исследования вируса полиомиелита.

Розалинд изо всех сил старалась жить, игнорируя болезнь. Но 30 марта 1958 года ее состояние резко ухудшилось, а 16 апреля она скончалась в возрасте 37 лет. Читая заключение врача с описанием причин смерти (бронхопневмония, вторичный канцероматоз и карцинома яичника), можно только диву даваться, как эта женщина могла столь долго и продуктивно работать! И кто знает, возможно, именно ее работа, связанная с рентгеновским облучением, стала причиной смерти.

В 1962 году Крик, Уотсон и Уилкинс получили Нобелевскую премию за открытие структуры ДНК. Если бы Розалинд Франклин не умерла от рака, премию, скорее всего, присудили бы и ей. Но эту награду, самую престижную в мире науки, не вручают посмертно и не делят более чем между тремя лауреатами. Однажды в интервью Крик открыто признался, что в 1953 году они с Уотсоном не смогли бы построить модель ДНК без результатов, полученных Франклин. А когда спросили Уотсона, кто стал бы лауреатом Нобелевской премии, если бы Франклин дожила до 1962 года, он без колебаний ответил: «Крик, я и Розалинд Франклин».

На мраморном саркофаге, в котором захоронен гроб с телом Розалинд Франклин, бронзовые буквы уже потускнели, но при желании все-таки можно прочесть:

ЗДЕСЬ ПОКОИТСЯ РОЗАЛИНД ЭЛСИ ФРАНКЛИН
ГОРЯЧО ЛЮБИМАЯ СТАРШАЯ ДОЧЬ
ЭЛЛИСА И МЮРИЭЛЬ ФРАНКЛИН.
25 ИЮЛЯ 1920 – 16 АПРЕЛЯ 1958.
УЧЕНЫЙ.
ЕЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОТКРЫТИЯ
В ОБЛАСТИ ВИРУСОВ
ПРИНЕСЛИ ОГРОМНУЮ ПОЛЬЗУ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ

Вклад Розалинд Франклин в выдающееся достижение биологии XX века – открытие структуры ДНК – не был признан даже после ее смерти. Однако ей воздали должное за то, что было для нее самым важным – за ее жизнь в науке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maddox, Brenda (2002). *Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA*. HarperCollins.
2. Elkin, L.O. *Rosalind Franklin and the Double Helix*. *Physics Today*, March 2003. Olby, R. *The Path to the Double Helix*. London: MacMillan, 1974.
3. Friedman Meyer, Friedland Gerald W. *Medicine's 10 Greatest Discoveries*. Yale University Press, 2000.

Сведения об авторе:

Опимах Ирина Владимировна

ведущий редактор издательства «Бином. Лаборатория знаний»

Адрес для переписки:

142190, Москва, г. Троицк, ул. Школьная, д. 6, кв. 43

Телефон: +7 (916) 588-7762

E-mail: opimach@yandex.ru

HISTORY

Rosalind Franklin – the DNA Lady

I.V. Opimakh

The discovery of the structure of the DNA molecule was one of the greatest scientific breakthroughs of the 20th century. This article is devoted to the history of this outstanding discovery and the invaluable contribution of Rosalind Franklin.

KEYWORDS: Rosalind Franklin, DNA molecule structure, x-ray diffraction, diffractograms, "Photograph 51".

Мероприятия Российского отделения по оценке технологий в здравоохранении на 16-м ежегодном Европейском конгрессе Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов (ISPOR) в Дублине, Ирландия, 2–6 ноября 2013 г.

2–6 ноября 2013 г. в Дублине, Ирландия, пройдет 16-й ежегодный Европейский конгресс ISPOR. Центральные темы мероприятия:

- роль пациентов в ОТЗ;
- налаживание раннего диалога между индустрией, агентствами по ОТЗ и регуляторными органами в целях ускорения доступа новых технологий на рынок;
- плюсы и минусы новейших моделей принятия решений на базе многокритериального анализа в отличие от традиционных оценок по методу «затраты – эффективность».

Российское отделение по оценке технологий в здравоохранении (ISPOR Russia HTA Chapter) планирует проведение следующих мероприятий в рамках конгресса:

1) **Совместный форум с отделениями ISPOR Украины, Беларуси, Казахстана и Армении** на тему «Реформы здравоохранения и современное состояние ОТЗ в России, Украине, Беларуси, Казахстане и Армении». Свое участие в этом мероприятии уже подтвердили эксперты из России и стран ближнего зарубежья, а также Европы, Канады и США. Совместный форум в Дублине – это продол-

жение дискуссий, начатых два года назад на аналогичных мероприятиях в рамках европейских конгрессов ISPOR в Мадриде и Берлине, на которых обсуждались актуальные проблемы внедрения ОТЗ в странах ближнего зарубежья и задачи на будущее. В этом году дискуссию предполагается поднять на новый уровень – проанализировать результаты реформ в здравоохранении, их успехи и нерешенные проблемы, а также оценить состояние и перспективы внедрения ОТЗ для повышения эффективности систем здравоохранения в России и странах ближнего зарубежья.

2) **Круглый стол** (совместно с международной консультационной компанией KANTAR Health), посвященный роли оценки исходов с позиций пациента в системе ОТЗ.

3) **Семинар**, посвященный актуальным проблемам финансирования лекарственного обеспечения.

Во всех этих мероприятиях ожидается участие российских и иностранных экспертов в области клинико-экономического анализа и экономики здравоохранения, представителей медицинского сообщества и администраторов здравоохранения.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

*Редакция научно-практического журнала
«МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»
просит авторов оформлять статьи
в строгом соответствии с данными правилами*

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Статья должна быть представлена в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и **обязательно** в электронной версии на носителе типа CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash или по e-mail, в последнем случае статья должна быть продублирована письмом. Представляемая в редакцию распечатка статьи, включая иллюстративный материал, должна быть полностью идентичной электронному варианту. Носители автору не возвращаются.

2. Оригинальные статьи должны быть построены по традиционному для **мировой научной периодики** плану: структурированы по разделам – материалы и методы, результаты и обсуждение, завершаться конкретными выводами, в которых в лаконичной форме (по пунктам) излагаются результаты работы и предложения авторов, вытекающие из изложенного материала.

3. **Титульная страница** должна содержать: название статьи; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием организации, должности, ученой степени и звания; **контактную информацию для публикации** в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); **аннотацию** объемом до **150** слов; **ключевые слова** на русском языке. Данные, которые необходимо **продублировать** на английском языке: фамилия, имя, отчество автора (ов), название статьи, аннотация, ключевые слова.

Дополнительно следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

4. Текст статьи набирается в редакторе WinWord (версия 6.0/7.0 и выше) с расширением doc 12 кеглем через 1,5 интервала, желателен шрифтом Times New Roman Cyr, поля 2,0, без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и реферат – в пределах **28 000** знаков (12 страниц формата A4). Все страницы должны быть пронумерованы.

5. Текст статьи, все приведенные **цитаты** должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам, иметь ссылки на них с указанием на страницу и год издания, так как редакция не высылает корректуру.

6. Следует использовать только общепринятые **сокращения** (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

7. **Таблицы** должны иметь название, быть компактными, наглядными, иметь ссылки в тексте, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Все числа в таблицах должны соответствовать числам в тексте. Повторение одних и тех же данных в таблицах и рисунках **не допускается!**

8. При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

9. **Единицы измерения** физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

10. Если в статье упоминаются **лекарственные препараты (ЛП) или изделия медицинского назначения (ИМН)**, не имеющие действующей регистрации в Российской Федерации, должно быть указание на отсутствие регистрации или ссылка на разрешение проведения клинического исследования лекарственного препарата или ИМН для медицинского применения. Должны использоваться только международные наименования (МНН) ЛП. Исключением являются: комбинированные, многокомпонентные ЛП, препараты на основе лекарственных растений или продуктов животного происхождения. Допускается однократное упоминание торгового наименования препарата в статьях, посвященных клинико-экономическим исследованиям, с целью обоснования цены, заложенной в расчеты.

11. Файлы **рисунков, графиков, фотографий** с подрисовочными подписями должны быть представлены отдельно от статьи. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы EPS или TIFF с разрешением 300 dpi для фотографий и 600 dpi для графиков, схем, диаграмм при ширине не менее 8 см.

12. **Библиография** должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Не рекомендуется указывать более **30** источников.

Пример оформления списка литературы:

1. Иванов И.И. Лечение артериальной гипертонии. Клини. геронтол. 1995; № 6: 56–59.
2. Петров А.А. Актуальная пульмонология. М.: Ньюдиамед, 2007; 241–246.
3. Петропавловская О.Ю. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.
4. Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin Biol Ther 2010; 10 (4): 489–494.
5. Vincent M.D., Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol. 2009; 10 (3): 299–303.

Статьи следует направлять по адресу:

Редакция журнала «МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»

Адрес для корреспонденции: Россия, 117335, г. Москва, а/я 88

Телефон: +7 (495) 545-0927

E-mail: journal@hta-rus.ru

В ссылках на электронные ресурсы следует указывать полный веб-адрес:

1. Вадосанидзе С.Л., Шикина И.Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи – основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях. Пробл. стандарт. здравоохран. 2006; № 6: 3–18. URL: <http://www.zdrav.net/doc/pr/2006/prc06/pdf>.

13. Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

14. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

15. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

16. Публикация статей в журнале бесплатная.

17. Авторы представляют информацию о наличии у них конфликта интересов (наличии личных интересов, которые могут препятствовать объективному изложению материалов). Декларация конфликта интересов авторов публикуется после статьи. Желательно предоставление для публикации информации об источниках финансирования работ, описанных в статье.

18. Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, **не допускается!**

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие автора (ов) с опубликованными правилами.