

Медицинские технологии

оценка и выбор

*Экспертное мнение
должно быть
востребовано!*

№ 4 (14) | 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 90

Контакты редакции:

Тел.: + 7 (495) 921-10-89

E-mail: journal@hta-rus.ru

<http://www.hta-rus.ru>

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, г. Москва

Дмитровское шоссе, дом 157

Тел.: + 7 (499) 258-08-28

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

МЕТОДОЛОГИЯ

Реброва О.Ю., Горайнов С.В.

Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ. 8

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

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

Прозрачность при принятии решений о финансировании лекарств для лечения онкологических заболеваний: опыт Канады. 15

Хачатрян Г.Р., Лунева А.В.

Инновации в медицине и оценка их ценности в зарубежных странах: обзор литературы 23

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Савва Н.Н., Кумирова Э.В.

Актуальность принятия национальной стратегии паллиативной помощи детям в России 30

Омельяновский В.В.

Современные требования к формированию досье на новые лекарственные препараты: бюрократические издержки или реальная необходимость 39

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ивахненко О.И., Хачатрян Г.Р., Авксентьева М.В., Реброва О.Ю., Мюллер-Йорк А.

Клинико-экономический анализ применения йоверсола при проведении диагностических обследований с контрастным усилением 47

Спичак И.И., Ганиева Д.Н., Жуковская Е.В.

Анализ затрат на оказание специализированной онкологической помощи детям в Челябинской области 58

Хачатрян Г.Р.

Клинические исследования технологий лечения рака поджелудочной железы: аналитический обзор 64

Игнатьева В.И., Деркач Е.В., Омельяновский В.В., Авксентьева М.В.

Социально-экономическое бремя злокачественных новообразований в Российской Федерации 73

Гажева А.В., Крекнина Е.А.

Современный алгоритм оценки медицинских технологий на примере различных видов хирургических, малоинвазивных и комбинированных методов лечения больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы 81

МАСТЕР-КЛАСС

Осняя В.С.

Современные информационные технологии в обучении студентов. Часть 5. Мобильные технологии в медико-биологическом образовании 87

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Опимах И.В.

Кураре, веселящий газ, кокаин и другие. История анестезии 92

Medical Technologies assessment and choice

NEWS DIGEST 3

METHODOLOGY

Rebrova O.Yu., Goryaynov S.V.

Indirect and Mixed Treatment Comparisons, Network Meta-Analysis 8

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Djalalov S.Ch., Sabharwal M., Djalalova D.K., Hoch J.S.

Transparency in Recommendations on Financing Oncology Drugs: Canadian Experience 15

Khachatryan G.R., Luneva A.V.

Characteristics of Innovations in Medicine and Assessment of its Value: a Literature Review. 23

MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Savva N.N., Kumirova E.V.

Importance of the National Strategy for Pediatric Palliative Care in Russia. 30

Omelyanovsky V.V.

Modern Standards of Preparing Dossiers on New Pharmaceuticals: Bureaucratic Costs or a Necessity 39

ORIGINAL RESEARCH

Ivakhnenko O.I., Khachatryan G.R., Avxentyeva M.V., Rebrova O.Yu., Mueller-York A.

Pharmacoeconomic Analysis of Ioversol for Contrast-Induced X-Ray Diagnostic Procedures 47

Spichak I.I., Ganieva D.N., Zhukovskaya E.V.

Costanalysis in Children with Oncological Diseases in Chelyabinsk Region 58

Khachatryan G.R.

Analytical Report on Recent Trials Evaluating Technologies of Pancreatic Cancer Treatment 64

Ignatyeva V.I., Derkach E.V., Omelyanovsky V.V., Avxentyeva M.V.

The Social and economic Burden of Cancer in the Russian Federation 73

Gazheva A.V., Kreknina E.A.

Health Technology Assessment of Different Kinds of Surgical, Minimally Invasive and Combinatory Methods of Treatment for Localized Prostate Cancer 81

MASTER CLASS

Osnyach V.S.

Modern Information Technologies in Student Training. Part 5. Mobile Technologies in Medical and Biological Education 87

HISTORY

Opimah I.V.

Curare, Laughing Gas, Cocaine and More. The History of Anesthesia. 92

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

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

Установлено, что в США **боцепревир** может считаться **затратно-эффективным** методом лечения пациентов с **гепатитом С**, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективна. Применение боцепревира увеличивает ЧЛКЖ (англ. QALY) на 0,85–1,01 года. Кроме того, боцепревир снижает частоту декомпенсированного цирроза печени, рака печени, а также частоту трансплантации печени и смертность, связанную с заболеваниями печени, на 41–52% в сравнении с комбинацией пегинтерферона и рибавирина. Показатель приращения эффективности затрат (ICER) для боцепревира в сравнении со стандартной терапией составил 35 000\$/QALY на ранних стадиях гепатита С и 10 000\$/QALY на стадии цирроза.

Источник: ISPOR
(<http://www.ispor.org/pressrelease/Oct13/hepatitis-c-boceprevir-cost-effectiveness.asp>)

Разработана и **опубликована новая специфическая версия опросника EQ-5D для оценки качества жизни при псориазе**.

Опросник разрабатывался на основе результатов соответствующего обзора литературы, консультаций с профильными экспертами и пациентами и получил название EQ-PSO. В новую версию добавлены разделы «раздражение кожи» и «уверенность в своих силах» в дополнение к основным пяти разделам классического опросника EQ-5D. Разработка специфических версий опросника EQ-5D (для применения при конкретных болезнях) является одним из потенциальных решений проблемы валидности данного инструмента для различных групп заболеваний. Более подробная информация об исследовании, посвященном разработке опросника EQ-PSO, доступна по следующей ссылке: [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(13\)04357-X/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(13)04357-X/abstract)

Источник: ISPOR
(<http://www.ispor.org/pressrelease/Nov13/EQ-5D-psoriasis.asp>)

Опубликованы результаты пилотного исследования по использованию мультикритериального

анализа принятия решений для создания концепции «весовых атрибутов», которая далее была применена для определения ценности лекарственных средств, предназначенных для лечения редких (орфанных) заболеваний. В исследовании участвовали представители объединений пациентов, эксперты в области экономики здравоохранения и врачи. Одним из основных результатов исследования стал тот факт, что пациенты в сравнении с экспертами оценили ежедневное качество жизни как более весомый атрибут, нежели клинические эффекты лекарственного средства. В целом веса характеристик болезни и веса показателей эффективности лечения разделились примерно поровну (50/50) во всех группах опрошенных. Иными словами, и характеристики болезни, и эффективность терапии оказались одинаково важными. Подробная информация об исследовании доступна по ссылке: [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(13\)04356-8/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(13)04356-8/abstract)

Источник: ISPOR
(<http://www.ispor.org/pressrelease/Nov13/mcda-orphan-drugs-rare-disease.asp>)

Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ЗНО – злокачественное новообразование
ИМ – инфаркт миокарда
КТ – компьютерная томография
НЯ – нежелательные явления
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СД – сахарный диабет

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить
ЧЛКЖ – число лет качественной жизни
ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio
QALY – Quality Adjusted Life Year

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

Опубликован **стандарт NICE по профилактике и лечению хирургических раневых инфекций**. Разработка стандарта основывалась на рекомендациях NICE по лечению хирургических инфекций, а также других инфекционных осложнений при оказании медицинской помощи. Основные положения нового стандарта следующие:

- пациентам не следует самостоятельно удалять волосы с места хирургического вмешательства; при необходимости такая процедура должна проводиться в день хирургического вмешательства квалифицированным медицинским персоналом при помощи электрической машинки с одноразовой головкой – в противном случае увеличивается риск возникновения хирургической раневой инфекции;
- пациентам рекомендуется принять душ или ванну (самостоятельно или с посторонней помощью) в день хирургического вмешательства или за один день до него, чтобы уменьшить количество микроорганизмов в месте предполагаемой хирургической операции;
- адекватная техника ухода за раной, включая перевязки, уменьшает риск возникновения хирургической инфекции, поэтому и пациенты, и люди, ухаживающие за ними, должны в полном объеме получать необходимую информацию о том, как правильно осуществлять этот процесс;
- состояние пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, должно монито-

рироваться (в том числе после окончания госпитализации) на предмет развития инфекций; персонал, осуществляющий уход, должен обеспечивать обратную связь всем заинтересованным сторонам для улучшения клинической практики.

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

Опубликованы обновленные **рекомендации NICE по ведению больных, перенесших ИМ, с целью предотвращения повторного ИМ**. Впервые такие рекомендации были опубликованы NICE в 2007 г. В новой версии основное внимание уделено программам реабилитации пациентов. В первую очередь рекомендовано начинать программу реабилитации не позднее чем через 10 дней после выписки пациента из стационара. Не менее важно предоставить пациентам выбор площадки проведения реабилитации (домашняя, общественно-групповая, стационарная). Реабилитационные программы должны включать множество упражнений, различные виды которых назначаются всем пациентам, разделенным на группы в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и т.п. Также подчеркивается необходимость предоставления равного доступа к программам реабилитации для всех социальных и этнических групп населения.

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

В опубликованном **предварительном проекте отчета NICE** оценивались **9 тестов, выявляющих мутацию гена KRAS у пациентов с метастатическим**

колоректальным раком. Выявление наличия или отсутствия мутации гена KRAS – неотъемлемая часть лечения пациентов с этим заболеванием при применении цетуксимаба (рекомендованная NICE терапия первой линии). По итогам данной работы NICE рекомендовал 4 теста по критериям клинической и затратной эффективности: «Therascreen KRAS RGQ PCR Kit», «KRAS LightMixKit», пиросеквенирование триплетов 12, 13, 61 и масс-спектрометрию триплетов 12, 13, 61.

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

Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA)

EMA сообщает об **одобрении** использования нового препарата **долутегравир** (в комбинации с другими антиретровирусными препаратами) для **ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков** (старше 12 лет). Продемонстрирована эффективность данного препарата в исследованиях с обширной выборкой – как у пациентов со значительной предшествующей историей медикаментозной терапии ВИЧ, так и у ранее не получавших лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Летом 2013 г. долутегравир в комбинации с другими антиретровирусными препаратами был также одобрен FDA.

Источник: EMA
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001973.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMA одобрило применение **абраксана (в комбинации с гемцитабином)** в терапии пациентов

с метастатическим колоректальным раком. Установлено, что абраксан в комбинации с гемцитабином эффективен у пациентов с данным заболеванием по критерию общей выживаемости, что и послужило обоснованием такого решения, несмотря на повышение риска возникновения НЯ при применении комбинации данных препаратов. Следует отметить, что несколькими месяцами ранее FDA тоже одобрило применение абраксана в сочетании с гемцитабином при раке поджелудочной железы.

Источник: ЕМА
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001974.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Еще одним препаратом, одобренным ЕМА, стал **софосбувир** как средство лечения хронического гепатита С. Следует отметить, что софосбувир рекомендован к применению при данной патологии только в сочетании с другой медикаментозной терапией. Согласно результатам исследований комбинация софосбувира с рибавирином показала себя эффективной (по критерию отсутствия вируса в крови на 12–24-й неделях лечения) у пациентов с хроническим гепатитом С при хорошем профиле безопасности. В комбинации с рибавирином и пегилированным интерфероном софосбувир сокращает продолжительность лечения до 12 недель в сравнении со стандартной терапией (24–48 недель).

Источник: ЕМА
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001970.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Также ЕМА рекомендует использование **софосбувира** вне

протоколов клинических исследований (благотворительно-испытательное использование) у следующих групп пациентов с хроническим гепатитом С:

- пациенты, находящиеся в списке ожидания на трансплантацию печени, – для предупреждения реинфицирования трансплантата (графта) вирусом гепатита С;
- пациенты после трансплантации печени с рецидивирующим гепатитом С и прогрессирующим заболеванием печени, которые находятся в группе высокого риска возникновения декомпенсированной печеночной недостаточности или смерти, при отсутствии лечения в течение 12 месяцев.

Источник: ЕМА
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001932.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

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

Проведен обзор диагностической точности цифровой томографической реконструкции при раке молочной железы.

По его итогам выявлено, что при скрининге данная методика в сочетании с маммографией позволяет обнаружить большее число случаев рака молочной железы в сравнении с применением только маммографии. В диагностике рака молочной железы эффективность сочетания цифровой томографической реконструкции и маммографии оказалась не меньшей, чем эффективность только маммографии, однако достоверного преимущества первого метода выявить не удалось. Авторы обзора отмечают,

что исследований, в которых томографическая реконструкция оценивалась без сочетания с маммографией, обнаружено не было.

Источник: CADTH
(<http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response/publication/3967>)

Опубликованы **рекомендации** по медикаментозному лечению **рецидивирующе-реммитирующего рассеянного склероза**. У пациентов с впервые выявленным рассеянным склерозом рекомендовано применение глатирамера ацетата или интерферона бета-1b. Пациентам, не отвечающим на терапию одним из препаратов или имеющим противопоказания к одному из них, следует принимать другой. В случае отсутствия ответа на оба препарата или наличия противопоказаний к обоим препаратам рекомендовано применение диметилфумарата, финголимода или натализумаба – в зависимости от цены и безопасности. Применение каких-либо комбинаций препаратов при рецидивирующе-реммитирующем рассеянном склерозе не рекомендовано.

Следует отметить, что ни глатирамер ацетат, ни интерферон бета-1b не рекомендованы NICE при данной патологии. Финголиمود и натализумаб рекомендованы NICE лишь при активном и быстро развивающемся заболевании, соответственно.

Источник: CADTH
(<http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response/publication/3864>)

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

Установлено отсутствие **дополненной терапевтической ценности фиксированной комбинации, содержащей элвитегравир**

(элвитегравир + кобицистат + эмтрицитабин + тенофовир) у **ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечение.** Применение данного комбинированного препарата сопровождается большей частотой возникновения симптомов СПИДа, нежели при применении стандартной комбинированной терапии с эфавиренцом. Также наблюдалась более высокая частота серьезных нежелательных явлений. Различий между сравниваемыми препаратами по критерию смертности выявлено не было.

*Источник: IQWiG
(https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/elvitegravir_fixed_combination_in_hiv_lesser_benefit_for_treatment_naive_patients.3736.html)*

Не удалось подтвердить добавленную терапевтическую ценность висмодегиба при базально-клеточной карциноме. К такому решению привело отсутствие контрольной группы в клинических исследованиях, представленных производителем для экспертизы, а также тот факт, что в этих исследованиях эффективность висмодегиба оценивалась по критерию частоты возникновения объективного ответа опухоли, являющегося суррогатным (биологическим) критерием.

*Источник: IQWiG
(https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/vismodegib_in_basal_cell_carcinoma_added_benefit_not_proven.3763.html)*

Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration)

Опубликован **Кокрановский систематический обзор**, посвященный оценке эффективности и безопасности пегилированного липосомного **доксорубина**

(как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами) в сравнении с комбинацией карбоплатина и паклитаксела в **первой линии терапии эпителиального рака яичников.** Согласно результатам обзора, доксорубин в комбинации с карбоплатином целесообразно назначать женщинам, которые либо хотят избежать алопеции, либо находятся в группе высокого риска возникновения невропатии. Также выявлено, что добавление доксорубина к стандартной терапии первой линии рака яичников (карбоплатин и паклитаксел) не увеличивает выживаемость пациенток с этой патологией. Авторы отмечают необходимость проведения дальнейших исследований по данной проблеме для точного определения места доксорубина в терапии впервые выявленного рака яичников.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010482.pub2/abstract>)

Другой **Кокрановский систематический обзор** посвящен оценке применения **отрицательного давления для лечения ран и язв стопы при СД.** Согласно его итогам, терапия отрицательным давлением в сравнении с влажным ведением раны эффективнее излечивает раны после ампутации, а также обработанные язвы, причем разница в эффективности этих двух методов статистически значима. Однако к данным выводам следует относиться с осторожностью, т.к. авторами обзора был выявлен потенциальный риск систематических ошибок в РКИ, по итогам которых были получены приведенные результаты.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010318.pub2/abstract>)

По итогам **Кокрановского систематического обзора** установлено, что **пролонгированные ингаляционные β_2 -агонисты** улучшают качество жизни, а также снижают частоту обострений (в том числе, приводящих к госпитализации) при **среднетяжелой ХОБЛ**, но не влияют на смертность и частоту возникновения НЯ у пациентов с данным заболеванием в сравнении с плацебо.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010177.pub2/abstract>)

Один из новых **Кокрановских систематических обзоров** посвящен оценке **диагностической точности лапароскопии после КТ**, выполненной для оценки возможности резекции опухоли в случаях **рака поджелудочной железы и периампулярного рака.** Установлено, что применение лапароскопии после КТ, выявившей наличие резектабельного ЗНО, позволило избежать 23 лапаротомий в расчете на 100 пациентов, у которых планировалась резекция опухоли с целью излечения заболевания.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009323.pub2/abstract>)

Два **Кокрановских систематических обзора** посвящены лечению **острых приступов мигрени.** В одном из них оценивается применение **суматриптана в комбинации с напроксеном при острых приступах мигрени** у взрослых пациентов. Сочетание суматриптана с напроксеном оказалось эффективнее по критерию облегчения болевого синдрома, нежели монотерапия этими препаратами, однако отмечено, что такой эффект наблюдался лишь при раннем применении комбина-

ционной терапии, когда болевые ощущения у пациента еще не достигли своего пика. По критерию частоты возникновения НЯ существенной разницы между комбинационной терапией и монотерапией напроксеном или плацебо авторами обзора выявлено не было. В другом **обзоре** оценивалась монотерапия **напроксеном**

при острых приступах мигрени. Согласно его итогам данный препарат более эффективен, чем плацебо по критерию ЧБНЛ для достижения безболевого ответа через 2 часа, однако уступает другим анальгетическим препаратам в эффективности по этому же критерию, что не позволяет признать его эффективным ме-

тодом лечения острых приступов мигрени.

*Источник: Кокрановский
регистр систематических
обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008541.pub2/abstract>)
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009455.pub2/abstract>)*

Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ

О.Ю. Реброва¹, С.В. Горяйнов²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава РФ, Москва, Россия

² ЗАО «Байер», Москва, Россия

Рассмотрены основные методы непрямых сравнений, а также построенные на их базе методы смешанных сравнений и сетевого мета-анализа. Описаны некоторые типичные ошибки их выполнения и возникающие при этом систематические смещения. Приведены примеры. Показано, что непрямые сравнения и их варианты являются важным дополнением к существующим способам оценки сравнительной эффективности и безопасности медицинских технологий и при правильном методологическом подходе позволяют получать достоверные результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: непрямые сравнения, оценка медицинских технологий, смешанные сравнения, сетевой мета-анализ.

В настоящее время для наиболее распространенных заболеваний доступно несколько альтернативных вмешательств, и хотя прежде всего речь идет о лекарственных препаратах, в ряде случаев возникает необходимость выбора между, например, фармакотерапией и хирургическим лечением. Более того, в каждой группе лекарственных препаратов (ЛП), как правило, имеется несколько международных непатентованных наименований. Например, в одной из основных групп препаратов для лечения артериальной гипертензии – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – сейчас насчитывается более 15 действующих веществ. При проведении сравнительной оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) прежде всего возникает вопрос о соотношении их клинической эффективности и безопасности. Такой анализ актуален как для ОТЗ и последующего принятия решений на уровне органов управления здравоохранением и плательщиков, так и для подготовки клинических рекомендаций по ведению того или иного заболевания.

Общепризнанным «золотым стандартом» для оценки клинической эффективности и безопасности медицинских вмешательств, а также их сравнения друг с другом являются правильно спланированные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и выполненные на их основе систематические обзоры с мета-анализом. Именно они являются основным источником наиболее достоверных доказательств (в случае, если авторы публикации руководствовались рекомендациями CONSORT [1]), на которых основывается процесс принятия решений относительно сравнительной эффективности технологий. Тем не менее результатов имеющихся РКИ часто бывает недостаточно для получения ответа на поставленный вопрос. Это обусловлено рядом причин.

Во-первых, в подавляющем большинстве случаев РКИ лекарственных препаратов проводятся для получения разрешения на их применение в клинической практике. Этим обстоятельством определяется выбор контроля, с которым проводится сравнение, и таким контролем, как правило, выступает плацебо или стандартное лечение. Это относится, прежде всего, к РКИ, выполняемым в США, где законодательство не обязывает проводить сравнение с каким-либо альтернативным препаратом (в Европе ситуация может отличаться). Сравнение же нового препарата с его альтернативой (конкурентом) не всегда соответствует интересам производителя, поскольку может лишить его возможности заявлять о неких преимуществах своего продукта над ним. При этом именно производитель в подавляющем большинстве случаев выступает спонсором клинических испытаний препарата. Таким образом, в имеющихся РКИ для сравнения зачастую используются не те альтернативы, которые представляют интерес в процессе сравнительной оценки медицинских технологий.

Во-вторых, в РКИ, как правило, участвуют лишь две группы пациентов, т.е. проводится сравнение двух альтернатив, тогда как возможных сравнений, представляющих интерес для ОТЗ, может быть значительно больше. Нужно, однако, отметить, что провести все возможные сравнения не всегда возможно и целесообразно, поскольку РКИ – крайне дорогостоящие исследования, и они должны иметь четкое обоснование необходимости их проведения.

Перечисленные проблемы создают потребность в методике, позволяющей сравнить ЛП (или в более широком смысле – МТ) при отсутствии их прямых (англ. head-to-head) сравнительных клинических испытаний. Такая методика была недавно разработана и получила название непрямого сравнения (англ. indirect

comparison). Ранее мы уже рассматривали некоторые основные понятия не прямых сравнений [2]. Здесь же мы рассмотрим данный метод более подробно, остановившись и на распространенных ошибках его применения.

НЕПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ (НС)

Допустим, что требуется сравнить препараты А и В (рис. 1). Прямых сравнительных РКИ этих ЛП нет, однако есть два отдельных прямых (head-to-head) РКИ, в которых каждый из препаратов сравнивался с общим для них контролем в виде препарата С (прямые исследования А–С и В–С). Фактически, зная относительные эффекты препаратов А и В относительно одинакового контроля, требуется рассчитать относительный эффект препаратов А и В относительно друг друга.

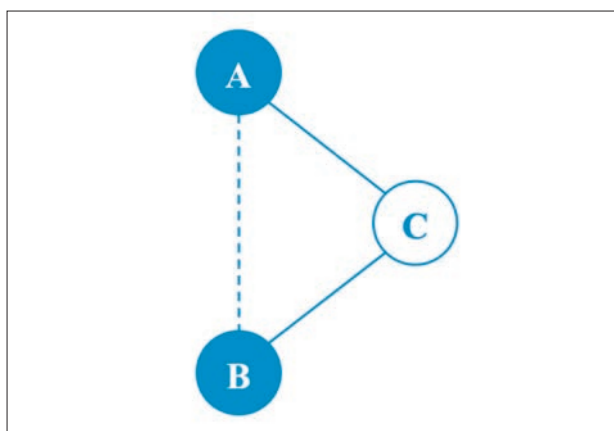


Рис. 1. Схема непрямого сравнения.

Темными кружками обозначены препараты, которые требуется сравнить, светлый кружок – общий контроль. Сплошные линии означают наличие прямых сравнительных исследований препаратов, прерывистая – не прямое сравнение.

В настоящее время не прямые сравнения, получая все более широкое распространение, выполняются различными способами, однако лишь один из них можно признать корректным. Рассмотрим эти способы.

1-й способ НС (некорректный). Сопоставление абсолютных значений точечных оценок эффектов, полученных в отдельных группах разных исследова-

ний как если бы эти значения были получены в одном исследовании. Рассмотрим пример. В табл. 1 приведены результаты РКИ двух форм пегилированного интерферона (ПегИФ) у пациентов с нелеченым хроническим гепатитом С (ХГС). Из таблицы видно, что вероятность наступления устойчивого вирусологического ответа (УВО) – основного критерия эффективности противовирусной терапии при ХГС – составила 56% в случае ПегИФ- $\alpha 2a$ и 54% в случае ПегИФ- $\alpha 2b$. Поскольку 56% арифметически больше, чем 54%, то делается вывод о том, что ПегИФ- $\alpha 2a$ лучше, чем ПегИФ- $\alpha 2b$.

Данный метод получил название *наивного, или нескорректированного, непрямого сравнения* (англ. naive/unadjusted indirect comparison) [5]. Подобное НС не позволяет получить достоверные результаты, а сделанные на его основе выводы являются ошибочными. Это объясняется следующими серьезными недостатками такого сравнения:

- Эффект вмешательства, наблюдаемый в каждой отдельно взятой группе в ходе РКИ, имеет специфическую и неспецифическую составляющие. Специфическая часть является эффектом непосредственно от вмешательства, тогда как неспецифическая может включать в себя эффект естественного течения заболевания, эффект времени, эффект Хоторна, плацебо-эффект и т.д. Именно для выделения специфической составляющей эффекта в исследованиях применяется сравнение с группой контроля. Поскольку в неконтролируемом НС используются абсолютные значения величины эффекта из групп, взятых из разных исследований, т.е. специфические составляющие эффекта не выделены, то оно не позволяет определить и специфическую составляющую различий между препаратами.
- Игнорируется влияние случайности на наблюдаемые различия, которые должны быть оценены при помощи статистических методов.

2-й способ НС (некорректный) – это арифметическое сравнение разностей величин эффекта в экспериментальных группах и соответствующих им группах контроля. В нашем примере (см. табл. 1) это сравнение

Таблица 1. Результаты сравнения ПегИФ со стандартным ИФ для лечения ХГС

		УВО +	УВО -
M.W. Fried и соавт. [3]	ПегИФ- $\alpha 2a$	254 (56%)	199
	ИФ- $\alpha 2b$	195 (44%)	249
	Разность вероятностей	56% – 44% = 12%	
	Отношение вероятностей	1,27 (95% ДИ 1,11; 1,46)	
M.P. Manns и соавт. [4]	ПегИФ- $\alpha 2b$	274 (54%)	237
	ИФ- $\alpha 2b$	235 (47%)	270
	Разность вероятностей	54% – 47% = 7%	
	Отношение вероятностей	1,15 (95% ДИ 1,02; 1,31)	

Таблица 2. Гипотетический пример результатов двух РКИ

	РКИ 1		РКИ 2	
	Препарат А	Контроль (плацебо)	Препарат В	Контроль (плацебо)
Величина эффекта (%)	46	17	61	40
Разность величин эффекта между экспериментальной и контрольной группой (%)	46 – 17 = 29		61 – 40 = 21	

12% и 7%, при этом делается вывод о том, что эффект первого препарата больше.

На первый взгляд, данный способ позволяет учесть неспецифические эффекты, наблюдаемые как в экспериментальной группе, так и в группе контроля. Однако группы контроля в двух РКИ могут быть несопоставимы, и величины эффекта в этих группах могут существенно различаться, например, из-за разной выраженности неспецифических эффектов, а это при таком способе сравнения не учитывается. В табл. 2 приведен гипотетический пример ситуации, когда группы контроля в двух РКИ имеют существенно (более чем в 2 раза) различающиеся величины эффекта (17% и 40%), что демонстрирует бессмысленность сравнения разностей вероятностей 29% и 21%. Таким образом, при данном подходе игнорируется само наличие неспецифических эффектов и разница в их величинах в двух РКИ, а кроме того, игнорируется и влияние случайности.

3-й способ НС (некорректный) – т. наз. *неформальное не прямое сравнение* (англ. informal indirect comparison). Оно заключается в арифметическом сравнении точечных оценок относительных эффектов препаратов, полученных в разных исследованиях. Например, отношения вероятностей УВО для ПегИФ-α2а и ПегИФ-α2b по сравнению со стандартным ИФ-α2b составили 1,27 и 1,18, соответственно (см. табл. 1). Поскольку $(1,27/1,18) > 1$, некоторые исследователи полагают, что ПегИФ-α2а более эффективен, чем ПегИФ-α2b. При таком способе НС также нивелируется проблема неспецифических эффектов и несколько нивелируется проблема различия групп контроля, однако по-прежнему игнорируется влияние случайности.

4-й способ НС (корректный) – т. наз. *контролируемое не прямое сравнение* (англ. adjusted indirect comparison) [6]. В этом случае вычисляется относительный эффект двух интересующих ЛП по относительным эффектам препаратов, полученным в отдельных РКИ при сравнении с контрольными вмешательствами, и учитываются вариабельности величин эффектов. Для оценки вариабельности применяются методы аналитической статистики – расчет доверительного интервала (ДИ) для величины относительно эффекта, тестирование статистической гипотезы. В нашем примере результаты контролируемого непрямого сравнения ПегИФ-α2а и ПегИФ-α2b свидетель-

ствуют об отсутствии между ними различий по вероятности наступления УВО: отношение вероятностей = 1,10 (95% ДИ 0,92; 1,33), $P = 0,28$ (z-test), что не соответствует выводам, сделанным на основе вышеописанных некорректных способов НС.

Специальные исследования показали, что контролируемое НС позволяет получить результаты, которые согласуются с результатами прямых сравнительных РКИ [7]. В частности, результаты непрямого сравнения ПегИФ согласуются с таковыми, полученными в ходе прямого сравнительного РКИ этих препаратов: отношение вероятностей УВО = 1,03 (95% ДИ 0,93; 1,15), $P = 0,57$, логит-регрессия [8]. Кроме того, в некоторых ситуациях результаты НС оказываются менее смещенными, чем результаты прямого сравнительного РКИ [9].

Важно подчеркнуть, что ни один из способов НС не позволяет нивелировать проблемы исходной несопоставимости популяций в двух исследованиях и неизбежных различий в лечении, применяемом в группах контроля.

Как и любое исследование, не прямое сравнение требует определенного методологического подхода, и его этапы в целом аналогичны таковым при проведении систематического обзора с мета-анализом. Также, по аналогии с мета-анализом, очевидно, что необходимо оценивать достоверность результатов используемых для непрямого сравнения РКИ.

Основные этапы непрямого сравнения

1. Формулирование гипотезы, включая выбор сравниваемых альтернатив, режимов их применения, популяций пациентов и основного критерия эффективности / безопасности.
2. Исчерпывающий литературный поиск РКИ и проверка возможности построить сеть доказательств для непрямого сравнения.
3. Анализ допущений для непрямого сравнения.
4. При наличии нескольких РКИ в отдельных прямых парных сравнениях – проведение мета-анализа.
5. Собственно не прямое сравнение – расчет величины относительного эффекта и применение методов аналитической статистики (расчет ДИ, уровня значимости в z-тесте).
6. Интерпретация результатов.
7. Подготовка отчета с описанием проведенного исследования.

Непрямое сравнение позволяет получать достоверные результаты только при обоснованности определенных допущений. Ключевым для непрямого сравнения является допущение *транзитивности* (англ. *transitivity*). Оно означает, что группы, имеющиеся в одних РКИ, используемых для построения сети доказательств, и отсутствующие в других, могли бы в них быть, а их отсутствие является случайным. Например, пациенты, получавшие ПегИФ-α2b в соответствующем РКИ, могли бы быть включены в исследование, в котором изучался ПегИФ-α2a, и наоборот. Таким образом, необходимо оценить потенциальную возможность того, что все группы (включая группы контроля) могли бы существовать в рамках одного РКИ, иначе говоря, они транзитивны, т.е. могут быть перенесены из одного исследования в другое. В литературе это допущение нередко обозначается как допущение *подобия* (англ. *similarity*), что не вполне точно, поскольку акцентирует внимание на сходстве отдельных характеристик групп. В действительности степень сходства изначальных характеристик групп может не иметь значения, если признаки, по которым эти группы различаются, не влияют на величину изучаемого эффекта, т.е. не являются модификаторами эффекта.

Разберем суть допущения транзитивности более подробно.

В первую очередь, транзитивность касается характеристик используемого общего контроля. Он должен быть идентичным во всех исследованиях, участвующих в построении сети доказательств (рис. 3). Это, в первую очередь, означает, что эффект от применения контроля (препарата сравнения) должен быть одинаковым (допускается лишь случайная вариабельность). При этом недостаточно ограничиваться лишь идентичностью наименований назначаемых контрольных препаратов, следует оценивать режимы применения общего контроля (доза, кратность введения и т.д.) и их возможное влияние на производимый эффект. В использованном примере сравнения ПегИФ в качестве общего контроля выступал стандартный ИФ-α2b, который в обоих исследованиях назначался в дозе 3 млн Ед п/к в течение 48 нед. Ранее было показано, что лечение этим препаратом длительностью 48 нед. превосходит по эффективности лечение длительностью 24 нед. Если бы в использованных РКИ длительность применения ИФ-α2b различалась и составляла 24 и 48 нед., то допущение транзитивности не было бы соблюдено, поскольку размер эффекта от применения ИФ-α2b систематически бы различался между исследованиями; следовательно, результаты непрямого сравнения тоже содержали бы систематическую ошибку. Если в этом случае требование транзитивности было бы заменено на требование подобия, то данная проблема могла оказаться проигнорированной, поскольку формально в обоих случаях общим контролем выступал ИФ-α2b в одинаковых дозах.

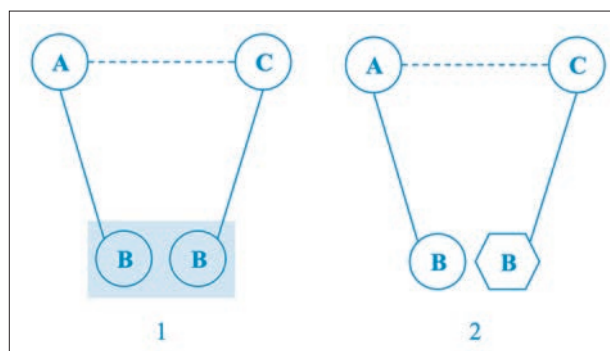


Рис. 3. Допущение транзитивности.

1 – транзитивность имеет место; 2 – транзитивность отсутствует.

Подобный подход должен сохраняться даже в том случае, если в качестве общего контроля выступает плацебо. Например, формально можно провести не прямое сравнение фторированной зубной пасты и ополаскивателя для полости рта с добавлением фтора для профилактики кариеса, используя результаты исследований, в которых эти воздействия сравнивались с плацебо. Однако использовать его в качестве общего контроля нельзя, поскольку плацебо в первом случае – это чистка зубов обычной пастой, а во втором – полоскание рта обычным раствором. Во время чистки зубов имеется эффект механического воздействия, отсутствующий в случае ополаскивателя и непосредственно влияющий на эффективность профилактики кариеса [10]. Это также актуально для тех областей клинической медицины, где велик плацебо-эффект, например в психиатрии. Величину плацебо-эффекта может определять и путь введения препарата, так что в случае использования неодинаковых путей введения допущение транзитивности не соблюдается.

Второй ключевой аспект допущения транзитивности связан с различиями исходных характеристик выборки пациентов, участвовавших в РКИ. С этим сопряжены основные трудности при проведении непрямого сравнения. Очевидно, что популяции пациентов в используемых исследованиях должны быть идентичными. Другими словами, сравниваемые методы лечения должны иметь одинаковые показания. В нашем примере это пациенты с ХГС, которые не получали предшествующего лечения по поводу изучаемого заболевания. Было бы некорректно проводить не прямое сравнение, если бы, например, в исследовании ПегИФ-α2a участвовали прежде нелеченные пациенты, а в ПегИФ-α2b – резистентные к предшествующей терапии. В этом случае возникла бы систематическая ошибка отбора, поскольку вероятность успешной терапии у них изначально разная. Возможна ситуация, когда в действительности показания к применению сравниваемых методов лечения различаются. Предположим, что ПегИФ-α2a был бы

разрешен к применению только у нелеченных ранее пациентов с ХГС, тогда как ПегИФ- α 2b – и у нелеченных ранее, и у резистентных к предыдущей терапии пациентов. Подобная проблема может быть преодолена, если есть возможность обосновать, что сравнение всё же допустимо: например, имеются доказательства, что ПегИФ- α 2a может быть эффективен и у резистентных пациентов с ХГС. По своей сути это аналогично принципу эквивалентности¹, определяющему возможность проведения РКИ.

Однако даже если исследования проведены в одной и той же популяции, вполне вероятно, что исходные характеристики групп всё же будут различаться. Допущение транзитивности подразумевает, что все известные или потенциальные модификаторы эффекта имеют одинаковое распределение в группах сравнения и при этом оказывают одинаковое влияние на величину эффекта. Например, вероятность успешной терапии ХГС связана с исходным уровнем вирусной нагрузки и генотипом вируса, вызвавшего заболевание: высокий уровень вирусной нагрузки связан с худшим прогнозом, также как и генотип вируса 1 в сравнении с генотипами 2 и 3. Если эти факторы оказывают одинаковое влияние на результаты, полученные в исследованиях ПегИФ- α 2a и ПегИФ- α 2b, то допущение транзитивности соблюдается. Если же, допустим, в случае ПегИФ- α 2a эффективность лечения была связана с генотипом вируса, а в исследовании ПегИФ- α 2b – нет, то в этом случае допущение транзитивности не соблюдается, даже если разные генотипы вируса будут иметь идентичное исходное частотное распределение в группах. Очевидно, что для подобной оценки транзитивности необходимо иметь результаты анализа влияния модификаторов эффекта. К сожалению, далеко не всегда эти сведения приводятся в публикациях результатов исследований. Вдобавок нужно также иметь представление о возможных модификаторах эффекта, что требует участия специалиста в конкретной области клинической медицины. Все это делает проверку допущения транзитивности довольно сложной. Проблема может быть еще серьезнее, если исследования были проведены с большим разрывом во времени (например, новый и старый препараты), поскольку многие факторы с течением времени меняются (историческое смещение).

Из-за необходимости соблюдения транзитивности фактически единственным типом исследований, которые можно использовать для проведения не прямых сравнений, являются РКИ. В когортных исследова-

ниях или исследованиях «случай-контроль» (здесь речь идет только о применении их с целью сравнения методов лечения) всегда имеется систематическая ошибка отбора. Избежать ее можно только в РКИ, поэтому не прямое сравнение с использованием других типов исследований некорректно, так как допущение транзитивности в них никогда не бывает соблюдено.

СМЕШАННОЕ СРАВНЕНИЕ

В ряде случаев имеются результаты как прямого сравнения, выполненного в рамках одного РКИ, так и основания для проведения не прямого сравнения по результатам разных РКИ (рис. 3). В этой ситуации рекомендуется использовать все имеющиеся доказательства и провести сначала не прямое сравнение, а затем т. наз. *смешанное сравнение* (англ. mixed comparison). Оно представляет собой мета-анализ с использованием модели фиксированного эффекта. Объединение результатов не прямого и прямого сравнений ПегИФ- α 2a и ПегИФ- α 2b подтверждает результаты каждого из них в отдельности: отношение вероятностей УВО составляет 1,05 (95% ДИ 0,96; 1,15), $P = 0,30$, z -test (рис. 4). Смешанное сравнение дает те же преимущества, что и стандартный мета-анализ, т.е. увеличивает статистическую мощность исследования, делая оценку более точной, и в ряде случаев повышает обобщаемость результатов.

Аналогично не прямому сравнению и мета-анализу, смешанное сравнение тоже базируется на определенном допущении, которое в этом случае носит название *допущения согласованности* (англ. consistency). Данный термин применяют только в отношении смешанного сравнения. Согласованность означает, что и прямое, и не прямое сравнения измеряют один и тот же эффект, а, следовательно, их результаты

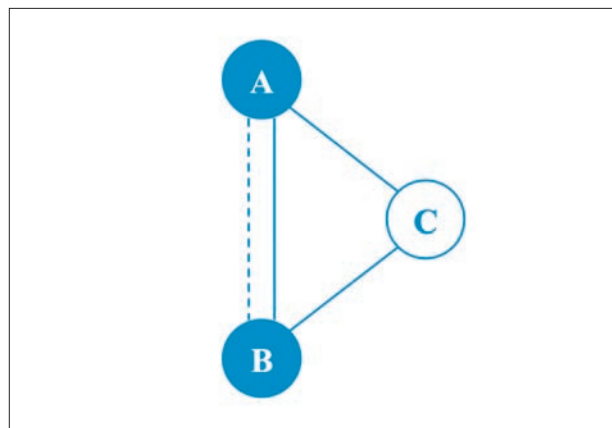


Рис. 3. Схема смешанного сравнения.

Темными кружками обозначены препараты, которые требуется сравнить, светлый кружок – общий контроль. Сплошные линии обозначают прямые сравнительные исследования препаратов, прерывистая – не прямое сравнение.

¹ Эквивалентность (англ. equipoise) – состояние неопределенности в отношении баланса пользы и вреда от двух и более вмешательств, и соответственно, невозможность выбора. Э. – показание к проведению РКИ [Эпидемиологический словарь. Под ред. Дж. М. Ласта, М., «Открытый институт здоровья», 2009, с. 249].

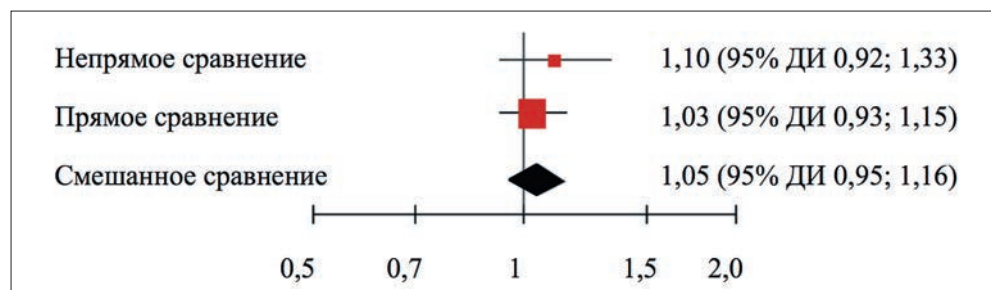


Рис. 4. Смешанное сравнение PegIF-α2a и PegIF-α2b. Отношение вероятностей наступления устойчивого вирусологического ответа.

должны согласовываться друг с другом. По своей сути это допущение есть не что иное, как транзитивность во всей замкнутой сети доказательств, т.е. когда в нее добавлено прямое сравнительное РКИ (см. рис. 3). В отличие от транзитивности это допущение можно проверить, измерив и оценив согласованность статистически – с помощью *фактора несогласованности* (англ. inconsistency factor, IF). Нулевая гипотеза предполагает, что согласованность присутствует. Если имеется статистически значимая несогласованность, то проводить смешанное сравнение нельзя. В используемом примере сравнения PegIF-α2a и PegIF-α2b статистически значимой несогласованности между результатами непрямого и прямого сравнений не выявлено: IF = 1,08 (95% ДИ 0,88; 1,33), P = 0,87, z-test.

Расхождения результатов прямого и непрямого сравнений может иметь несколько причин. Во-первых, в одном из исследований (в том числе в РКИ) может иметься систематическая ошибка. Во-вторых, одно из сравнений может обладать недостаточной статистической мощностью, что, как упоминалось выше, частично может быть решено за счет проведения мета-анализа. В-третьих, возможно, что оба результата являются достоверными, например, в случае, если прямое и не прямое сравнения были выполнены в разных популяциях. В таких случаях расхождение оценок эффекта свидетельствует о гетерогенности эффекта у разных пациентов.

СЕТЕВОЙ МЕТА-АНАЛИЗ

Дальнейшим развитием метода непрямого сравнения является *сетевой мета-анализ* (англ. network meta-analysis) [11]. В ряде случаев он позволяет в выстроенной сети доказательств выполнить одно и то же не прямое сравнение несколькими путями (рис. 5). Например, на рис. 5 не прямое сравнение препаратов А и В может быть выполнено как: $d_{AB} = d_{AC} - d_{BC}$, а также как: $d_{AB} = d_{AC} - d_{CE} - d_{BE}$, $d_{AB} = d_{AD} - d_{DE} - d_{BE}$ или $d_{AB} = d_{AD} - d_{DE} - d_{CE} - d_{BC}$, где d_{ij} – разница эффекта для препаратов i и j. Сетевой мета-анализ возможен в том случае, если сеть доказательств включает более двух сравнений. Полученные разными способами не прямые сравнения одной и той же пары препаратов также можно объединить для получения одной более точной оценки.

Сетевой мета-анализ по сути аналогичен стандартному мета-анализу. Существующие методы позволяют оценить, насколько результаты не прямых сравнений внутри одной сети согласуются друг с другом – это явление названо *когерентностью* (англ. coherence). Если в сети есть выраженная некогерентность, то объединять несколько не прямых сравнений в единую оценку будет неправильным. Имеет смысл попытаться объяснить причины расхождений, разбив сравнения на отдельные подгруппы. Сетевой мета-анализ базируется на методе контролируемого непрямого сравнения, в частности не прямой эффект вычисляется тем же способом и предполагает те же допущения. То же самое относится и к смешанному сравнению, если оно возможно в имеющейся сети доказательств. Основная трудность сетевого МА состоит в способах оценки некогерентности и несогласованности в построенной сети доказательств. Для этого используются более сложные статистические методы, в том числе моделирование.

В настоящее время имеется уже довольно много публикаций о выполненных не прямых сравнениях, смешанных сравнениях и сетевом мета-анализе, но не все они имеют высокое методологическое качество. В связи с этим Международное общество фармако-

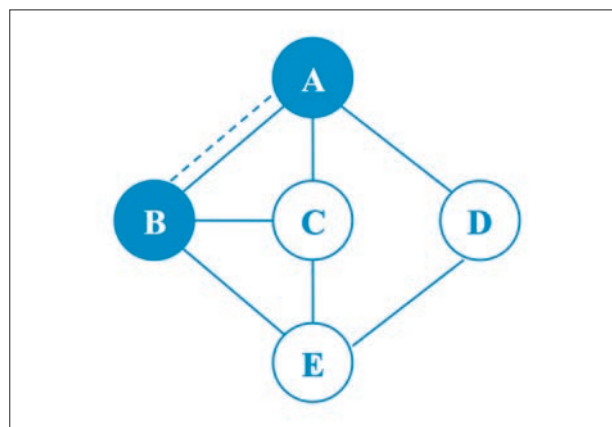


Рис. 5. Схема сетевого мета-анализа.

Темными кружками обозначены препараты, которые требуется сравнить, светлые кружки – общий контроль. Сплошные линии обозначают прямые сравнительные исследования препаратов, прерывистая – не прямое сравнение.

экономики и оценки исходов (ISPOR) опубликовало документы по выполнению НС и использованию их результатов в ОТЗ [12–13], а также заканчивает разработку инструмента для анализа методологического качества таких исследований с целью оценки достоверности получаемых результатов.

Итак, не прямые сравнения не являются РКИ и в иерархии доказательств находятся ниже РКИ. Кокрановское сотрудничество рекомендует приравнивать результаты НС к результатам обсервационных исследований. Однако не прямые сравнения являются существенным дополнением к существующим способам оценки сравнительной эффективности и безопасности медицинских технологий и при правильном методологическом подходе позволяют получать достоверные результаты. Непрямое сравнение может применяться не только в сфере клинико-экономического анализа, но и в клинической медицине, будучи полезным, в частности, для генерации гипотез, которые затем могут проверяться в ходе клинических испытаний. Кроме того, не прямое сравнение может использоваться для проверки устойчивости результатов РКИ и мета-анализов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moher D., Schulz K.F., Altman D.; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001 Apr 18; 285(15): 1987–1991.
2. Горяйнов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; №3; 9–12.
3. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26; 347(13): 975–982.
4. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22; 358(9286): 958–965.
5. Glenny A.M., Altman D.G., Song F., et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol. Assess.* 2005 Jul; 9(26): iii–iv.

6. Bucher H.C., Guyatt G.H., 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.
7. Song F., Altman D.G., Glenny A.M., et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
8. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6; 361(6): 580–593.
9. Song F., Harvey I., Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol*. 2008 May; 61(5): 455–463.
10. Salanti G., Marinho V., Higgins J.P. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009 Aug; 62(8): 857–864.
11. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002 Aug 30; 21(16): 2313–2324.
12. Jansen J.P., Fleurence R., Devine B., et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value in Health*. 14 (2011): 417–428.
13. Hoaglin D.C., Hawkins N., Jansen J.P., et al. Conducting indirect treatment comparison and network meta-analysis studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value in Health*. 14 (2011): 429–437.

Сведения об авторах:

Реброва Ольга Юрьевна

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

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: +7 (495) 434-5478

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Горяйнов Сергей Вадимович

специалист по фармакоэкономике, ЗАО «Байер»

Адрес для переписки:

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

Телефон: +7 (495) 231-1200

E-mail: sergey.goryaynov@bayer.com

METHODOLOGY

Indirect and Mixed Treatment Comparisons, Network Meta-Analysis

O.Yu. Rebrova, S.V. Goryaynov

Basic concepts of indirect comparisons, as well as mixed treatment comparisons and network meta-analysis, are presented. Some common errors and arising systematic bias are described. It is shown that indirect comparisons and their variations are an important contribution to existing methods for evaluating the comparative efficacy and safety of medical technologies, and their correct methodological use allows to obtain reliable results.

KEYWORDS: indirect treatment comparison, health technology assessment, mixed treatment comparisons, network meta-analysis.

Прозрачность при принятии решений о финансировании лекарств для лечения онкологических заболеваний: опыт Канады

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

Онкологический комитет провинции Онтарио, Канадское агентство по оценке онкологических лекарств, Торонто, Канада

Прозрачность в здравоохранении ведет к более обоснованному и правильному принятию решений. В статье показана роль прозрачности при принятии решений канадским агентством по оценке онкологических лекарств. Приведен практический пример оценки кризотиниба, предназначенного для лечения больных немелкоклеточным раком легких с мутацией ALK. В статье обсуждается деятельность комиссии по экспертной оценке, групп по разработке клинических и экономических рекомендаций и декларация конфликта интересов. Отмечается необходимость большей доступности к документам всех заинтересованных лиц в здравоохранении. В заключение отмечается возможность воспроизводства опыта Канады по прозрачному принятию решений в здравоохранении других стран, включая Россию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прозрачность, принятие решений, pCODR, онкология, процесс оценки лекарств.

Аргументы и факты, на основании которых принимаются политические и управленческие решения, очень часто держатся в секрете от общества, хотя последующее финансирование этих решений осуществляется из кармана налогоплательщиков. В здравоохранении врачи и пациенты имеют право на прозрачность всего процесса принятия решений, включающего оценку технологий (в т.ч. лекарств), рекомендации по их применению и финансированию. В данной статье показан уникальный опыт Канадского агентства по оценке лекарств для лечения онкологических заболеваний pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) в достижении прозрачности принимаемых решений.

1. ПРОЗРАЧНОСТЬ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Что такое прозрачность?

Прозрачность в социальном контексте представляет собой открытость для внешнего наблюдателя, ответственность за принимаемые решения и коммуникативность [1]. Прозрачность обязывает лиц, принимающих решения (ЛПР), уведомлять о намечаемых действиях, обеспечивать доступ к информации и публикации материала, на котором базируются принимаемые решения, принимать обоснованные решения и давать возможность их отзыва [2]. Представленная ЛПРа информация должна быть доступной, адекватной и точной. Выставление для публичного обсуждения огромного массива ненужной информации вредит принципам прозрачности принимаемых решений. Детальная информация необходима для анализа, оценки и при необходимости участия общественности в принятии важного решения.

Подотчетность ЛПРов является важным условием прозрачности принимаемых решений. Подотчетность предполагает ответственность за принимаемые действия и решения. При необходимости ЛПРы могут быть освобождены от занимаемой должности и привлечены к ответственности, если обязанности и обещания не выполняются. Другими словами, подотчетность – это институциональные отношения между различными участниками процесса принятия и реализации решения, часть которых берут на себя выполнение определенных обязанностей, а другая часть спрашивает с них по этим обязательствам.

Прозрачность при принятии решений о применении и финансировании лекарственных препаратов

Прозрачность при принятии решений о применении и финансировании лекарственных препаратов играет важную роль по следующим причинам. Во-первых, наличие открытой и детальной информации о пользе и побочных эффектах лекарств позволяет пациентам принимать самостоятельные решения об их употреблении. Во-вторых, прозрачность при принятии решений о компенсации затрат на лекарства позволяет избежать вопросов и критики со стороны широких слоев населения о том, как и почему было принято именно такое решение. И наконец, в-третьих, прозрачность и открытость стимулирует и направляет весь процесс в сторону принятия правильного решения.

Прозрачность в фармакологии должна начинаться на ранних этапах тестирования лекарства на человеке. Данные о результатах подобных исследований должны быть опубликованы на сайтах фармацевтических

компаний, производящих препараты. В медицинской периодике существует тенденция к публикации только положительных результатов исследований о высокой эффективности лекарства, что вводит в заблуждение врачей, пациентов и ЛППров. Чтобы избежать этого, необходимо вводить повсеместную регистрацию клинических исследований, обязывающую протоколировать и положительные, и отрицательные результаты исследований [3].

Для того чтобы выйти на фармацевтический рынок страны, производители должны доказать клиническую эффективность и безопасность (отсутствие серьезных побочных эффектов) лекарства. Со временем у министерства здравоохранения или иного уполномоченного контролирующего органа накапливается огромная база данных о клинической результативности лекарств, находящихся на рынке страны. Открытый доступ к этим данным позволит проводить независимый анализ эффективности препаратов и избежать потенциально-го вреда здоровью от «небезопасных» лекарств.

Ценообразование на лекарства является наименее прозрачным процессом. В Канаде цены на бренди-рованные лекарственные препараты формируются на основе медианы цен на эти лекарства в семи других, одинаковых по уровню экономического развития стра-нах. Однако непрозрачные сделки между компаниями и плательщиками в этих странах приводят к тому, что канадцы в конечном итоге платят завышенную стои-мость лекарства. Другим примером могут служить це-ны на воспроизведенные лекарства (дженерики). Из-за непрозрачности ценообразования и различных выплат производителям цены на дженерики в Канаде в сред-нем на 70% выше, чем в остальных странах [4].

Финансирование лекарств для лечения онкологических заболеваний в Канаде

Децентрализация здравоохранения Канады приве-ла к тому, что финансирование лекарств для лечения онкологических заболеваний на региональном уровне

осуществляется различными организациями (табл. 1). Онкологические агентства провинций (Provincial Cancer Agencies), созданные в восьми из десяти про-винций, являются самостоятельными организациями, либо отдельными подразделениями в составе мини-стерств здравоохранения. Агентства отвечают за вне-дрение передовых методов в борьбе с раком, включая профилактику, скрининг, диагностику, лечение, реа-билитацию и паллиативную помощь. Провинции раз-личаются в плане финансирования онкологических препаратов, уровня проводимых фундаментальных, клинических и эпидемиологических исследований. Во многих провинциях приняты нормативные акты, определяющие ответственность за выполняемые ме-роприятия по борьбе с раком.

Программы лекарственного обеспечения (лекар-ственные планы) провинций Канады (Provincial Drug Plans) управляются министерством здравоохранения и отвечают за составление и финансирование переч-ня лекарств (формуляров). Лекарственные планы в различных провинциях значительно отличаются друг от друга по включаемым в формуляр препаратам, об-щими являются только 50–60% от всех используемых лекарств, хотя среди ключевых, наиболее важных ле-карств совпадает до 90% наименований. Лекарствен-ные планы содержат перечень критериев для включе-ния препаратов в формуляр с учетом клинических и экономических выгод от внедрения лекарств и условия контрактов (включая цены) с производителями. Одним из недостатков лекарственных планов является наме-тившаяся тенденция добавлять новые лекарства в фор-муляр без переоценки препаратов, которые были вклю-чены в перечень ранее. Больницы покрывают расходы на лекарства для лечения онкологических заболеваний при госпитализации больных или при внутривенном введении препаратов в амбулаторных условиях. В Ка-наде есть как крупные клиники, имеющие онкологи-ческие отделения, так и центры, специализирующиеся только на лечении онкологических заболеваний.

Таблица 1. Источники финансирования лекарств для лечения онкологических заболеваний в Канаде

Провинция	Больницы	Онкологические агентства	Программы лекарственного обеспечения (лекарственные планы) провинций
Британская Колумбия	–	X	–
Альберта	–	X	–
Саскачеван	–	X	–
Манитоба	–	X	X
Онтарио	X	X	X
Нью-Брансвик	X	–	X
Остров принца Эдуарда	X	–	X
Новая Шотландия	X	–	X
Ньюфаундленд	X	–	X

Источник: 2013 pan-Canadian Oncology Drug Review [6].

2. ПРОЗРАЧНОСТЬ ПРИ ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ ПО ФИНАНСИРОВАНИЮ ЛЕКАРСТВ В КАНАДЕ

Канадское агентство по оценке лекарств для лечения онкологических заболеваний

Канадское агентство по оценке лекарств для лечения онкологических заболеваний (pan-Canadian Oncology Drug review, pCODR) было создано в 2010 г. для оценки соответствующих лекарственных препаратов и разработки рекомендаций для принятия решений по их финансированию в регионах Канады. Партнерами pCODR являются министерства здравоохранения провинций и территорий, Канадское общество по борьбе с раком (Canadian Partnership Against Cancer, CPAC) и Канадское агентство по использованию лекарств и технологий в здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH).

Имелись следующие предпосылки создания pCODR [5].

Во-первых, в Канаде решения по финансированию лекарств принимаются на уровне провинций и территорий, расходы которых на борьбу с раком в последние годы возросли в несколько раз. Создание единого органа позволило избежать дублирования и принятия противоречивых решений по финансированию лекарств в онкологии.

Во-вторых, нарастание числа онкологических заболеваний, увеличение количества лекарств и рост цен на них, разочарование пациентов из-за незначительной клинической эффективности препаратов в онкологии привели к тому, что борьба с раком из общественной плоскости перешла в политическую. Решения, принимаемые по финансированию лекарств для лечения злокачественных опухолей, вызывают большой резонанс в обществе.

В-третьих, рак – тяжелое хроническое заболевание с предсказуемым исходом. Разнообразие онкологических заболеваний, поражающих различные органы, требует участия онкологов различной специализации. Отдаленные провинции и территории могут не иметь высококвалифицированных специалистов для клинической оценки по всем видам онкологических заболеваний, что в свою очередь делает невозможным обеспечение качественной информации при принятии решений по финансированию лекарств. Лучшие онкологи Канады, собранные в рамках Комитета по экспертной оценке (КЭО) (Expert Review Committee) pCODR, позволяют проводить высококачественную экспертизу, соответствующую требованиям ЛПР.

Организационная структура pCODR представлена на рис. 1. Главным структурным элементом pCODR является Наблюдательный Совет, определяющий стратегию развития и управления организации. Наблюдательный Совет подотчетен съезду заместителей министров здравоохранения провинций и территорий и служит для гарантированного выполнения принятых обязательств

по разработке рекомендаций и информирования ЛПР при принятии решений по финансированию лекарств.

Основная задача КЭО – оценка клинических доказательств и затратной эффективности лекарств при лечении онкологических заболеваний для последующей разработки рекомендаций. Все члены Комитета обладают опытом и пониманием проблем, связанных с диагностикой и лечением злокачественных новообразований. Наряду с профессиональными онкологами, фармакологами и экономистами в состав комитета входят пациенты, обладающие правом голоса. Консультативная группа представителей провинции (Provincial Advisory Group) консультирует Наблюдательный Совет pCODR по текущим вопросам, а также по вопросам, связанным со стратегией и управлением в регионах. Основной задачей Консультативной группы является выражение интересов провинций и территорий в процессе оценки лекарств. Вопросы, выдвигаемые Консультативной группой, затрагивают проблемы внедрения рекомендованных препаратов, обмен информацией между регионами и определение трендов в разработке и использовании лекарств. Клиническая часть рекомендаций pCODR основывается на результатах медицинской экспертизы, выполненной группой по разработке клинических рекомендаций (Clinical Guidance Panels), гарантирующей проведение оценки на основе последних достижений медицинской науки и практики. pCODR объединяет 11 групп по видам злокачественных образований:

- 1) рак молочной железы,
- 2) рак эндокринных желез,
- 3) рак органов пищеварения,
- 4) рак головы и шеи,
- 5) рак половых и мочевыделительных органов,
- 6) рак легких,
- 7) рак нервной системы,
- 8) меланома,
- 9) лейкоз
- 10) лимфомы и миеломная болезнь,
- 11) саркома.

Для оценки каждого лекарства соответствующая онкологическая группа готовит и представляет в КЭО клинические рекомендации. Кроме разработки рекомендаций по запросу извне группы могут готовить обзоры по существующей клинической практике лечения заболеваний, новым методам лечения, таргетной (персонализированной) медицине и др. Оценка экономического обоснования представленного в pCODR материала осуществляется группой по разработке экономических рекомендаций (Economic Guidance Panels). Вклад группы не ограничивается рекомендациями и может включать качественную и количественную оценку представленных экономических доказательств, предложений по повышению экономической эффективности применению препаратов.



Рис. 1. Организационная структура pCODR.

Источник: 2013 pan-Canadian Oncology Drug Review [6].

Процесс оценки онкологических лекарств

В процессе оценки pCODR рассматривает доказательства как клинической, так и экономической эффективности лекарств. В процессе оценки pCODR учитывает мнение онкологов, фармацевтических предприятий и групп, защищающих интересы пациентов. Промежуток времени от планирования подачи материалов до разработки окончательных рекомендаций составляет от 5 до 8 месяцев. Процесс подачи заявки схематично показан на рис. 2. Для ускорения процесса оценки pCODR разрешает подавать документы до рыночной авторизации продукта, которую необходимо получить у департамента здравоохранения Канады. Разрешение на обращение на рынке (note of compliance) выдается после рассмотрения сведений об эффективности и безопасности (отсутствии серьезных побочных эффектов) применения лекарств по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Заявка для оценки лекарства может быть подана как производителями лекарства, так и онкологами. В период подготовки документов сотрудники pCODR проводят инструктаж заявителей о предстоящем про-

цессе, подбирают экспертов для клинической и экономической группы, информируют наблюдательный совет и экспертный комитет о поступающей заявке. При подаче документов в pCODR проводится ревизия всех документов заявки согласно установленному перечню. При наличии всех необходимых документов начинается сам процесс оценки. Группа защиты интересов пациентов (ГЗИП) информируется о поступающей заявке заранее, чтобы ее члены могли подготовить соответствующие материалы, которые будут рассматриваться при оценке и разработке рекомендаций. Перечень всей необходимой информации, включая вопросники для пациентов, имеется на веб-сайте pCODR.

Следующим этапом является проведение клинической и экономической оценки. Как было отмечено выше, группы по проведению клинической оценки формируются в зависимости от вида злокачественной опухоли, для лечения которой предназначено рассматриваемое лекарство, на предварительном этапе подачи заявки. Экономическая оценка заявки осуществляется с учетом результатов клинической оценки и информации, подготовленной ГЗИП. В ходе проведения оценки

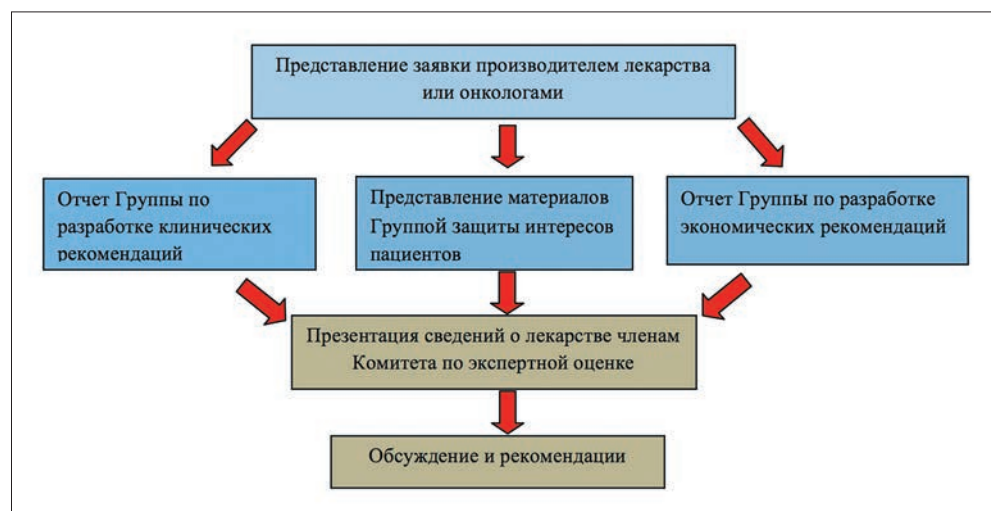


Рис. 2. Процесс подачи заявки pCODR.

Источник: 2013 pan-Canadian Oncology Drug Review [6].

проводится официальная встреча между заявителями и представителями pCODR. При возникновении вопросов по экономической и клинической оценке заявки рецензенты могут обращаться к заявителю до и после официальной встречи. Ответы на вопросы могут быть включены в окончательный отчет группы. Отчеты групп клинической и экономической оценки вместе с другими материалами представляются в Комитет по экспертной оценке (КЭО) для обсуждения и разработки предварительных рекомендаций. Предварительные рекомендации, отчеты о результатах экономической и клинической оценки публикуются на веб-сайте pCODR. Ознакомившись с предварительными рекомендациями, заявитель (производитель лекарства или инициативная группа онкологов), ГЗИП и группа консультантов от провинций и территорий (ГКПТ) представляют свои заключения для дальнейшей публикации на веб-сайте pCODRa. Заключения изучаются председателем и тремя членами КЭО на предмет возможного конвертирования предварительных рекомендаций в окончательные без привлечения всех членов комитета. Такой подход позволяет сэкономить время и сократить продолжительность процесса оценки. Если предварительные рекомендации невозможно перевести в окончательные, документы обсуждаются на заседании КЭО. Затем окончательные рекомендации публикуются на веб-сайте pCODRa.

Прозрачность процесса оценки в pCODR

Прозрачность процесса оценки в pCODR включает в себя следующие элементы:

- открытая публикация на веб-сайте pCODR всех материалов, включая отчеты клинической и экономической группы, заключения всех заинтересованных сторон и рекомендации;
- публикуемые материалы должны четко и ясно излагать, на основании каких фактов было принято соответствующее решение;
- публикация графика выполнения этапов оценки с указанием точного периода работ;
- открытая декларация «конфликта интересов» для всех участников процесса оценки.

Декларация конфликта интересов является важным этическим условием участия в процессе оценки препаратов в pCODR. Конфликт интересов – это ситуация, когда личная заинтересованность ответственного лица (в данном случае экспертов pCODR) может повлиять на объективное исполнение обязанностей. В связи с этим pCODR разработало Руководство по разрешению и освещению конфликта интересов. Руководство обязывает, чтобы участники процесса pCODR заполнили специальную форму разглашения конфликта интересов, где необходимо задекларировать, в каком объеме за последние два года были полу-

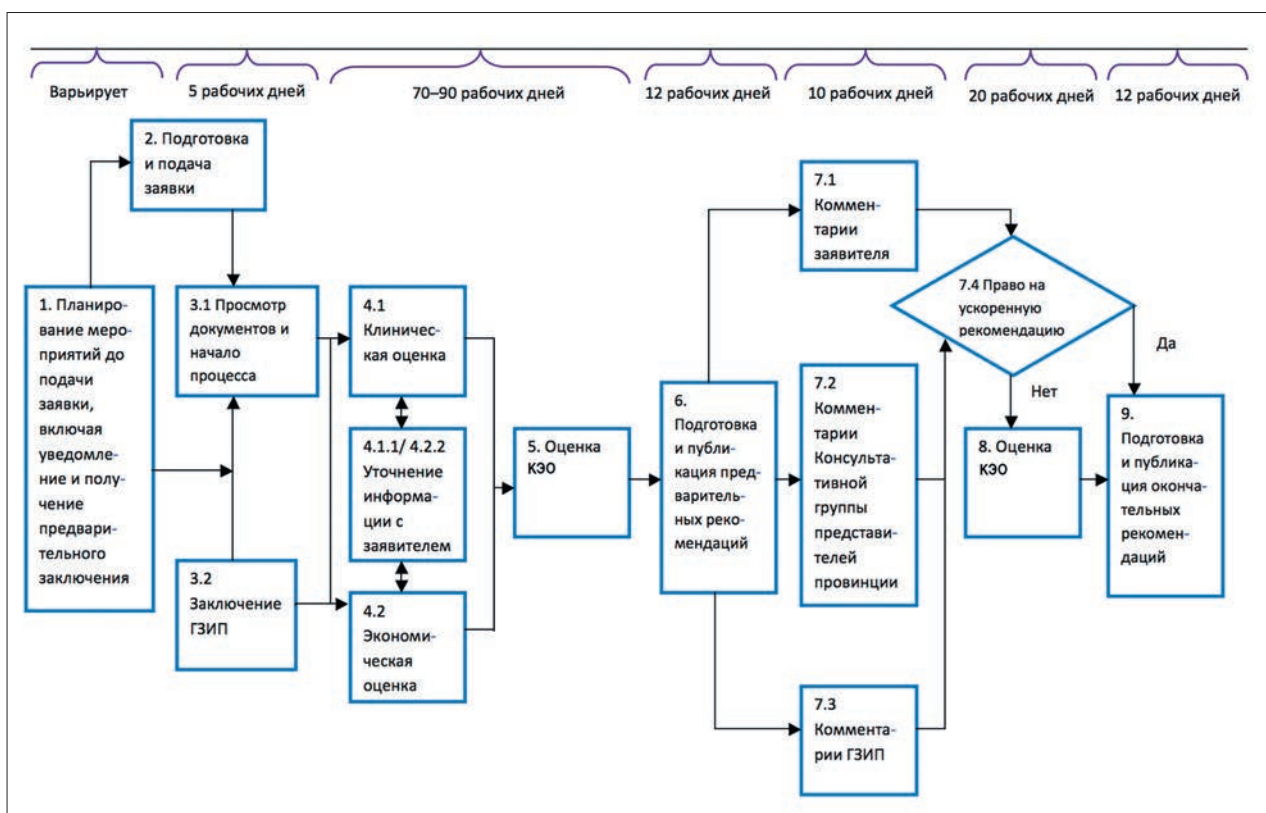


Рис. 3. Процесс оценки pCODR.

Примечание. КЭО – Комитет по экспертной оценке. ГЗИП – Группа защиты интересов пациентов.
Источник: 2013 pan-Canadian Oncology Drug Review [6].

чены гонорары, гранты или другие виды финансовой поддержки, включая премии или заработную плату от производителя оцениваемого лекарства. Заинтересованные лица обычно исключаются из процесса оценки препарата. Каждый участник процесса, включая членов ГЗИП, должен заполнить и расписаться в анкете «конфликта интересов».

Другим элементом прозрачности следует считать доступ к системе, отслеживающей состояние заявки в pCODR. (рис. 3). В верхней части рисунка показана продолжительность каждого этапа процесса, в целом занимающего 100–150 дней. Заявитель точно знает, на каком этапе находится заявка, и в случае задержки может обратиться за объяснениями в pCODR.

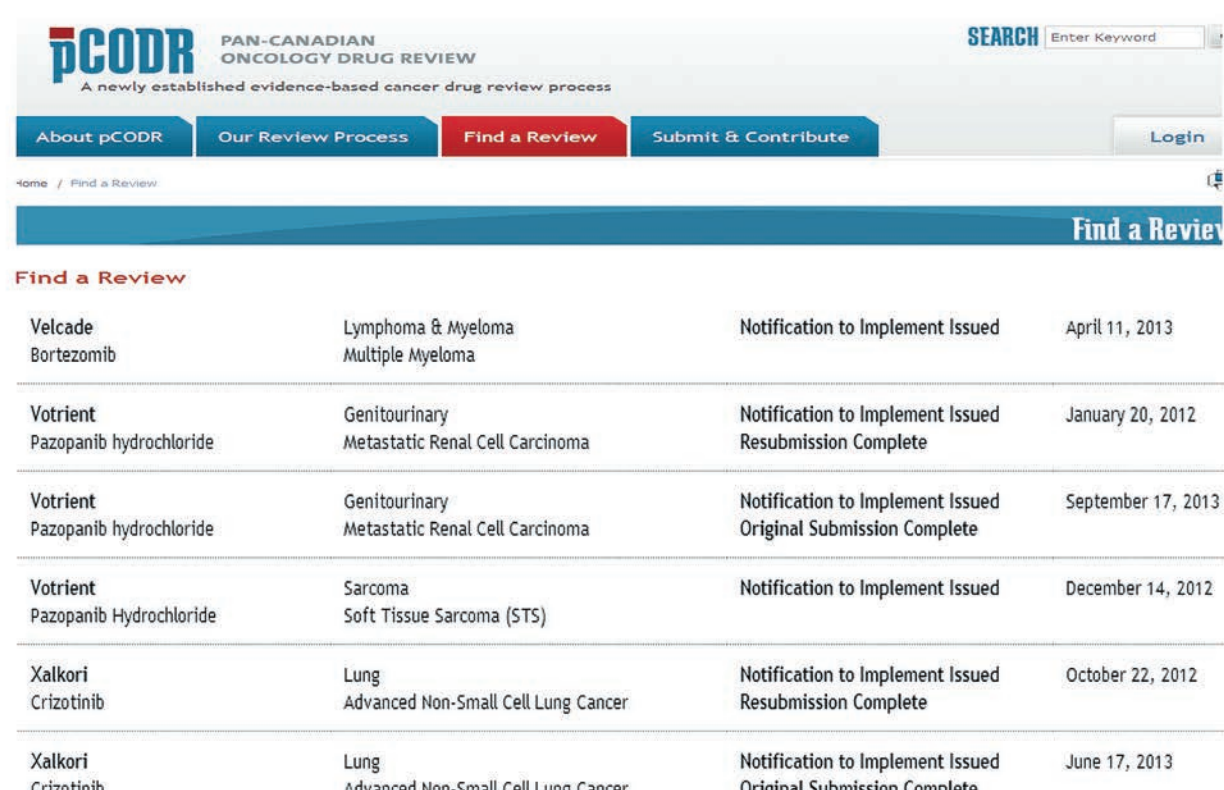
Прозрачность интегрирована во все этапы процесса оценки препаратов в pCODR. Этапы 6, 7 и 8 процесса включают обязательную публикацию статуса каждой заявки, результатов обсуждений КЭО, рекомендаций pCODR и отчеты. На веб-сайте pCODR можно найти информацию о членах экспертных групп и декларациях ими конфликта интересов.

Пример оценки pCODR

На веб-сайте pCODR представлен перечень из 32 лекарств, по которым была проведена оценка (рис. 4).

Рассмотрим прозрачность процесса оценки на примере кризотиниба для лечения больных с немелкоклеточным раком легкого с мутацией *EML4-ALK*. Кризотиниб представлен двумя заявками 2012 и 2013 гг. Рассмотрим заявку 2012 г. (рис. 5). На веб-странице в левой части представлена полная информация о заявке: где, когда и кем была подана. В правой части указан перечень документов, разработанных в процессе оценки лекарства: отчеты клинической и экономической групп, предварительные и окончательные рекомендации, заключения производителя лекарств, группы наблюдателей из провинций и ГЗИП. Для каждого документа разрабатывается подробный перечень вопросов и материалов, которые необходимо представить экспертной группе и другим участниками процесса. Все материалы представлены в формате PDF.

Рассмотрим результаты оценки клинической группы. Сам отчет состоит из 62 страниц и включает результаты систематических обзоров, клинических доказательств завершенных исследований, краткую информацию о текущих исследованиях и заключение. В заключительной части, посвященной клинической оценке кризотиниба, указывается на недостаток клинических доказательств, подтверждающих выгоды от применения лекарства в первой линии терапии для



pCODR PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW			
A newly established evidence-based cancer drug review process			
SEARCH	Enter Keyword		
About pCODR	Our Review Process	Find a Review	Submit & Contribute
			Login
Find a Review			
Velcade Bortezomib	Lymphoma & Myeloma Multiple Myeloma	Notification to Implement Issued	April 11, 2013
Votrient Pazopanib hydrochloride	Genitourinary Metastatic Renal Cell Carcinoma	Notification to Implement Issued Resubmission Complete	January 20, 2012
Votrient Pazopanib hydrochloride	Genitourinary Metastatic Renal Cell Carcinoma	Notification to Implement Issued Original Submission Complete	September 17, 2013
Votrient Pazopanib Hydrochloride	Sarcoma Soft Tissue Sarcoma (STS)	Notification to Implement Issued	December 14, 2012
Xalkori Crizotinib	Lung Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Notification to Implement Issued Resubmission Complete	October 22, 2012
Xalkori Crizotinib	Lung Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Notification to Implement Issued Original Submission Complete	June 17, 2013

Рис. 4. Скриншот поисковой страницы pCODR.

Источник: веб-страница pCODR http://www.pcodr.ca/wcp/portal/Home/FindaReview?_afLoop=3685652524303000&lang=en&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=zaxx9wg5t_91

Xalkori for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

CLARIFICATION: The manufacturer, Pfizer Canada Inc. has resubmitted to pCODR for Crizotinib (Xalkori) Advanced NSCLC. Please see the Crizotinib (Xalkori) for Advanced NSCLC Resubmission Details page for more information.

Brand Name	Xalkori
Generic Name	Crizotinib
Strength	200mg and 250mg
Tumour Type	Lung
Indication	Advanced Non-Small Cell Lung Cancer
Funding Request	Patients with anaplastic lymphoma kinase-(ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).
Review Status	Notification to Implement Issued
Pre NOC Submission	Yes
NOC Date	April 25, 2012
Manufacturer	Pfizer Canada Inc.

Final Recommendation

October 4, 2012

Crizotinib (Xalkori) for Advanced NSCLC - pERC Final Recommendation

Expand All Collapse All

Guidance Reports

October 4, 2012

Crizotinib (Xalkori) for Advanced NSCLC - Final Clinical Guidance Report

October 4, 2012

Crizotinib (Xalkori) for Advanced NSCLC - Final Economic Guidance Report

Initial Recommendation & Feedback

Рис. 5. Скриншот веб-страницы заявки на оценку кризотиниба.

Источник: веб-страница pCODR http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/Xalkori?_afLoop=3686013518984000&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=zaxx9wg5t_335

больных с мутацией *EML4-ALK*. В заключении экономической группы указывается, что из-за отсутствия надежных клинических доказательств показатель приращения эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) рассчитан на основании параметров, требующих дополнительного обоснования. Оба отчета указывают на необходимость включения в заявку результатов недавно завершенных исследований. На основании отчетов были разработаны и опубликованы на сайте pCODR предварительные рекомендации Комитета по экспертной оценке: рекомендовано не финансировать кризотиниб для лечения больных с немелкоклеточным раком легкого из-за отсутствия достаточных клинических доказательств. Все заинтересованные участники предоставили свои заключения по предварительным рекомендациям. Как и следовало ожидать, производитель кризотиниба выразил несогласие. Несогласие выразил также ГЗИП, аргументируя это тем, что данное лекарство является единственным средством для лечения больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией *EML4-ALK*. Напротив, все члены ГКПТ согласились с рекомендациями, выразив необходимость решения проблем с данными по клинической и сравнительной экономической эффективности кризотиниба. Окончательное решение КЭО было таким же, как и предварительное: не рекомендовать финансировать кризотиниб для лечения больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией *EML4-ALK* в первой линии терапии из-за отсут-

ствия доказательств клинической пользы. В решении говорилось о возможности повторной подачи заявки после получения результатов РКИ PROFILE 1007.

В 2013 г. компания-производитель повторно подавала заявку на рассмотрение кризотиниба с включением результатов РКИ PROFILE 1007. По результатам повторной оценки КЭО с определенными условиями рекомендовал кризотиниб для лечения больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией *EML4-ALK* во второй линии терапии. КЭО также указал на завышенную стоимость лекарства, которое делает препарат экономически не эффективным и неконкурентным.

Всего за два года работы pCODR положительные рекомендации получили 23%, рекомендации с условием улучшения соотношения затрат и эффекта – 54%, не рекомендованы были 23% рассмотренных лекарств [6].

3. ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПЫТА pCODR В РОССИИ

Прозрачность проведения оценки онкологических лекарств pCODR пока не имеет аналогов в мире. Но это не значит, что опыт Канады не может быть использован в других странах, например в России. Несмотря на различия в доступности лекарств, качестве и уровне обеспечения медицинскими технологиями, имеется много сходств в институциональной структуре здравоохранения двух стран. Сюда следует отнести существенную роль государства в финансировании здравоохранения посредством единого платель-

щика в лице государства, слабое участие страховых компаний в финансировании медицинской помощи и значительную роль региональных образований в принятии решений о компенсации стоимости лекарств.

Создание единой организации по оценке не только онкологических, но и других лекарств в России будет способствовать принятию более обоснованных и правильных решений.

Создание централизованного и прозрачного процесса оценки лекарств требует не только политической воли, но и соответствующих изменений законодательной базы. Открытый доступ к информации, на основе которой принимается решение, снизит напряжение в обществе, уменьшит коррупцию, обеспечит поддержку заинтересованных лиц (пациентов, врачей и производителей) и улучшит качество принимаемых решений. Одним из препятствий к прозрачности и открытому доступу к клиническим доказательствам может быть коммерческая конфиденциальность, на которую часто ссылаются производители лекарств. Однако при централизованной оценке больше шансов для получения открытого доступа к клиническим доказательствам и к материалам, на основании которых принято решение о финансировании. Прозрачность должна не только охватывать весь процесс оценки лекарства, но и начинаться с момента появления лекарства на рынке. Для этого необходимо создать единый веб-сайт, где будут находиться следующие домены информации: протоколы клинических исследований, получение регистрационных удостоверений и связанные с этим материалы, детальный механизм ценообразования на рассматриваемое лекарство, результаты оценки и рекомендаций для финансирования и клинические стандарты лечения. Информация должна быть представлена таким образом, чтобы пациенты и врачи могли получить ответы на все интересующие вопросы.

Опыт прозрачного процесса оценки лекарств в pCODR может быть воспроизведен в России. Российско-канадское соглашение о сотрудничестве в сфере инноваций в здравоохранении позволяет создать ле-

гитимную базу для запуска пилотного проекта в сфере онкологии на примере одного региона, например Московской области. Вопрос заключается в том, насколько лица, принимающие решения, готовы перейти к прозрачному и обоснованному процессу оценки медицинских технологий, получающему все более широкое распространение в развитых странах мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wikipedia, Accessed Oct 5, 2013 [http://en.wikipedia.org/wiki/Transparency_\(behavior\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Transparency_(behavior))
2. Галлиган Д., Полянский В.В., Старилов Ю.Н. Административное право: история развития и основные современные концепции. М: Юрист. 2002. Раздел 4.5: Открытость и прозрачность
3. Dhalla I, Laupacis A. Moving from opacity to transparency in pharmaceutical policy. CMAJ. 2008 Feb 12; 178(4): 428–31. doi: 10.1503/cmaj.070799.
4. Laupacis A. Inclusion of drugs in provincial drug benefit programs: who is making these decisions, and are they the right ones? CMAJ. 2002 Jan 8; 166(1): 44–7.
5. Hoch J.S., Sabharwal M. Informing Canada's cancer drug funding decisions with scientific evidence and patient perspectives: the Pan-Canadian Oncology Drug Review. Curr Oncol. 2013 Apr; 20(2): 121–4. doi: 10.3747/co.20.1315.
6. Sabharwal M. Transforming evidence-based cancer drug review in Canada. Slides presented at iHPME UofT on September 25, 2013.

Сведения об авторах:

Джалалов Санджар Чингизович

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

Сабхарвал Мона

исполнительный Директор Канадского агентства по оценке онкологических лекарств (pan-Canadian Oncology Drug Review), д-р фармакологии

Джалалова Дильфуза Хамидовна

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

Джеффри 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

Transparency in Recommendations on Financing Oncology Drugs: Canadian Experience

S.Ch. Djalalov, M. Sabharwal, D.K. Djalalova, J.S. Hoch

Transparency in health care policy will lead to increased confidence in better decision making. In this paper the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) a unique transparent recommendation process is described. A practical example reviewing the drug Crizotinib for treating ALK mutated non small cell lung cancer patients was presented. Conflict of interest guidelines, activities of expert review committees, clinical and economics guidance panel members are discussed. It is indicated that all stakeholders in health care can benefit when information is made available publicly. This paper concludes that the Canadian experience of transparency in drug funding recommendation process could be duplicated in other countries including Russia strengthening the resource allocation process.

KEYWORDS: transparency, decision making, pCODR, oncology, drug review process.

Инновации в медицине и определение их ценности в зарубежных странах: обзор литературы

Г.Р. Хачатрян¹, А.В. Лунева²

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

² ООО «Такеда Фармасьютикалс», Москва, Россия

Внедрение инновационных медицинских технологий приводит к улучшению исхода заболеваний и качества жизни пациентов, но также значительно увеличивает затраты системы здравоохранения. Дисбаланс между ограниченными ресурсами здравоохранения и потребностями в эффективной медицинской помощи определяет необходимость оценки инновационных медицинских технологий до принятия решений по их финансированию. В статье проанализированы характеристики инноваций в фармацевтической отрасли, а также описаны подходы к оценке инновационности медицинских технологий в некоторых зарубежных странах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инновация, определение инновации, характеристики инновации, инновационность, оценка инновационности медицинской технологии, инновации в фармацевтической отрасли.

На сегодняшний день ни у кого в медицинском сообществе нет сомнений в том, что внедрение инновационных медицинских технологий, в том числе новых лекарственных препаратов (ЛП), приводит к изменению подходов к диагностике и лечению заболеваний, значительному улучшению исходов и качества жизни пациентов.

В то время как западные страны добились существенных успехов в развитии фармацевтической и медицинской промышленности, позволивших им обеспечить широкий доступ своих граждан к передовым медицинским технологиям, в России эта проблема до сих пор не решена. Так, доля наиболее наукоемкого компонента новых технологий лечения – оригинальных лекарств – в общем потреблении ЛП невелика, составляя, по данным Центра маркетинговых исследований «Фармэксперт», около 12% в стоимостном выражении и около 2% – в натуральном [1]. При этом подавляющее большинство инновационных ЛП на российском рынке произведено за рубежом, доля же новых ЛП отечественного производства ничтожно мала.

Однако внедрение инновационных технологий обычно сопряжено с существенным увеличением затрат системы здравоохранения без пропорционального улучшения состояния здоровья населения. Также следует отметить, что производители ЛП довольно часто (как в нашей стране, так и за рубежом), обоснованно или нет, используют понятие «инновационность» как инструмент их продвижения.

Учитывая сказанное, нами был подготовлен обзор литературы, целью которого являлся анализ понятия

«инновация», различных характеристик инноваций в фармацевтической отрасли и подходов к оценке инновационности медицинских технологий в зарубежных странах.

МЕТОДИКА

В рамках представленной работы источниками данных служили поисковая система Google, реферативная база данных Medline, а также веб-сайты ведущих зарубежных агентств или государственных организаций, занимающихся оценкой технологий в здравоохранении (далее – «агентства ОТЗ») (табл. 1). В ходе работы были использованы следующие поисковые запросы: «*innovation*», «*healthcare + innovation*», «*medical + technology + innovation*», «*value + healthcare + innovation*», «*value + medical + technology + innovation*».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение понятия «инновация»

Проблема определения инновации детально раскрыта в руководстве по сбору и анализу данных об инновациях, изданном Статистическим институтом ЮНЕСКО [2].

Согласно данному руководству, инновация – это введение нового или значительно усовершенствованного продукта (товара или услуги) или процесса, нового маркетингового или организационного метода в практику работы компании, организации рабочего пространства или внешних связей. Минимальное требование, предъявляемое к инновации, состоит в том, что продукт,

Таблица 1. Ведущие зарубежные агентства ОТЗ

Страна	Агентства ОТЗ	Веб-сайт
Великобритания	Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE)	http://www.nice.org.uk/
США	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA)	http://www.fda.gov/
Канада	Канадское агентство по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)	http://www.cadth.ca/
Франция	Верховная комиссия по делам здравоохранения (The Haute Autorité de Santé, HAS)	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012
Германия	Институт качества и эффективности в здравоохранении в Германии (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG)	https://www.iqwig.de/en/home.2724.html
Италия	Агентство по контролю лекарственных средств (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)	http://www.agenziadfarmaco.gov.it/en
Швеция	Совет по оценке технологий в здравоохранении Швеции (The Swedish Council on Health Technology Assessment, SBU)	http://www.sbu.se/en/

процесс, маркетинговый или организационный метод должен быть новым (или значительно усовершенствованным) для данной компании. Это касается продуктов, процессов и методов, которые компании создают впервые или заимствуют у других компаний или организаций. Общим свойством инноваций является то, что они должны быть введены в практику. Новый или усовершенствованный продукт может быть введен в практику лишь при условии, что он поступает на рынок. Новые процессы, маркетинговые или организационные методы вводятся в практику, когда их начинают фактически использовать в деятельности компании.

Инновационной деятельностью называются любые действия научного, технологического, организационного, финансового или коммерческого характера, результатом которых становится – или должно стать – внедрение инноваций. Некоторые виды инновационной деятельности сами по себе являются инновацией, другие не являются новшеством, но необходимы для внедрения инноваций. К инновационной деятельности относятся также исследования и разработки, напрямую не связанные с созданием конкретной инновации.

Авторы указанного руководства выделяют четыре типа инноваций.

1. Продуктовая инновация – введение товара или услуги, которые являются новыми или значительно усовершенствованными с точки зрения характеристик или целевого назначения. Сюда относится значительное улучшение продукта с точки зрения его технических свойств, качества компонентов и материалов, программного обеспечения, удобства использования или других функциональных характеристик.

2. Процессная инновация – введение в практику нового или значительно усовершенствованного метода производства или доставки. Сюда относятся значительные изменения, затрагивающие технологию, оборудование и/или программное обеспечение.

3. Маркетинговая инновация – внедрение нового маркетингового метода, предполагающего значительные изменения в дизайне или упаковке продукта, его размещении, продвижении или ценообразовании.

4. Организационная инновация – внедрение нового организационного метода в практику работы компании, организации рабочего пространства или внешних связей.

Определение и характеристика инноваций в фармацевтической отрасли

В фармацевтической отрасли инновации могут быть определены как технический прогресс, приведший к созданию совершенно нового продукта либо к снижению стоимости производства или увеличению терапевтического значения существующего продукта [3].

Инновации в фармацевтической индустрии – комплексное явление, которое значительно влияет на общественное благополучие и здоровье. Оно включает различные заинтересованные стороны (отрасль, пациентов, врачей, ученых, правительство, международные организации), и его влияние распространяется не только на фармацевтический сектор, но и на всю экономику [4].

Инновации могут касаться разных характеристик продукта, и по этой причине нельзя измерять степень инновационности препаратов с помощью лишь одного индикатора. До сих пор новые медицинские технологии обычно делят на прорывные препараты (англ. “breakthrough”) и препараты-аналоги (англ. “me-too”). Если использовать данную классификацию, то к прорывному препарату, т.е. к значительной инновации, можно отнести новый агент со специфическим клиническим или фармакологическим действием либо новый препарат с таким же клиническим эффектом, как у существующих агентов, но с другим механизмом фармакологического действия. Препарат-аналог, или инкрементная (дающая приращение эффективности)

инновация – это продукт модификации молекулярной структуры существующего препарата, имеющий похожее, но неидентичное фармакологическое действие либо отличающийся по уровню абсорбции, скорости метаболизма или по профилю выведения и, соответственно, по дозировке [4]. Союз инновационных производителей Германии (Verband Forschender Arzneimittel hersteller, VFA), характеризует препараты-аналоги как ЛП, которые лишь незначительно химически изменены по сравнению с препаратом-предшественником, однако обеспечивают терапевтические преимущества для пациентов [5].

С точки зрения VFA, инновационными являются следующие ЛП [5]:

- новые активные вещества для лечения заболеваний, против которых до этого не было лекарств (например, вакцина против гепатита А);
- ЛП с новым принципом действия при заболеваниях, для которых до сих пор не было достаточно эффективной терапии (например, суматриптан при мигрени);
- новые лекарственные формы, благодаря которым известные активные вещества приобретают большую биодоступность и/или дают меньше побочных эффектов (например, лак против микоза ногтей);
- новые технологии, которые снижают риски, связанные с активным веществом (например, факторы свертывания крови, созданные генно-инженерными методами);
- известные ЛП для лечения по новым показаниям (пример – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) при сердечной недостаточности);
- комбинация нескольких известных веществ (например, комбинация из трех ЛП для лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*).

Изобретения становятся инновацией лишь после того, как они были успешно применены и адаптированы на рынке. Это предполагает, что потребитель как конечный пользователь и плательщик может использовать ценность инновации и готов за нее платить. Для фармпроизводителей, однако, есть необходимость делать различие между финальным пользователем (т.е. пациентом) и плательщиком, так как часто они не совпадают. Таким образом, любая инновация в фармацевтической индустрии должна либо обладать более благоприятным соотношением эффективности и затрат либо приносить дополнительную пользу для пациента и/или плательщика [4].

На рис. 1 представлены различные характеристики (атрибуты) инноваций, которые следует рассматривать при обсуждении инновационности в фармацевтической индустрии [4]. Эти атрибуты разделяют на 3 большие группы:

1. Польза для здоровья.
2. Удобство для пациента (которое зачастую связано с лучшими результатами лечения).
3. Другие социальные выгоды.

Под «пользой для здоровья» понимают улучшение в любой из следующих областей, являющееся результатом применения нового, предположительно инновационного ЛП [4]:

- эффективное лечение любой новой болезни и/или новое показание к применению;
- улучшение состояния здоровья в исходе лечения новым препаратом в сравнении с ранее существовавшими, что может заключаться в повышении качества жизни и/или ее продолжительности;
- улучшение состояния здоровья в исходе лечения в краткосрочной перспективе (например, уменьшение периода выздоровления с нескольких недель до нескольких дней может быть важно для пациентов, даже если оно не влияет на такой уже традиционно используемый для оценки эффективности лечения показатель как число лет сохраненной качественной жизни – QALYs и др.);
- уменьшение побочных эффектов лечения и/или улучшение его переносимости (что приводит к улучшению состояния здоровья пациентов как напрямую, так и через большую приверженность к лечению);
- уменьшение негативного взаимодействия с другими ЛП;
- возможность более успешного лечения одной или нескольких субпопуляций (подгрупп) пациентов, демонстрирующих слабый ответ на применение стандартных медикаментов.

О пользе для здоровья можно говорить, если новый ЛП воздействует на новое состояние, для которого ранее не было ни эффективной терапии, ни профилактики, или же предоставляет дополнительное преимущество в улучшении здоровья по сравнению с существующей терапией. Не все ЛП могут спасти жизнь, но многие обеспечивают облегчение симптомов и/или улучшают качество жизни [4].

Такая группа характеристик как «Удобство для пациента» включает любые атрибуты, которые повышают удовлетворенность пациентов (например, уменьшают ощущение дискомфорта), а также их приверженность лечению, что в итоге улучшает результаты лечения. Примерами таких атрибутов могут быть: новый метод доставки препарата в ткани, такой как трансдермальные пластыри; возможность для пациента лечиться на дому вместо госпитализации; разработка специальных лекарственных форм для детей [4].

«Удобство для пациента» является одним из аспектов инноваций еще и по причине того, что конечный потребитель (пациент) при наличии такой возможности готов за нее платить. Повышение приверженности

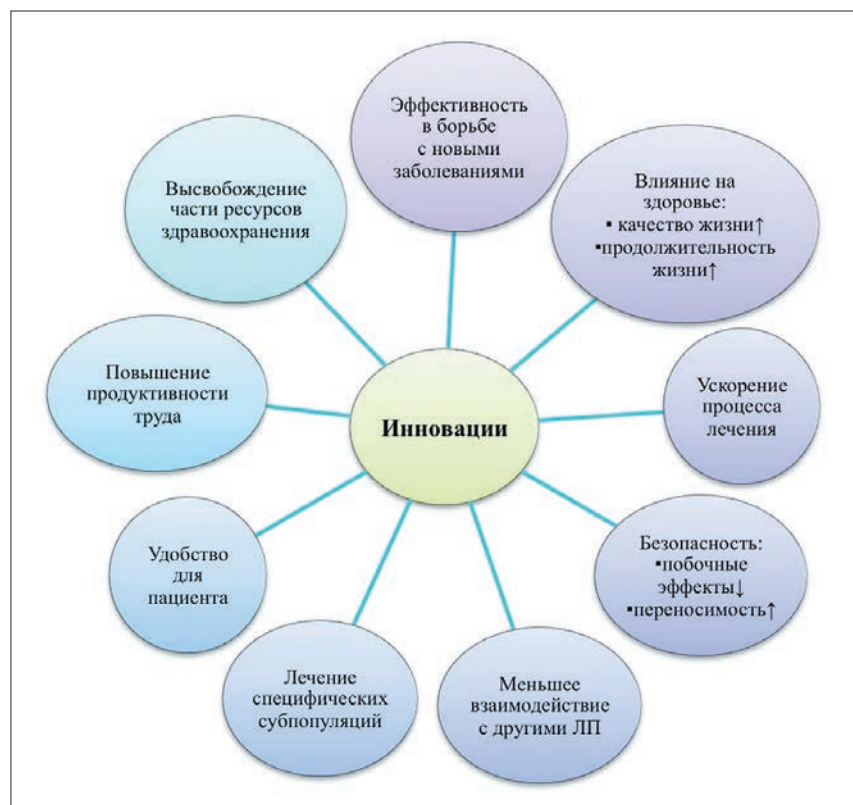


Рис. 1. Характеристики инноваций в фармации [4].

лечению благодаря большому удобству применения ЛП может также снизить затраты, возникающие при недостаточном выполнении назначений врача [4].

В группу «Другие социальные выгоды» входят высвобождение части ресурсов здравоохранения и повышение продуктивности труда вследствие сохранения и восстановления трудоспособности населения. Эти выгоды больше относятся к провайдерам медицинской помощи и к экономике как таковой, чем к отдельным пациентам. Так, применение нового ЛП, предупреждающего развитие болезни и/или замедляющего ее прогрессирование, позволяет – в настоящий момент или в перспективе – сохранить соответствующие ресурсы здравоохранения. Примером могут быть препараты, снижающие затраты на госпитализацию посредством сокращения продолжительности пребывания в стационаре или устранения самой необходимости в госпитализации. Новые препараты могут также способствовать увеличению производительности труда в результате быстрого возвращения к работе пациентов или ухаживающих за ними лиц либо за счет предупреждения пропуска работы и/или повышения трудоспособности [4].

Рис. 1 характеризует инновации как многомерный феномен, оцениваемый в отдельный момент времени, т.е. отражает срез во времени. Но когда речь идет о выгодах, которые могут проявиться после того, как новый препарат стал применяться на практике, необходима и оценка влияния инновационного ЛП в динамике. Авторы работы [4] подчеркивают, что опыт,

приходящий в процессе использования ЛП, крайне важен для фармацевтического рынка. После выхода нового препарата на рынок и его внедрения в реальную клиническую практику можно ожидать прироста эффективности лечения по двум направлениям, а именно при использовании данного препарата:

- 1) по основным показаниям;
- 2) по дополнительным показаниям.

Kettler [6] показал, каким образом опыт, полученный после выхода ЛП на рынок, может привести к новому или лучшему использованию продукта:

1. Новая форма препарата, изменение дозировки или способа применения могут повысить безопасность и эффективность лечения или расширить показания к применению ЛП в основной терапевтической области.
2. Возможно расширение терапевтических областей использования ЛП при применении уже известных фармакологических воздействий.
3. Возможно неожиданное терапевтическое использование препарата, выявляемое обычно случайным образом.

Gelijns и Moskowitz [7] подтвердили последний пункт, заметив, что инновации в любой области, в том числе в медицине, содержат высокую степень интуитивной прозорливости и креативности, которые не могут быть спланированы заранее.

Для каждого отдельного препарата или группы препаратов соответствующие атрибуты инновационности могут со временем изменяться как в положи-

тельную, так и в отрицательную сторону. Важность опыта, полученного в процессе использования ЛП, подразумевает необходимость гибкости в определении инноваций, которая должна включать не только ожидаемые, но и неожиданные медицинские выгоды от применения препарата на практике [4].

Оценка степени инновационности медицинских технологий в некоторых зарубежных странах

Степень инновационности ЛП может анализироваться как на этапе получения доступа на рынок (маркетинговая авторизация, или регистрация), так и при решении вопроса о возмещении затрат на данный ЛП из средств системы здравоохранения и, соответственно, о стоимости препарата.

Примером анализа инновационности ЛП на этапе маркетинговой авторизации может служить деятельность Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) США.

FDA при рассмотрении заявления на регистрацию оценивает не только новизну ЛП как химического вещества, но и терапевтические преимущества, которыми обладает препарат [8].

В зависимости от химического состава препаратов FDA выделяет следующие 7 групп ЛП:

- новая молекулярная структура (или новое химическое соединение, ранее не присутствовавшие на рынке США в какой-либо форме);
- химическое производное одобренного ранее лекарственного вещества (но не являющееся новой молекулярной структурой);
- новая форма выпуска одобренного ранее ЛП (но не новое химическое соединение и не новая соль известного вещества);
- новая комбинация двух и более лекарственных веществ;
- воспроизведенные ЛП (т.е. от нового производителя);
- известные препараты, применяемые по новым показаниям (включая переход препарата из группы рецептурных в группу безрецептурных);
- находящиеся в обращении ЛП, которые ранее не были одобрены FDA.

В зависимости от особенностей применения и терапевтических преимуществ, которыми обладает или не обладает (по данным исследований) препарат, FDA выделяет три группы ЛП: «Р», «S» и «О» [8].

В группу «Р» – приоритетную («priority review drug») – попадают ЛП, обладающие значительными терапевтическими преимуществами по сравнению с существующими препаратами. Заявки на регистрацию таких ЛП подлежат первоочередному рассмотрению.

К группе «S» («standard review drug») относят ЛП, обладающие эффектом, схожим с эффектом доступ-

ных в настоящее время препаратов, и потому рассматриваемые в обычном (стандартном) порядке.

В группу «О» («orphan drug») входят препараты для лечения редких заболеваний, получающих совершенно отдельный регистрационный статус.

Не все новые по молекулярной структуре ЛП классифицируются FDA как препараты группы «Р», так же как и препараты, включенные в группу «Р», необязательно являются новыми соединениями (это могут быть модификации ранее известных ЛП либо препараты с новой сферой применения).

С точки зрения ценообразования и обоснования цен на лекарства, наиболее важным вопросом является оценка инновационности конкретной медицинской технологии на основе ее ожидаемой полезности для пациента. В разных странах существуют собственные подходы к классификации инноваций и определению степени их инновационности. Наглядным примером учета инновационности при решении вопроса о возмещении затрат на ЛП может служить Италия, где разработан четкий алгоритм оценки характеристик ЛП и их классификации по степени инновационности [9].

В Италии ключевую роль в лекарственной политике государства играет правительственное Агентство по контролю лекарственных средств (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA). AIFA оценивает инновационность лекарств, классифицирует их по категориям инновационности, ведет переговоры о ценах с фармацевтическими компаниями, устанавливает пределы возмещения затрат на ЛП в амбулаторном секторе и контролирует назначение лекарств [9]. Заявки на включение ЛП в перечень препаратов, затраты на которые должны возмещаться государственно регулируемой системой здравоохранения (возмещаемые препараты), рассматриваются в Италии одновременно с ценообразованием, хотя переговоры о цене с производителем могут начаться только тогда, когда оценка обоснованности возмещения уже завершена. В случае, если соглашение с производителем не достигнуто, препарат не включают в перечень возмещаемых. При ценообразовании на лекарства в расчет принимаются следующие критерии [9]:

- 1) терапевтическая ценность препарата;
- 2) данные о безопасности его применения;
- 3) стоимость препарата в других странах Европейского Союза;
- 4) цены на аналогичные препараты той же анатомо-терапевтически-химической (АТХ) группы;
- 5) численность больных – потенциальных потребителей препарата.

Практика показывает, что наиболее важными критериями являются добавленная терапевтическая эффективность препарата и его стоимость. AIFA оценивает инновационность лекарства, опираясь на модели, разработанные Motola и соавт. и опубликованные в 2004 г. [10].

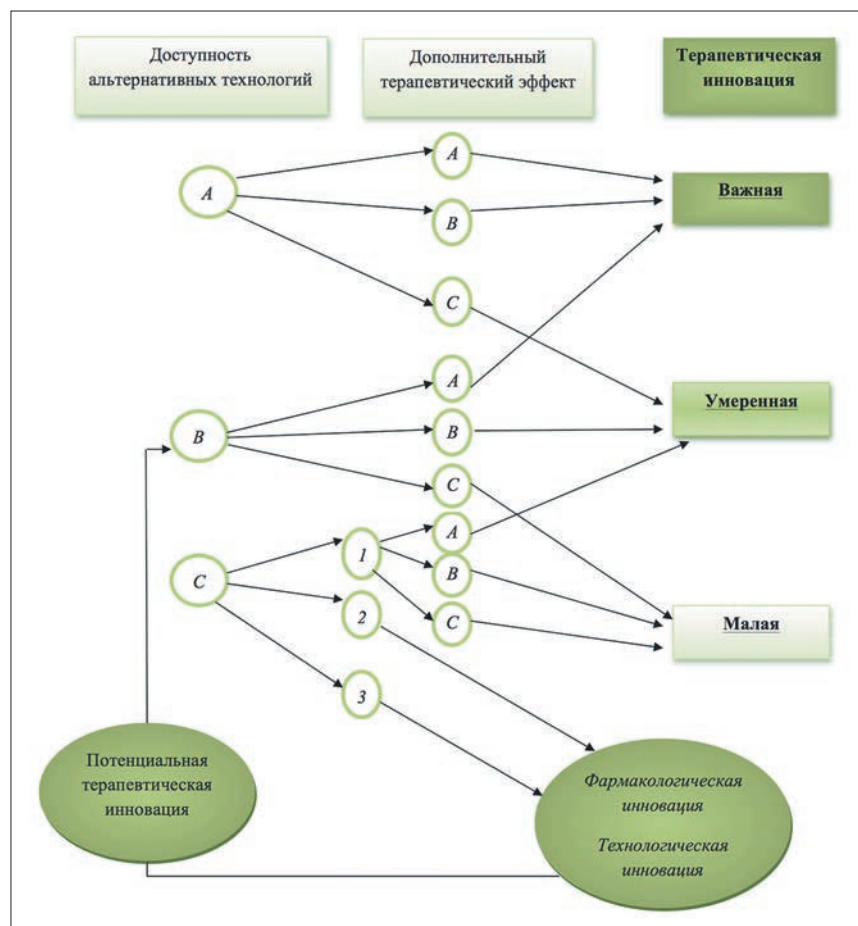


Рис. 2. Оценка инновационности новых ЛП в Италии [9].

Все ЛП предварительно разделяются на 6 классов в соответствии с их зарегистрированными терапевтическими показаниями [9]. К классу А относят препараты, применяемые для лечения тяжелых заболеваний, которые отвечают хотя бы одному из следующих критериев:

- смертельное заболевание;
- заболевание, требующее госпитализации;
- болезнь, угрожающая жизни;
- болезнь, ведущая к инвалидности.

Класс В состоит из препаратов, применяемых для лечения заболеваний, которые считаются фактором риска смертельных исходов (например, гипертензия или ожирение).

Лекарства, отнесенные к классу С, применяются для лечения менее серьезных болезней (например, аллергический ринит). В класс D входят вещества, используемые в диагностике, в класс Е – меняющие образ жизни, в класс F – вакцины. Последние 3 класса исключаются из дальнейшей оценки, поскольку считаются терапевтическими технологиями, затраты на которые не возмещаются государством.

Дальнейшая оценка инновационности проводится отдельно для каждого класса лекарств (А, В, С), так как влияние препаратов, принадлежащих к разным классам, на состояние пациента и общество в целом может быть различным. Степень инновационности оценива-

ется в два этапа (рис. 2) [9]. Прежде всего, анализируется наличие альтернативных способов лечения. Это позволяет выделить три основных категории лекарств (А, В и С), обладающих дополнительным терапевтическим эффектом и показанных в следующих ситуациях:

- А – при болезнях, для которых на момент утверждения препарата не имелось адекватного и эффективного лечения;
- В – при наличии субпопуляции пациентов, слабо поддающихся лечению применяемыми фармакологическими или нелекарственными средствами, или не отвечающих на 1-ю линию терапии;
- С – при заболеваниях с уже существующими методами лечения. Препараты этой категории подразделяют еще на три субкатегории:
 - С1 – более эффективные и безопасные, чем существующие лекарства,
 - С2 – фармакологическая инновация, т.е. препараты с лучшей фармакокинетикой или новым механизмом действия,
 - С3 – технологическая инновация, т.е. новый химический биотехнологический продукт, сравнимый по терапевтическому действию с уже имеющимися препаратами.

После этого оценивается степень терапевтического эффекта препарата. Категория А классифицируется

как лекарства, значительно улучшающие такие важные клинические (конечные) точки, как смертность и заболеваемость и/или валидизированные суррогатные точки. Категория В – это лекарства, частично улучшающие клинические или валидизированные суррогатные точки, либо имеющие ограниченные доказательства значительного улучшения. Категория С – лекарства, которые оказывают небольшое или временное влияние на некоторые аспекты заболевания (например, частичное облегчение симптомов серьезного заболевания).

Соответственно, оценки степени терапевтической инновационности – важная, умеренная, малая – присваиваются согласно алгоритму, который подробно показан на рис. 2.

Подводя итог, следует отметить, что инновационные технологии сегодня вносят серьезный вклад в повышение качества медицинской помощи, и именно это требует поиска рационального баланса между доступностью новых ЛП и признанием их необходимости, включающим, в частности, и финансирование инновационной деятельности. Заявленные планы российского Правительства о государственной поддержке инновационного пути развития фармацевтической отрасли подтверждают актуальность разработки в нашей стране единой системы оценки и классификации степени инновационности той или иной медицинской технологии. При этом нельзя не учитывать и международный опыт, свидетельствующий о значимости инновационных ЛП, и, соответственно, их адекватной оценки для системы здравоохранения и пациентов. Также обращают на себя внимание комплексность различных характеристик инноваций и детальная проработка подходов к определению инновации в целом, представленные в научной литературе. Постоянно растущая востребованность подходов к оценке медицинских технологий, основанных на анализе доказательств, а также неуклонно растущее число специалистов, работающих в этой области, неизбежно ведут к тому, что в системе здравоохранения, основанной на доказательствах, новые препараты будут вознаграждаться пропорционально их инновационности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова И. Российский фармрынок ждет инноваций не раньше 2018 года. URL: <http://www.gzt.ru/topnews/business/-rossiiskii-farmrynok-zhdet-innovatsii-ne-ranjshe-/334927.html>
2. UNESCO Institute for Statistics. Oslo Manual. The Measurement of Scientific and Technological Activities, 3rd Edition. 2005; 164 p.
3. Innovation in the pharmaceutical sector. A study undertaken for the European Commission by: Charles River Associates. 8th November 2004; p.171.
4. The many faces of innovation by OHE Consulting for the EFPIA, February 2005. OHE Consulting Office of Health Economics, London, UK. 34 p.
5. Вольская Е. О фармацевтических инновациях. Ремедиум. 2007; № 12: 6–10.
6. Kettler H. Competition through innovation, innovation through competition. Office of Health Economics, London, 1998.
7. Gelijns A., Moskowitz A. Capturing the unexpected benefits of medical research, in: Capturing the Unexpected Benefits of Medical Research, Pritchard, C. (ed.), Office of Health Economics, London, 2000.
8. U.S. Food and Drug Administration: Drug Development and Review Definitions. URL: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapproval-process/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/ucm176522.htm>
9. AIFA, Model for ranking the therapeutic innovation for a new drug. URL: https://www.agenziafarmaco.it/allegati/intergral_document.pdf
10. Motola D., Ponti F., Rossi P., et al. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. British Journal of Clinical Pharmacology, 2004; Vol. 59(4): 475–478.

Сведения об авторах:

Хачатрян Георгий Рубенович

научный сотрудник Автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении»

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (916) 479-7524

E-mail: revenant87@yandex.ru

Лунева Анна Витальевна

специалист по фармакоэкономике ООО «Такеда Фармасьютикалс»

Адрес для переписки:

119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Телефон: +7 (495) 933-5511 доб. 5264

E-mail: Anna.Luneva@takeda.com

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Characteristics of Innovations in Medicine and Assessment of its Value: a Literature Review

G.R. Khachatryan, A.V. Luneva

An implementation of innovative medical technologies results in better outcomes of diseases and quality of life, but also greatly affects the costs in healthcare. Imbalance in limited resources of healthcare system and demand for medical care determines that estimation of value of innovative medical technologies should be carried out before making decision on its funding. In the present article we have analyzed characteristics and definition of innovation in pharmaceutical industry and described different approaches for valuing innovativeness of medical technology in some foreign countries.

KEYWORDS: innovation, definition of innovation, characteristics of innovation, innovativeness, valuing innovativeness of medical technology, innovations in pharmaceutical industry

Актуальность принятия национальной стратегии паллиативной помощи детям в России

Н.Н. Савва¹, Э.В. Кумирова^{1, 2}

¹ Благотворительный фонд развития паллиативной помощи детям, Москва, Россия

² ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

В статье представлено экспертное мнение о необходимости принятия национальной стратегии паллиативной помощи (ПП) детям. В России в 2011 г. были заложены правовые основы организации ПП детям на государственном уровне (принят Федеральный Закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»), паллиативная медицинская помощь признана одним из видов медицинской помощи, оказываемой населению. К настоящему времени в Москве и регионах России открыто около 30 государственных и негосударственных детских сервисов ПП (примерно 400 коек). Однако ввиду отсутствия подготовленных квалифицированных кадров и планирования на основе потребности, помощь в большинстве случаев не соответствует мировой практике, а детские «паллиативные» койки часто остаются невостребованными. Таким образом, существует необходимость в создании национальной системы оказания ПП детям. Национальная стратегия как инструмент комплексного и планового построения системы паллиативной педиатрии в РФ будет способствовать практической реализации принятых нормативных документов, целевому финансированию, формированию инфраструктуры медицинских и социальных учреждений, внедрению системы базовой и последипломной подготовки медицинских специалистов, социальных работников и психологов по ПП детям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: паллиативная помощь детям, стратегия.

ВВЕДЕНИЕ

Значительное снижение в последние 10 лет младенческой и детской смертности, улучшение выживаемости глубоко недоношенных детей, а также детей с онкологическими, наследственными и тяжелыми прогностически неблагоприятными заболеваниями повлекло за собой увеличение количества детей-инвалидов, нуждающихся в паллиативной помощи [1, 2]. Это, в свою очередь, требует создания надлежащих условий для обеспечения высокого качества их жизни, а также психосоциальной поддержки семьи во время болезни и после смерти ребенка, профилактики распада семьи, включая стимулирование к рождению здоровых детей, и профилактики отказа в роддомах от детей, родившихся с ограничивающими жизнь заболеваниями.

В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила оказание паллиативной помощи детям как отдельное и крайне важное направление медико-социальной помощи [3].

Паллиативная помощь (ПП) детям – это область медицины, предполагающая комплексный подход (медицинская помощь, психологическая, социальная, духовная) к больному ребенку, имеющему ограниченный срок жизни вследствие неизлечимого заболевания [4]. В паллиативной педиатрии злокачественные новообразования составляют относительно небольшую часть (до 15–20%) [5]; остальные пациенты – неонкологического профиля (генетические и хромосомные болезни, врожденные пороки развития центральной,

сердечно-сосудистой и других систем, резистентный туберкулез и ВИЧ/СПИД, тяжелые формы ДЦП и др.). В целом, в МКБ-10 определено более 500 нозологических форм болезней, ограничивающих жизнь в детском возрасте [6].

Паллиативная помощь направлена на улучшение качества жизни ребенка и поддержку его семьи. В основе детской ПП лежат следующие основные принципы: доступность, полное обезболивание (принцип физического комфорта), индивидуальный подход, отношение к жизни и смерти как к естественному процессу (отсутствие реанимационных мероприятий в терминальной стадии и эвтаназии), мультипрофессиональный подход (обязательное включение психологического и социального компонентов), работа с семьей и сиблингами во время болезни и после смерти ребенка, непрерывность оказания помощи (7 дней в неделю, 24 часа в сутки) [7]. К важным составляющим поддержки семьи относятся «социальная передышка» (освобождение родителей/членов семьи от ухода за ребенком-инвалидом на определенный период времени в целях предоставления им возможности для восстановления сил, решения семейно-бытовых вопросов), а также паллиативная реабилитация [8].

НЕОБХОДИМОСТЬ РАЗРАБОТКИ СТРАТЕГИИ

В 2011 г. в России были заложены правовые основы организации паллиативной помощи детям на государственном уровне: принят Федеральный Закон

№323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», где паллиативная медицинская помощь признана одним из видов медицинской помощи, оказываемой населению [9]. Кроме того, были разработаны Национальная стратегия действий в интересах детей на 2012–2017 гг., где зафиксировано «Развитие служб паллиативной помощи детям независимо от формы собственности» (утверждена указом Президента РФ в 2012 г.), а также Программа «Развитие здравоохранения», включающая подпрограмму 6 «Оказание паллиативной помощи, в том числе детям» (утверждена распоряжением Правительства РФ, 2012 г.) [10–11]. В 2012 г. был принят «Порядок оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению» [12] и создана рабочая группа при Министерстве здравоохранения РФ для разработки «Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям». В состав группы вошли представители МЗ и различных общественных организаций; предложенный ими проект документа представлен на сайте Министерства здравоохранения РФ для публичного обсуждения, однако он не учитывает все особенности маршрутизации педиатрических пациентов в ходе оказания им паллиативной помощи.

Как результат, к настоящему времени в Москве и регионах РФ открыто около 30 сервисов, оказывающих ПП детям в стационаре и на дому (отделения паллиативной помощи на базе многопрофильных больниц и интернатов, детские хосписы, Московский центр паллиативной помощи детям, выездные службы), всего около 400 коек.

Закладываются основы частно-государственного партнерства в области паллиативной педиатрии. Так, в 2013 г. впервые была выделена государственная субсидия в виде гранта Комитета общественных связей Правительства Москвы и гранта Президента РФ на оказание паллиативной медицинской помощи детям и молодым взрослым. Получателем гранта явился Благотворительный фонд развития паллиативной помощи детям. В настоящее время под патронажем Фонда находятся 70 детей с крайне тяжелыми неизлечимыми заболеваниями, остро нуждающихся в паллиативной помощи.

Однако ввиду отсутствия как данных о количестве детей, нуждающихся в ПП, так и подготовленных квалифицированных кадров и государственных стандартов, оказываемая помощь в большинстве случаев не соответствует мировой практике, а детские «паллиативные» койки часто остаются невостребованными.

Наличие квалифицированных кадров – краеугольный камень в деле эффективного оказания паллиативной помощи детям. К сожалению, до сих пор базовые учебные программы медицинских колледжей и университетов не затрагивают вопросы оказания такой помощи детям, в том числе обезболивания. Нет

детских «паллиативных» регистров, информация которых крайне необходима для определения объема услуг и планирования бюджетных расходов, а также для подготовки кадров в каждом регионе.

Таким образом, в настоящее время остается крайне актуальным создание такой национальной системы оказания паллиативной помощи детям, при которой осуществлялось бы тесное взаимодействие государственных учреждений здравоохранения, социальной защиты, образования и негосударственных организаций. Национальная стратегия как инструмент комплексного и планового построения детского паллиатива в РФ будет способствовать практической реализации принятых нормативных документов, включая целевое финансирование ПП детям, создание инфраструктуры медицинских и социальных учреждений для оказания ПП детям, введение базовой и последипломной подготовки по паллиативной помощи детям.

Можно ожидать высокой эффективности реализации Национальной стратегии, поскольку в ней учтен международный опыт внедрения паллиативных программ и разработок. Экономическая целесообразность внедрения принятой стратегии определяется также методологией паллиативных мероприятий, основанной на преимущественном оказании помощи больным на дому и ограничении пребывания ребенка в стационаре и отделении реанимации. По данным Министерства труда и социальной защиты республики Беларусь и других развивающихся стран, стоимость ухода за пациентом на дому в 10 раз ниже, чем в стационаре [8, 13].

Необходимым условием реализации Национальной стратегии является разработка нормативных правовых актов, определяющих государственную политику в отношении паллиативной помощи детям, регулирующих общественные взаимоотношения и межведомственное взаимодействие в этой области, а также координирующих усилия всех заинтересованных органов государственного управления, общественных организаций и граждан.

ЧТО НУЖНО СДЕЛАТЬ В ОБЛАСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Существует ряд проблем в области ПП детям, касающихся нормативной базы, бюджетного финансирования, организационной структуры, подготовки медицинских кадров, обеспечения лекарственными средствами и оборудованием, межведомственного взаимодействия. Мы предлагаем ряд решений перечисленных проблем в рамках реализации стратегии.

1. Организационная структура и нормативная база

К первоочередным задачам относятся: создание сети сервисов, оказывающих ПП детям; введение

нормативного регулирования маршрутизации пациентов; разработка стандартов оказания ПП и перевода пациентов под наблюдение в соответствии с возможностями и особенностями регионов. Порядок оказания ПП детям должен стать основополагающим документом, учитывающим и возможность нахождения под детской паллиативной опекой молодых взрослых (до 25 лет). При этом важно вовлекать организации, занимающиеся реабилитацией детей-инвалидов, в обеспечение как «социальной передышки» для семьи, так и паллиативной реабилитации детям с ограничивающим жизнь заболеванием, имеющим прогрессивно снижающийся, низкий или отсутствующий реабилитационный потенциал. Паллиативная помощь на дому должна быть приоритетным направлением организационной деятельности на данном этапе. Именно помощь на дому обеспечивает значительную экономию бюджетных средств и позволяет создавать максимально комфортные условия тяжело и длительно болеющему ребенку и членам его семьи.

Важно также разработать и внедрить критерии оценки качества выполняемых услуг в рамках принятых стандартов оказания ПП детям, что позволит включать полученные данные в государственную статистическую отчетность. Критериями оценки могут служить: количество детей-инвалидов, переведенных под наблюдение; количество детей, нуждающихся в ИВЛ, переведенных из ОРИТ (отделения реанимации и интенсивной терапии) домой; количество детей с мукополисахаридозами, получающих домашние инфузии ферментозаместительных препаратов; процент родителей, подписавших информированное согласие; количество сервисов паллиативной помощи детям; количество ставок для оказания ПП детям; количество коек для оказания ПП детям.

В рамках нормативного регулирования необходимо дать определение понятию «социальная передышка» (социальный отдых семьи) и условия бесплатного предоставления социальной передышки семьям, имеющим неизлечимо больного ребенка. Услуга социальной передышки на бесплатной основе для родителей является существенным компонентом паллиативной помощи семье и должна получить развитие на базе организаций различных ведомств (домов-интернатов, домов ребенка, профессиональных общественных организаций в рамках госзаказа, др.). Важно проводить обучение медперсонала и повышение квалификации специалистов, рационально использовать имеющиеся ресурсы, опыт организаций и средства, выделяемые через механизм государственного социального заказа. Необходимо сотрудничать с домами ребенка, с тем, чтобы временно помещать в них «паллиативных» детей в возрасте до 18 лет для обеспечения социальной передышки семьи, а также использовать палаты паллиативной помощи и персонал дома ребенка для пал-

лиативной реабилитации детей с ограничивающим жизнь заболеванием.

Паллиативная реабилитация – еще один важный компонент ПП детям в основном с неонкологической патологией, у которых прогрессивно снижается, находится на низком уровне или отсутствует реабилитационный потенциал при проведении стандартных мероприятий медицинской реабилитации для детей-инвалидов. Паллиативная реабилитация включает комплекс медицинских, психологических, педагогических, профессиональных и юридических мер, направленных на повышение качества жизни детей с ограничивающими жизнь заболеваниями, при которых стандартные медицинские реабилитационные мероприятия неэффективны. Нормативное определение понятия «паллиативная реабилитация» и разработка программ паллиативной реабилитации будут способствовать значительному повышению качества жизни пациентов.

2. Финансирование

Планирование потребности в услугах, оборудовании и расходных материалах (в том числе при оказании помощи на дому) – краеугольный камень расчетов, используемых при внесении статей расходов на детскую ПП в федеральный бюджет и определении того, что из перечисленного федеральный бюджет берет на себя, а что передается в региональные бюджеты и негосударственные организации. Бюджетное финансирование ПП детям – основа стабильного развития новой отрасли медицины и доступности помощи городскому и сельскому детскому населению.

Для планирования бюджетных средств необходима информация о количестве детей, нуждающихся в ПП, на популяционном уровне, а также о спектре предоставляемых услуг и их стоимости. Соответственно, в качестве источника этой информации целесообразно создать национальный регистр детей-инвалидов, нуждающихся в паллиативной помощи, а также перечень услуг с указанием их стоимости.

3. Профессиональное образование специалистов (базовое и последипломное)

Особое внимание следует уделить образованию в области оказания ПП детям. Реализация законов и нормативных актов на практике требует наличия профессиональных кадров и трехуровневой системы образования в данной области (базовое, повышение квалификации, специализация). ВОЗ в 1986 г. выделила паллиативную помощь в самостоятельную дисциплину. Тем не менее до сих пор существует недопонимание целей и задач паллиативной педиатрии среди специалистов, оказывающих первичную и специализированную медицинскую помощь детям-инвалидам [14]. Из-за отсутствия базовых профессиональных

знаний в этой области перевод детей под паллиативное наблюдение и их качественное обслуживание на паллиативных койках выполняются не в полной мере.

4. Обеспечение лекарственными средствами и оборудованием

В настоящее время требует решения ряд вопросов, касающихся обеспечения лекарственными средствами и их формами, необходимыми для оказания ПП детям в стационаре и на дому. Согласно рекомендациям Ассоциации по детской паллиативной медицине (Association of Pediatric Palliative Medicine, APPM) 2012 г., формуляр лекарственных средств для оказания паллиативной медицинской помощи детям должен включать 93 наименования [15]. Часть из этих средств не были зарегистрированы в РФ (данные 2013 г.), а часть зарегистрированных препаратов не представлена необходимыми в паллиативной педиатрии формами. Кроме того, у многих лекарственных форм не зарегистрированы дозировки, позволяющие использовать эти формы у детей младше 12–15 лет.

Уход за подавляющим большинством детей, находящихся под паллиативной опекой на дому или в стационаре/хосписе, проводится с использованием специального оборудования и расходных материалов. К сожалению, в настоящее время основное оборудование (в том числе для проведения ИВЛ на дому) и расходные материалы не выдаются, и родители не получают льгот при покупке таких изделий для оказания помощи на дому. Было бы целесообразно, чтобы в обеспечении оборудованием и расходными материалами принимало участие Министерство социальной защиты и эти потребности были бы включены в индивидуальный план реабилитации (ИПР) по заключению врачебной консультационной комиссии (ВКК) или консилиума по переводу ребенка-инвалида под паллиативное наблюдение.

5. Проблемы обезболивания

В марте 2012 г. ВОЗ опубликовала новые рекомендации по ведению болевого синдрома у детей (как с онкологической, так и с неонкологической патологией), основанные на доказательной базе эффективности и безопасности по данным многолетнего использования в разных странах [16]. Морфин рекомендован как препарат выбора в детской практике в тех случаях, когда ненаркотические анальгетики не оказывают эффекта.

В РФ существуют большие проблемы с доступностью лекарственных форм наркотических анальгетиков, необходимых для использования в детской практике. Отсутствует «золотой стандарт обезболивания» у детей (морфин короткого действия для приема через рот). По состоянию на 2013 г., из всего спектра зарегистрированных наркотических анальгетиков в

детской практике могут использоваться только инвазивная форма морфина гидрохлорида (вводится 4–6 раз в день) и неинвазивная форма морфина сульфата пролонгированного действия. Последняя не подходит для подбора дозы и купирования прорывных болей.

В РФ наблюдается острая нехватка квалифицированных медицинских кадров, прошедших подготовку в области обезболивания при оказании ПП детям. Отсюда недопонимание особенностей болевого синдрома у детей, неадекватные его оценки и неэффективное купирование. Многие медицинские работники боятся работать с детьми и не знают, в каких дозах следует назначать лекарства. Как следствие, в нашем обществе боль рассматривается как неотъемлемая часть болезни и страданий, особенно в конце жизни, а важность и возможность эффективного обезболивания недооценивается или игнорируется.

Необходимые шаги в решении данного вопроса – регистрация (производство) неинвазивных форм морфина короткого действия для детей (капли, таблетки) и повышение квалификации специалистов в области клинического назначения обезболивающих средств и их нормативного регулирования.

6. Национальная система и межведомственное взаимодействие

В настоящее время отсутствует национальная система оказания паллиативной помощи детям. Такая система должна включать:

- 1) государственную организационную многоуровневую структуру ПП детям;
- 2) межведомственное взаимодействие;
- 3) взаимодействие государственного сектора с негосударственными организациями для оказания ПП детям.

Государственная многоуровневая структура предполагает первичный (межрайонный), областной и федеральный уровни оказания ПП детям. В рамках этой структуры Минздрав взаимодействует с министерствами труда, соцзащиты, образования, а также с негосударственными структурами, что крайне важно для создания сети областных центров паллиативной помощи детям, детских хосписов, отделений, кабинетов и выездных служб.

Должное качество паллиативного сопровождения не может быть достигнуто без междисциплинарного взаимодействия заинтересованных партнеров: органов здравоохранения и учреждений социальной защиты населения, представителей общественных объединений и религиозных конфессий. Кроме того, имеющийся опыт показывает важную роль волонтерского движения в обеспечении доступности этого вида услуг. Актуальной задачей в настоящее время является разработка межведомственного механизма для оказания комплексной паллиативной помощи де-

тям-инвалидам на дому, в доме ребенка, в доме-интернате, в стационаре. Необходимо решить следующие вопросы:

- в каком формате должно происходить взаимодействие вышеперечисленных ведомств;
- сколько детей, находящихся в домах-интернатах, нуждаются в паллиативной помощи и какова будет организационная модель оказания помощи этим детям;
- как будет обеспечиваться необходимым оборудованием оказание паллиативной помощи на дому.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация национальной стратегии будет способствовать созданию эффективной системы паллиативной помощи детям в РФ, что позволит повысить качество жизни у самой уязвимой и плохо охваченной помощью категории детей-инвалидов с ограниченным сроком жизни и крайне низким или отсутствующим реабилитационным потенциалом; улучшение качества жизни этих детей будет достигаться путем внедрения комплекса мероприятий медицинского, психологического и социального характера с максимальным переносом их проведения на дому.

Ожидаемые результаты реализации национальной стратегии:

- формулирование государственной политики и дальнейшее совершенствование законодательства в области паллиативной помощи детям, принятие Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям;
- внедрение технологий, моделей, рекомендаций, клинических протоколов, стандартов и программ паллиативной помощи для различных групп детского населения;
- создание основы для планирования и бюджетного финансирования государственных мероприятий в сфере паллиативной помощи детям на основе рассчитанной потребности и разработанного перечня паллиативных услуг в стационаре и на дому;
- налаживание межведомственного взаимодействия и тесного сотрудничества между государственными медицинскими и немедицинскими учреждениями и общественными организациями в сфере оказания паллиативных услуг детскому населению;
- плановое развитие системы оказания паллиативной помощи детям во всех регионах страны, объединение усилий и ресурсов имеющихся негосударственных благотворительных организаций;
- повышение осведомленности и профессиональной подготовки педиатров путем включения в программы их базовой и последипломной подготовки дополнительных лекций, семинарских за-

ятий и производственной практики, знакомящих с проблемами оказания паллиативной помощи детям с онкологической и неонкологической патологией;

- повышение информированности общественности в области паллиативной помощи детям; снижение уровня дискриминации людей с ограниченными возможностями и распространение идеи гуманного и толерантного к ним отношения, что должно сформировать сочувствие к детям-инвалидам у их сверстников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sankila R., Martos Jiménez M.C., Miljus D., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E., Stiller C.A. Geographical comparison of cancer survival in European children: report from the ACCIS project. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 1972–1980.
2. UNICEF. Committing to child survival: a promise renewed – progress report 2013. UNICEF 2013; 56 p. URL: http://www.unicef.org/publications/index_70354.html
3. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: World Health Organization 1998; 86 p.
4. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, 2nd edition. Geneva: World Health Organization 2002. 10 p. URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
5. ICPCN. Children's palliative care: a maternal and child health issue. An ICPCN briefing paper. ICPCN 2012; 8 p. URL: <http://www.icpcn.org/wp-content/uploads/2013/07/>
6. Noyes J., Tudor R., Hastings R., et al. Evidence-based planning and costing palliative care services for children: novel multi-method epidemiological and economic exemplar. *BMC Palliative Care* 2013; 12: 18.
7. Fraser L., Miller M., Hain R., et al. Rising national prevalence of life-limiting conditions in children in England. *Pediatrics* 2012; 129: e923–929.
8. Савва Н.Н., Решко Т.И., Горчакова А.Г. Аналитический отчет о состоянии детской паллиативной помощи в Республике Беларусь. БДХ, ЮНИСЭФ 2013. 55 p. URL: http://www.hospice.by/index.php?option=com_remository&func=fileinfo&id=76
9. Федеральный закон Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ). URL: <http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html>
10. Указ Президента РФ «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» (от 1 июня 2012 г. №761). URL: <http://base.garant.ru/70183566/>
11. Распоряжение Правительства РФ «Об утверждении государственной программы РФ «Развитие здравоохранения»» (от 24 декабря 2012 г. №2511-п). URL: <http://medkumertau.ru/node/210>
12. Приказ Минздрава России 1343н от 21.12.2012 г. «Порядок оказания паллиативной медпомощи взрослому населению». URL: <http://www.mednet.ru/ru/pravovoj-navigator/organizaciya-meditsinski-pomoschi-poryadok-okazaniya-meditsinskoj-pomoshhi-poryadok-okazaniya-palliativnoj-medpomoshhi-vzrosloму-naseleniyu.html>
13. Desmond C., Gow J. The cost-effectiveness of six models of care for orphans and vulnerable children in South Africa. UNICEF 2001; 68 p. URL: http://www.unicef.org/evaldatabase/files/SAF_01-801.pdf
14. Осипова Н.А. Значение науки о боли в становлении врача. Недостатки российского медицинского образования. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; №5: 20–25.
15. APPM Master Formulary 2012. Association of Pediatric Palliative Medicine, the United Kingdom. 2012; 78 p.
16. World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva: World Health Organization. 2012; 172 p.

Сведения об авторах:**Савва Наталья Николаевна**

заместитель директора Благотворительного фонда паллиативной помощи детям, руководитель рабочей группы по обезболиванию научного комитета Международной ассоциации по паллиативной помощи детям, канд. мед. наук, доцент

Адрес для переписки:

Москва, Старомонетный пер., д. 10, офис 400

Телефон: +7 (965) 374-2443

E-mail: savva.palliative@gmail.com

Кумирова Элла Вячеславовна

директор Благотворительного фонда паллиативной помощи детям, главный научный сотрудник ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава РФ, зав. отд. мобильной службы паллиативной помощи детям и молодым взрослым МЦ РООИ «Здоровье человека», сопредседатель детской секции Российской ассоциации паллиативной медицины, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Телефон: +7 (909) 655-6302

E-mail: ellakumirova@gmail.com.

MANAGEMENT IN HEALTHCARE**Importance of the National Strategy for Pediatric Palliative Care in Russia**

N.N. Savva, E.V. Kumirova

Palliative care (PC) as a branch of health care system in Russia has been defined in the Federal Law in 2011. As a result, 390 PC beds have been opened for children. In total, about 30 children's services provide pediatric PC at present (400 beds). Stationary beds mostly remain empty as parents prefer to care children at home, and specialists of pediatric PC departments have problems with understanding which of the patients are eligible for PC and what care is needed for them. Thus, development of the national system to provide pediatric PC is very important and should be done in close cooperation with public health, social and educational agencies, and non-governmental organizations. The national strategy as a tool for planning and construction of children's palliative care in Russia will contribute to the practical implementation of the regulations, targeted funding, creating the infrastructure of health and social services for the provision of children's PC, introduction of basic and post-graduate training on palliative pediatrics.

KEYWORDS: palliative care, children, national strategy.

О ДЕТСКОМ ХОСПИСЕ И ОПЫТЕ ФОНДА «ВЕРА»**Нюта Федермессер,**

Президент Благотворительного Фонда помощи хосписам «Вера», руководитель оргметодотдела хосписа им. Веры Миллионщиковой

Я знаю, что это научный журнал, что его читают медики и организаторы здравоохранения, что здесь публикуют информацию о новом в медицинской науке, о достижениях, о трудностях.

У сегодняшней медицины в России трудностей слишком много. И потеря престижа профессии, и нехватка средств, и кризис в образовании... Но та сфера медицины, в которой работаю я, и о которой пишет Наталья Савва, – сфера оказания паллиативной помощи детям – не требует ни серьезных вложений (паллиативная помощь не так затратна, как внедрение новых технологий), ни исправления ошибок... По сути, мы имеем сегодня огромную дыру, заполнить которую нам мешает не отсутствие специалистов или финансирования, а отсутствие культуры сострадания и уважения к чужой беде.

Медицина в России пошла по простому пути: не можешь вылечить – не берись. Для многих врачей неизлечимый пациент это показатель их некачественной работы, провал, профессиональная несостоятельность. От таких пациентов бегут. Но ведь для того, чтобы быть рядом до конца, требуется гораздо больше мужества. Для того чтобы вовремя остановить активное лечение и перейти к симптоматической терапии, нужно значительно больше, чем опыт профессиональный, – нужен опыт жизненный, духовный, душевный. Медицина должна оставаться с пациентом на всем жизненном пути, от рождения до смерти, и именно в приятии неизбежного, в прекращении бессмысленной борьбы и страдания и проявляются порой самые сильные душевные и профессиональные качества медика.

Моя мама, Вера Миллионщикова, создала в 1993 г. вместе с Виктором Зорза один из первых в России хосписов – Первый московский хоспис на Спортивной, сейчас ГКУЗ Хоспис №1 имени Веры Миллионщиковой. Это взрослый хоспис, который стал центром хосписного движения в России. Первый московский хоспис – дом для пациентов в 4-й стадии рака, где

человек может получить обезболивание и симптоматическую терапию, социальную и духовную поддержку. Стационар хосписа открыт для родственников 24 часа в сутки 7 дней в неделю, персонал здесь знает каждого пациента по имени и отчеству, в палату не входят без стука, а вся помощь абсолютно бесплатна. В стационаре хосписа находятся до 35 пациентов, и еще порядка 350 человек – дома, под опекой выездной службы.

Все 20 лет существования Первый московский хоспис из моей жизни не уходил, я была тут и санитаркой, и волонтером, и переводчиком, и заместителем главного врача по оргметодработе. Сейчас мы вместе с Дианой Невзоровой, новым главным врачом, создаем первый в Москве детский хоспис, и я вижу, как во многом повторяется история – с разницей в 20 лет. Проблемы, с которыми сталкиваются семьи с неизлечимо больными детьми, настороженность медицинского сообщества, несогласованность между организациями, работающими в сфере паллиативной помощи... Поразительно, но сейчас в педиатрии, как и 20 лет назад во взрослой медицине, необходимость хосписа не для всех очевидна. Ни в медицинской, ни в чиновничьей среде нет согласия. А страдает, как всегда, пациент.

Семь лет назад, когда маме поставили страшный диагноз, мы создали Фонд помощи хосписам «Вера». Это был первый и на сегодняшний день единственный благотворительный фонд в России, который оказывает помощь хосписам. Фонд был создан, чтобы обеспечить стабильную финансовую поддержку Первому московскому хоспису, чтобы дело жизни моей мамы не пропало после ее смерти. Но очень быстро Фонд «Вера» стал помогать не только Первому хоспису, но и хосписам в регионах, а чуть позже и детям. Фонд начал издавать книги, заниматься распространением идей хосписной помощи, проводить обучающие семинары и конференции, запустил социальную рекламу.

Мы начали помогать неизлечимо больным детям, так как очень быстро поняли, что им не помогает никто. Они забыты и вычеркнуты вместе с мамами. Наверное, потому, что слишком страшно. Первого ребенка Вера Васильевна приняла в стенах хосписа семь лет назад. И с тех пор в Первом московском хосписе всегда лежали дети. Да, в исключительных случаях, по особому письму от Департамента здравоохранения Москвы; тем не менее трудно вспомнить день, когда в стационаре не было бы ребенка, а иногда и трех детей одновременно. Звучит очень странно, но эти дети – счастливики. Они ушли без боли, в обнимку с мамой... Под опекой Фонда «Вера» сейчас около 100 детей, и во взрослый хоспис из них попадут единицы, остальные останутся дома без полноценной помощи. Потому что детского хосписа в Москве до сих пор нет.

Два последних года детская программа Фонда «Вера» занималась социальной помощью семьям, которые живут дома с неизлечимо больными детьми, один на один со всеми бедами и проблемами. Мы покупали для детей медицинское оборудование (аспираторы, кислородные концентраторы), реабилитационную технику (инвалидные кресла, кресла для ванной, подъемники), расходные материалы (памперсы, пеленки, средства для мытья) и др. Исполняли мечты детей, помогали родителям деньгами на жизнь и, главное, просто были рядом. Чтобы родителям было кому рассказать о том, как им страшно, как сегодня болит чуть больше, чем вчера, как друзья перестали звонить.

Чем больше мы общались с семьями с неизлечимо больными детьми, тем больше видели, насколько сильно они нуждаются в поддержке. Если говорить о детях с онкологией, то, когда становится понятно, что болезнь не поддается лечению, ребенка выписывают домой со словами в выписке: «Отправляется по месту жительства для проведения симптоматической терапии». Как в реальности выглядит эта симптоматическая терапия по месту жительства для умирающего ребенка? В районной поликлинике редко имеют дело с такими тяжелыми детьми, не знают, как помочь, бояться и отстраняются. Родители звонят в скорую помощь, но «скорая» разводит руками – у них либо нет обезболивающих, либо есть одна ампула, которую можно потратить на инфаркт. «Скорая» уезжает, и семья снова остается один на один с болью. Трамал, который выпишут в поликлинике, скорее всего, не снимет сильную боль, а больше районный онколог ничего не выпишет. Не рискнет. Морфина либо нет, либо врач считает, что наркотики не стоит выписывать детям, чтобы не сделать из них наркоманов. Вся процедура получения сильнодействующих препаратов очень долгая и сложная, кто-то не успеет дожить, кому-то не смогут правильно подобрать схему, и боль останется. Еще хуже ситуация у детей, которые умирают не от рака. Они практически не имеют доступа к наркотическим обезболивающим препаратам, ведь наркотики выписывает онколог... Также обезболивающие не получают дети из СНГ или из регионов РФ, которые лечились в Москве, а теперь живут в столице на съемных квартирах на благотворительные деньги. Они просто не могут вернуться домой, дома или нет условий для помощи, или они уже нетранспортабельны. Вы думаете, таких детей крайне мало? В Москве ежедневно в помощи выездной паллиативной службы нуждаются тысячи детей. И если они этой помощи не получают, это не значит, что этих детей нет...

Кроме районной поликлиники дети могут получить симптоматическую терапию по месту жительства в больнице. Скорее всего, это будет значить, что драгоценные последние дни жизни ребенок прове-

дет не дома, вместе с родными, друзьями, домашними животными и игрушками, а в казенном учреждении. И умирать, скорее всего, ребенка увезут в отделение реанимации, куда не пустят маму и где могут на несколько дней, а то и недель продлить страдания, а вот вылечить все равно не удастся. Тем не менее в большинстве больниц ребенка не имеют права оставить умирать в палате и обязаны увезти в реанимацию. Самое страшное, что в реанимации ребенок остается один, без родителей. Это невыносимо и для родителей, и для самого ребенка. Здесь, в хосписе мы знаем: даже когда кажется, что человек без сознания, он все равно чувствует присутствие близких. Порядок о работе отделения интенсивной терапии давно нуждается в модернизации, и пока этого не произошло, многие дети вынуждены умирать одни. Представьте себе это. Один, с чужими лицами и голосами вокруг, уходишь и думаешь, что тебя бросили и предали самые дорогие люди – родители. Такая смерть оставляет шрам в душе родителей на всю жизнь, делает их инвалидами и лишает доверия к медицине и врачам.

Проблем, с которыми сталкивается семья умирающего ребенка, много. Семьи действительно нуждаются в поддержке. Медицинской, психологической, социальной, духовной. Во всем мире помощью неизлечимо больным детям занимается хоспис. Нелепо, что в таком огромном городе как Москва, куда со всего бывшего Союза съезжаются на лечение тяжелобольные дети, нет ни одного детского хосписа. В Лондоне с населением в два раза меньше, чем в Москве, детских хосписов 5. Год назад наш фонд вместе с Фондом «Подари жизнь» обратился в Правительство Москвы с просьбой о выделении земли для создания первого детского хосписа. Летом 2013 г. Правительство Москвы выделило нам в безвозмездную аренду на 49 лет участок земли (бывшая школа) в центре Москвы под строительство хосписа для детей. Благотворительное медицинское частное учреждение «Детский хоспис» зарегистрировано этим летом. Практически во всем мире хосписы – негосударственные благотворительные учреждения. В благотворительном учреждении гораздо больше возможно сделать для ребенка и его семьи, чем в государственном.

Сейчас идут подготовительные работы перед началом строительства стационара детского хосписа, выбирается архитектурный проект. Но семьи с неизлечимо больными детьми уже могут получить помощь детского хосписа на дому. Первый московский хоспис (взрослый) 20 лет назад тоже начинался с выездной службы. Сегодня под опекой выездной службы детского хосписа около 100 семей. Каждый месяц мы получаем 30–35 обращений от новых семей. Каждый месяц умирают 12–15 наших подопечных детей. Увы,

помощь детского хосписа очень востребована. Ежедневно наш врач делает 1–2 визита, у медсестры 45 визитов в месяц, и у каждого сотрудника более 100 длительных тяжелых телефонных консультаций ежемесячно. Часть наших подопечных живут не в Москве, и просто нет другого способа помощи кроме телефонного разговора. Выездная служба состоит из врачей, медсестер, психолога и координаторов, которые занимаются покупкой всего необходимого для детей и отвечают за весь комплекс помощи семье от разных специалистов. Бюджет выездной службы – более 5 миллионов рублей в месяц. В эти деньги входит адресная помощь семьям и оплата труда команды выездной службы. В этом году около 200 семей с неизлечимо больными детьми уже получили помощь выездной службы. Больше половины детей – с неизлечимой формой онкологии. Остальные – с самыми разными редкими заболеваниями: мышечная дистрофия Верднига-Гоффмана, дистрофия Дюшенна, адренолейкодистрофия, НЦЛ, ДЦП, поражения ЦНС, синдром Тея-Сакса, мукополисахаридоз, буллезный эпидермолиз и др.

Детский хоспис – это не только медицинская помощь в подборе терапии. Это, в первую очередь, хороший сестринский уход. Это психологическая поддержка, которая направлена на то, чтобы семья научилась полноценно жить со своими проблемами. Чтобы все члены семьи были вовлечены в помощь ребенку, чтобы был возможен искренний и открытый разговор обо всем, что беспокоит ребенка и членов его семьи. Психолог детского хосписа помогает семьям найти смысл и источник сил, научиться справляться со всеми бедами. Выездная служба обеспечивает детей необходимыми расходными средствами, лекарствами, материалами и оборудованием на дому. Хоспис заботится не только о больном ребенке, но и обо всей его семье. О бабушке и дедушке. О братьях и сестрах, которым не хватает внимания родителей и у которых проблемы в школе. О маме и папе, которым иногда помощь нужна даже больше, чем ребенку. Потому что от их спокойствия и настроения во многом зависит состояние и качество жизни больного ребенка. Детский хоспис – это целый комплекс разных видов помощи для всей семьи в целом. Работа детского хосписа направлена на то, чтобы каждый день жизни ребенка проходил максимально полноценно. Помощь хосписа не заканчивается со смертью ребенка, ведь осиротевшие родственники все также нуждаются в поддержке.

Для того чтобы детский хоспис мог работать в полную силу, нужна поддержка медицинского сообщества. Важно, чтобы врачи в больницах привлекали врача хосписа, когда предстоит тяжелый разговор с родителями о неутешительном прогнозе, когда надо подобрать схему обезболивания. Важно, чтобы район-

ные терапевты в поликлинике подключали выездную службу хосписа к помощи неизлечимо больным детям на своем участке. Только если все специалисты, которые сталкиваются с семьей, будут работать сообща, мы сможем оказать полноценную помощь неизлечимо больным детям. В области паллиативной помощи не может быть конкуренции, потому что любая несогласованность между службами плохо сказывается на семьях, и мы не можем себе этого позволить.

Прошло 20 лет с тех пор, как в Москве появился взрослый хоспис. Сейчас уже ни у кого не возникает сомнений в его необходимости, репутация Первого московского хосписа безупречна. Я уверена, что через 20 лет такая же ситуация сложится и в области паллиативной помощи детям. Сегодня же требуется помощь и поддержка всего медицинского сообщества.

Если человека нельзя вылечить, это не значит, что ему нельзя помочь...

Фонд помощи хосписам «Вера» создан в 2006 г. На сегодня это единственная в России некоммерческая организация, занимающаяся поддержкой хосписов и их пациентов. Основные направления деятельности фонда:

- ⊕ развитие паллиативной помощи и хосписного движения;
- ⊕ помощь Первому московскому хоспису им. В.В. Миллионщиковой;
- ⊕ взаимодействие с региональными хосписами;
- ⊕ развитие волонтерского движения и популяризация гуманистических принципов хосписного движения в России.

Официальный сайт: <http://www.hospicefund.ru/fund/>

Пациентов хосписа нельзя вылечить, но им можно помочь.

Мы помогаем им вместе.

80 000 000 рублей – столько Фонд «Вера» собрал в 2013 г.

Это помощь более чем 10 000 пациентов и их семьям из 18 хосписов по всей стране.

Это поддержка более чем 300 врачей и медсестер – тех, кто каждый день, каждый час облегчает чью-то боль, страх и одиночество.

Это гарантия ежедневной работы хосписов: перевязочные средства, оборудование для лежачих больных, питание, ремонт помещений – все, что обеспечивает нашим пациентам достойную жизнь до конца.

Сделать пожертвование в фонд можно со счета мобильного телефона.

Вы можете отправить смс со словом «ВЕРА» и суммой пожертвования на короткий номер 2420. Например «Вера 300».

Реквизиты для разового пожертвования или для регулярных списаний:

Получатель: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера»

Банк получателя: ОАО «Сбербанк России», г. Москва

Расчетный счет 40703810438180133973 (рубли РФ)

ИНН 7724296034, КПП 770401001, БИК 044525225

Корреспондентский счет 30101810400000000225

ОГРН 1067799030826 (свидетельство серия 77

№008801539 от 28 ноября 2006 г.)

ОКАТО 45286590000



Современные требования к формированию досье на новые лекарственные препараты: бюрократические издержки или реальная необходимость

В.В. Омеляновский

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

В статье обобщен международный опыт по формированию основных требований к досье на новый лекарственный препарат, представляемый в регуляторные органы и агентства по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ) для его включения в ограничительный (или возмещаемый) перечень. Эти объемные требования к сравнительной безопасности и эффективности лекарственных препаратов, их экономической приемлемости и социальной значимости служат инструментом для принятия обоснованных решений и направлены на повышение качества экспертизы новых технологий и выявление их дополнительных преимуществ. По мнению автора статьи, данные подходы представляют большой интерес для российского здравоохранения и должны быть использованы при дальнейшем совершенствовании нормативных документов, регламентирующих работу по формированию ограничительных перечней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные препараты, ограничительные перечни, льготные перечни, досье на лекарственные препараты, доступ на рынок лекарственных препаратов.

Последние годы характеризуются серьезными переменами в организации системы лекарственного обеспечения во всех странах мира. В течение многих лет основное направление развития системы предполагало получение клинических данных с высокой степенью доказательности. Многие эксперты и государственные институты настаивали на необходимости использования только таких данных для принятия тех или иных управленческих решений. Именно эта система экспертной оценки данных о клинической эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) была положена в основу работы органов экспертизы. В последующем, в рамках эволюции разрешительной системы оборота ЛП появилась необходимость в проведении еще одного этапа экспертизы – экономической оценки целесообразности включения препаратов в ограничительные перечни; положительная оценка позволяет гарантировать сбыт и представляет серьезные преимущества для компаний-производителей [1].

Вопросы рационального выбора и назначения ЛП в нашей стране обсуждаются не один десяток лет. За это время на разных уровнях системы здравоохранения было создано и неоднократно пересмотрено множество документов, регламентирующих как процесс выбора препаратов для включения в ограничительные перечни, так и деятельность экспертных структур, осуществляющих оценку ЛП и других медицинских технологий [2].

На протяжении последних лет в Российской Федерации неоднократно обсуждались подходы к форми-

рованию ограничительных лекарственных перечней, их нормативное утверждение и проч. В соответствии с опытом зарубежных стран критерии принятия решений о включении / исключении ЛП совершенно справедливо основывались на экспертизе данных о клинической эффективности, безопасности и экономической приемлемости новых технологий, в том числе ЛП. В то же время характер представления данных о применении ЛП, их экспертная проработка не позволяли перевести принимаемые решения в плоскость практических решений, так как были абстрактны и не связаны с реальными условиями ведения и финансирования заболевания. Однако изменения в системе лекарственного обеспечения, произошедшие за последние годы, создали возможность для более ответственного осмысления места экспертизы новых ЛП перед их включением в ограничительные перечни регионального уровня.

Работа по составлению Перечня жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП) в России ведется с 1992 г., и за эти годы Перечень был пересмотрен около 10 раз. Перечень ЖНВЛП является базовым для территориальных программ по оказанию дополнительных объемов медицинской помощи за счет средств региональных бюджетов. Территориальные программы формируются органами государственной власти субъектов РФ и служат основой для разработки формулярных перечней ЛП стационаров.

Следует отметить, что вплоть до 2000 г. работа по составлению Перечня ЖНВЛП в нашей стране не

была регламентирована никакими нормативными документами, проводилась различными экспертными структурами, выбор препаратов осуществлялся на основании собственных знаний и опыта специалистов без анализа объективных критериев (эффективность, безопасность, экономические характеристики) [3]. Все это приводило к тому, что подаваемые для включения в перечни досье на лекарственные препараты существенно различались не только по представляемым параметрам свойств продуктов, включая характеристику их эффективности, но и по глубине изучения и форме описания результатов.

В то же время хорошо известно, что для создания прозрачной и рациональной системы принятия решений по вопросам формирования лекарственных перечней, как и других управленческих решений, должны быть выполнены три ключевых условия.

Первое – это создание и публичное представление четких и понятных требований по формированию досье на новую технологию, которое должно отражать основные доказательные доводы и аргументы для включения данного препарата в перечень. Такие требования способствуют принятию информированных решений в отношении выбора фармацевтических (биологических) препаратов и вакцин, так как позволяют стандартизировать сведения о препарате (в некоторых случаях и о необходимой программе поддержки или обучения), предусматривают предоставление данных о ценности продукта и прогнозирование его влияния как на систему здравоохранения, так и на вовлеченную популяцию пациентов, делают представляемые данные и обоснования более ясными, прозрачными и надежными при их оценке лицами, принимающими решения (ЛПР).

Второе условие состоит в определении и опять же публичном представлении основных, понятных для экспертов и других субъектов системы здравоохранения критериев принятия решений. Разработка таких критериев с учетом социальных приоритетов и политической конъюнктуры, их обсуждение и четкое формулирование необходимо для более взвешенного и обоснованного принятия тех или иных управленческих решений, в том числе о включении новых ЛП в систему государственного финансирования.

Третье и самое непростое условие – создание и инкорпирование в систему государственных управленческих решений института оценки технологий здравоохранения (ОТЗ). В отсутствие профессиональной экспертизы подготовленных досье даже при выполнении двух других условий надеяться на достоверное представление документов со стороны заявителей представляется утопичным. Формирование доказательной базы по новым технологиям и ЛП требует представления не только данных международных клинических исследований, но иногда и локальных данных по эффективности препаратов (антибактери-

альные препараты, вакцины), а также по их экономической приемлемости с учетом реальной практики ведения заболевания в учреждениях государственной, ведомственной или частной медицины.

Только при внедрении всех трех описанных условий формирования лекарственных перечней можно говорить о построении рациональной и прозрачной политики и системы принятия управленческих решений в области лекарственной терапии. Именно такая система позволяет перевести дискуссию по включению/исключению новых технологий из области виртуального и неструктурированного обсуждения в плоскость конкретных и рациональных решений.

В данной статье предпринята попытка обобщить международный опыт, касающийся основных требований к формированию досье на новые ЛП, подаваемые в регуляторные органы для включения препарата в ограничительные перечни (далее в статье мы обозначаем эти досье как системные, поскольку, в отличие от произвольно составленных досье, они формируются в рамках разработанной системы требований).

В Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» данные функции переданы Министерству здравоохранения РФ. В нашей стране, как и во многих зарубежных странах, основными заявителями на включение новых препаратов в перечни являются сами компании-производители.

Следует отметить, что разные регуляторные органы, а также частные страховые компании, работающие в системе добровольного лекарственного обеспечения, предъявляют собственные требования к представлению досье [4–7].

Внедрение системных досье призвано обеспечить более высокий уровень объективности, широты и релевантности информации, представляемой экспертам по ОТЗ и в конечном итоге Министерству здравоохранения. В частности, наличие в системных досье данных о последствиях применения новой технологии должно помочь органам здравоохранения оценить влияние нового ЛП на клинические исходы, клиническую ценность и экономические последствия для пациентов и всей системы здравоохранения по сравнению с ранее включенными в перечни альтернативами.

В этом смысле российский подход к информации о новых технологиях, представляемой производителем, разительно отличается от подхода в странах с устоявшейся системой ОТЗ. В странах с развитой системой взаимодействия государства и индустрии система досье рассматривается как инструмент повышения рациональности и обоснованности принимаемых решений. В РФ данные индустрии заведомо рассматриваются как малодостоверные, а отсутствие полноценной экспертизы не позволяет использовать их для принятия решений.

Жесткие требования к представлению результатов клинического и экономического анализа в системных досье создает предпосылки для оценки релевантности новых продуктов системе практического здравоохранения. Системные досье способствуют более тщательному изучению имеющихся доказательств и помогают судить о том, как следует расходовать ресурсы на определенные виды клинической практики или подгруппы пациентов [8].

Важно также, что стандартизованный формат позволяет работникам системы здравоохранения формально оценивать полноту предоставляемых в заявках сведений или проводить так называемую техническую экспертизу соответствия досье требованиям системы. Таким образом, прописанные требования к системным досье упорядочивают процедуру получения и анализа доказательных данных для регуляторных органов и системы здравоохранения. С другой стороны, четкое определение уровней доказательности данных в соответствии с требованиями к системным досье дает заявителям однозначное представление о необходимом характере и формате подготавливаемых материалов. Однако производители должны понимать, что формальное представление всех требуемых данных в рекомендованном формате не гарантирует одобрение их продукта и включение в перечень. Подача досье должна рассматриваться как процесс, призванный повысить качество и усовершенствовать форму изложения информации, необходимой для исчерпывающей оценки предлагаемого продукта, а не в качестве формальной бюрократической процедуры.

Составление досье в соответствии с ясными и рациональными требованиями способствует развитию сотрудничества между системой здравоохранения и производителями, необходимого для адекватной, основанной на доказательных данных оценки ЛП. К сожалению, в РФ не существует полноценной системы ОТЗ, что в некоторых случаях приводит к поверхностной экспертизе и принятию ошибочных решений, основанных на субъективных мнениях главных специалистов и сотрудников Минздрава.

Предлагаемый подход – разработка и внедрение системы рациональных требований к составлению досье – призван обеспечить более высокий уровень объективности оценок новых технологий для достижения двух целей. Во-первых, он должен обеспечить своевременность, широту, качество и релевантность информации, доступной экспертам в сфере здравоохранения. Благодаря оценке последствий применения нового продукта в здравоохранении эксперты могут сравнить эти последствия с тем влиянием, которое оказывают включенные в лекарственные перечни альтернативные продукты на течение заболеваний, клинические исходы и экономические последствия для системы здравоохранения. Во-вторых, проведение строгого клинического и экономи-

ческого анализа, которое предусматривается системой, должно стимулировать дискуссии и принятие объективных решений о ценности нового продукта в пределах ясных методологических и финансовых рамок.

Такой анализ способствует более тщательному изучению имеющихся доказательств и дает представление о том, как следует расходовать ресурсы на определенные виды клинической практики или подгруппы пациентов [9]. С другой стороны, упорядочивая процедуру получения и анализа доказательных данных, а также определяя стандарты доказательности, данный подход дает индустрии однозначное представление о характере и формате данных, которых от них ожидают. Кроме того, стандартизованный формат позволяет работникам системы здравоохранения формально оценивать полноту предоставляемых в подаваемых заявках сведений и легко дополнять результаты собственного систематического обзора и анализа литературы там, где это делают и умеют делать.

Производители и представители системы здравоохранения должны рассматривать обсуждение и последующую подачу досье как процесс, призванный повысить качество и усовершенствовать форму изложения предоставляемой информации. Систему требований к составлению досье следует рассматривать как шаблон или руководство, допускающее развитие системы и позволяющее на его основе вносить изменения, повышая стандартизацию требований. Эти требования должны быть положены в основу форматов представления данных и адаптированы для каждой системы здравоохранения и уровня принимаемых решений.

Ниже приведены некоторые соображения о целесообразности изложения в досье общих основных положений и о способе представления доказательных данных.

С точки зрения ожиданий ЛППров, досье должно включать следующие разделы:

- характеристика нового ЛП;
- клиническая и экономическая характеристика эффективности нового ЛП по сравнению с возмещаемыми альтернативами при существующей культуре ведения заболевания, в условиях реальной практики, при конкретном заболевании и у определенного сегмента пациентов;
- характеристика социальной значимости заболевания, для лечения которого предназначен новый ЛП.

Предлагаемые разделы и содержание досье, безусловно, не являются обязательными и однозначными, но, по мнению автора статьи, могут повысить эффективность и рациональность представления данных.

Следует учитывать и тот факт, что кроме объективного и логичного изложения данных, заявитель должен представить наиболее рациональные аргументы в наиболее убедительной форме, ориентированные, в первую очередь, на ожидания ЛППров и их профессиональную подготовку, а также на наличие удовлетво-

ренных потребностей, связанных с лечением конкретного заболевания.

ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО ЛП

В данном разделе заявителю следует привести подробную информацию о препарате. Описание препарата должно содержать сведения, которые традиционно приводятся в фармакопейной статье, аннотации к препарату или фармакологическом справочнике. Как правило, в этом разделе представляются данные из досье по регистрации препарата.

В разделе указываются основные сведения о ЛП, в том числе краткое объяснение механизма действия и любые релевантные характеристики, определяющие место препарата в терапии (например, фармакодинамические и фармакокинетические параметры, показания и противопоказания, взаимодействие с другими препаратами, меры предосторожности, последствия передозировки, побочные эффекты и т.д.).

В том случае, если одна или несколько из этих характеристик играют существенную роль в определении ценности препарата, необходимо указать дополнительные сведения помимо тех, что содержатся в аннотации.

Ниже представлен приблизительный перечень основных сведений данного раздела:

1. Международное непатентованное наименование, коммерческое патентованное наименование и группа препарата по АТХ-классификации.

2. Все лекарственные формы, в том числе концентрация и количество в упаковке.

3. Зарегистрированная или предполагаемая цена реализации (по возможности следует также указать контрактную цену для плательщиков).

4. Одобренное показание (показания) к применению и дата получения (или ожидаемого получения) разрешения, а также примеры применения по незарегистрированным показаниям и потенциально новые показания, в отношении которых проводятся исследования.

5. Фармакология.

6. Фармакокинетика / фармакодинамика.

7. Противопоказания / предостережения / меры предосторожности / побочные эффекты.

8. Особенности взаимодействия с другими препаратами, а также способы предупреждения связанных с этим нежелательных эффектов:

- препарат / препарат;
- препарат / пищевой продукт;
- препарат / заболевание.

9. Дозировка и способ применения.

10. При необходимости иногда указывают доступность и возможность производителя обеспечить потребность региона (страны) или такие сведения, как, например, ограничения на распространение, ограничения в поставках, ожидаемый дефицит производства и/или ограничения на назначение.

11. Совместно назначаемые / сопутствующие методы лечения, включая рекомендованное применение (и дозировку) других препаратов, одновременное с приемом данного препарата.

Кроме того, здесь дополнительно может быть приведена информация, которая часто не содержится в фармакопейной статье, аннотации или фармакологическом справочнике, но только в том случае, если это предусмотрено добровольным решением заявителя.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРЕПАРАТА

В данном разделе должна быть приведена информация по клинической и экономической эффективности нового препарата, причем четко указаны его ожидаемые клинические и социально-экономические преимущества, в том числе по сравнению с уже финансируемыми или широко применяемыми препаратами. В идеале новый продукт сравнивают в первую очередь с препаратами, внесенными в ограничительный перечень, либо с широко используемыми в системе здравоохранения методами лечения (доминирующая альтернатива). Представленная информация должна дать регулятору возможность оценить аргументы в обоснование ожидаемых затрат на данный продукт с точки зрения предполагаемого влияния на клинические данные, исходы заболевания, экономические последствия для пациента и системы здравоохранения.

Подтверждение клинических доказательств

Обоснование клинических преимуществ целесообразно начинать с одобренных Администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration, FDA) США, Европейским агентством по лекарствам (European Medicines Agency, EMA), Минздравом России показаний к применению препарата и краткого изложения данных об эффективности и безопасности (исходя из инструкции по применению и результатов клинических исследований).

Как указывалось выше, для более наглядной и убедительной иллюстрации преимуществ нового препарата целесообразно предоставлять не только указываемые в аннотации сведения, но и сравнение их с данными по основным конкурентным альтернативам, в том числе немедикаментозным методам лечения, применяемым в той же терапевтической области. Это может относиться к дозировке, основным показаниям, фармакокинетике и фармакодинамике препарата, побочным эффектам, предостережениям и мерам предосторожности, противопоказаниям, лекарственному взаимодействию и другим существенным характеристикам (допускается расширение списка настолько, насколько это приемлемо для данной терапевтической группы и отвечает характеру новизны новой технологии).

В данном разделе должна быть приведена информация по всем релевантным клиническим исследованиям, результаты которых способны повлиять на принимаемые решения о препарате. Речь идет о таких клинических данных как безопасность с учетом общего числа пациентов, принимавших препарат; эффективность в контролируемых условиях и реальной практике; данные сравнительной эффективности; эффективность препарата в определенных подгруппах пациентов.

К указанным исследованиям можно отнести:

- а) обзоры литературы;
- б) все крупные рандомизированные контролируемые испытания;
- в) менее крупные испытания – их результаты приводят только в том случае, если аналогичные данные не были получены в более крупных исследованиях;
- г) базовые фармакологические исследования – их данные включают в тех случаях, когда предполагаемая ценность препарата основана на его фармакокинетических свойствах или когда исследования позволяют выделить соответствующую подгруппу пациентов;
- д) исследования потенциальной эффективности в реальных условиях и сравнительной эффективности, включая исследования эффективности в условиях реальной клинической практики, когортные исследования, исследования «случай-контроль» и др.;
- е) проспективные исследования, направленные на изучение других неэкономических конечных точек, таких как показатели состояния здоровья и отмечаемые пациентами исходы;
- з) неопубликованные данные, которые в перспективе могут быть опубликованы.

Ниже представлен перечень обзоров, пользующихся достаточно высоким доверием экспертов и агентств по ОТЗ:

- систематические обзоры Кокрановского сотрудничества;
- систематические обзоры, выполненные по адекватной методике и опубликованные в рецензируемых научных журналах;
- сводные обзоры доказательных данных;
- результаты ОТЗ, выполненной авторитетными организациями – государственными или частными, – в том числе в других странах;
- руководства по клинической практике, основанные на доказательных данных, соответствующие официальные рекомендации медицинского сообщества и т.д. (в этих документах должны быть четко обозначены критерии градации доказательств).

Изложение приведенных в обзорах данных в досье должно быть кратким и включать только основные выводы. Описание каждого из клинических исследований рекомендуется делать более подробным, и оно должно включать указанные ниже пункты (не следует

представлять большие объемы по каждому исследованию – не более 2 страниц на каждое):

1. Название клинического испытания или исследования и ссылка (ссылки) на опубликованные материалы.
2. Цель, место и дата исследования.
3. Дизайн исследования, процедуры рандомизации и ослепления.
4. Условия проведения, критерии включения пациентов в исследование и исключения из него.
5. Характеристики выборки (число участников исследования, их демографическая характеристика, распределение по тяжести заболевания, наличие сопутствующих заболеваний).
6. Процент выбывших из исследования пациентов.
7. Лечение: схема назначения препарата, «отмывочный» период и т.д.
8. Показатели клинических исходов (оцениваемые исходы; обозначенные заявителем первичные и вторичные конечные точки исследования и соответствующие им результаты).
9. Другие показатели исходов (например, исходы, отмечаемые пациентами).

Если в отношении нового препарата и его компараторов проводились прямые сравнительные исследования или не прямые сравнения, это необходимо выделить и представить со ссылкой в соответствующем разделе, вне зависимости от того, были ли они опубликованы или нет. В данный раздел досье также необходимо включить описание компараторов – препаратов или методов лечения, которые предлагается заменить использованием нового препарата.

Описание клинических исследований должно обеспечивать возможность оценить статистическую релевантность исходов и методологическое качество отдельных публикаций (исследований) в соответствии с адаптированными или утвержденными международными критериями. Это относится к оценке риска систематических смещений (ошибок), основанной на анализе дизайна исследования, и к оценке случайных смещений (ошибок), учитывающей качество статистического анализа, а также к обоснованию инструментов оценки исходов, обобщаемости результатов, полученных в исследовании, и ограничениям исследования, указанным авторами; существенное значение имеют также ссылки на использованные в исследовании публикации и список литературы (а также указание на источник финансирования исследования).

При подготовке досье необходимо исходить из того, что представление материалов должно быть убедительным и достаточным для проведения экспертизы и вынесения суждения об уровне доказательности того или иного заключения, основанного на анализе всех приводимых данных. Желательно изложить в досье основные выводы по результатам исследований нового препарата и прокомментировать возможность его применения в различных популяциях пациентов.

В оптимальном варианте таблицы с перечислением доказательных данных должны включать следующие элементы:

- Ссылка на источник данных (если они не были опубликованы, указать – «неопубликованные данные»).
- Методы лечения.
- Объем выборки и длительность последующего наблюдения.
- Критерии включения / исключения.
- Дизайн исследования.
- Первичные конечные точки наблюдения.
- Вторичные конечные точки.
- Результаты – должны быть четко указаны не только относительное снижение риска и/или статистическая значимость различий, но и величина эффекта, предпочтительно в виде отдельной таблицы результатов.
- Статистическая значимость выявленных различий.

В случае отсутствия прямых доказательств относительной клинической эффективности следует прибегнуть к непрямым и смешанным сравнениям и сетевому мета-анализу, чтобы оценить клиническую эффективность новой медицинской технологии относительно технологий, ранее включенных в ограничительные перечни и стандарты.

Информационная справка по каждому из приводимых источников должна быть не более одной страницы.

Подтверждение экономической эффективности (приемлемости, ценности) нового ЛП

Как и в случае с подтверждением клинической эффективности, обоснование экономических преимуществ нового препарата целесообразно начинать с ранее уже одобренных отчетов, оценивающих и клинические, и экономические преимущества новых препаратов агентствами по ОТЗ, такими как Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании, Институт качества и эффективности в здравоохранении (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) Германии и др.

В данном разделе должны быть приведены сведения по экономической эффективности рассматриваемого ЛП (клинико-экономические или фармакоэкономические исследования).

Для обоснования экономических преимуществ нового ЛП используются следующие данные:

- стоимость препарата в пересчете на единицу упаковки (таблетки, флакона), а также дневная, месячная или курсовая стоимость;
- сопутствующие факторы, связанные с предполагаемой стоимостью назначения и дистрибуции препарата;
- потенциальные клинические преимущества (включая преимущества с точки зрения качества жизни

пациентов) и потенциальные экономические преимущества (включая экономию или смещение издержек);

- недостатки других методов лечения.

Для каждого приводимого в этом разделе исследования должны быть указаны [4]:

1. Место проведения (отечественное, зарубежное).
2. Позиция исследования (источник финансирования МТ).
3. Используемый вид анализа.
4. Методология клинико-экономических исследований:

- определяемые параметры эффективности;
 - препараты сравнения;
 - источники данных об эффективности и затратах.
5. Вид проводившегося моделирования.
 6. Допущения при проведении анализа.
 7. Представление результатов исследования.

Как и в предыдущем разделе, сведения о приводимых исследованиях должны быть резюмированы в доступной, краткой форме и включать все положительные и отрицательные результаты. Преимущество имеют исследования, где новая технология сравнивается с уже используемыми и финансируемыми препаратами на момент исследования, что облегчает процесс принятия решения. Препаратами сравнения могут быть: чаще всего применяемые по рассматриваемым показаниям ЛП («типичная практика» ведения больных с данным заболеванием), или наиболее эффективные ЛП среди уже использующихся (эффективность должна быть подтверждена в клинических исследованиях высокого методического качества), или наиболее дешевые ЛП. Сравнение с отсутствием лечения допускается при отсутствии ЛП для лечения заболевания. Другую альтернативу – немедикаментозные методы лечения – необходимо представить при их использовании в реальной практике или при их конкуренции за расходы на данное заболевание [4].

Поскольку экономические факторы, связанные с применением новых технологий, играют одну из ключевых ролей в принятии управленческих решений, анализ «стоимость / эффективность» и анализ «влияния на бюджет», представленные в виде моделей, крайне важны для оценки общей потенциальной ценности технологий в сфере здравоохранения.

При формировании досье допускается использование разных (основанных на анализе решений) подходов к созданию моделей «стоимость / эффективность». Так, наиболее часто используют:

- 1) дерево решений,
- 2) модели Маркова (когортные),
- 3) моделирование на уровне пациента (моделирование дискретных событий).

Каждый метод обладает своими преимуществами и недостатками, что связано в первую очередь с такими

противоречащими друг другу факторами, как прозрачность и доступность данных, вариабельность течения заболеваний и методов их лечения. Рекомендуется всегда использовать максимально простой из практически применимых принципов моделирования. Иными словами, модель должна быть достаточно сложной, чтобы охватить ключевые аспекты заболевания и лечения, и в то же время она должна быть максимально простой и легко интерпретироваться пользователями.

В то же время модели из-за трудности их понимания могут восприниматься плательщиками как некий «черный ящик», казаться слишком сложными, необъективными и тем самым вызывать отрицательное к себе отношение. Это лишний раз подчеркивает необходимость представлять модели в наиболее упрощенной, понятной и приемлемой для восприятия форме.

Одновременно следует учитывать, на какую целевую аудиторию ориентирована модель. Если модель должна быть представлена на конечном этапе принятия решений (для медицинской организации и др.), то она может носить более статичный характер, без серьезных опций для дополнительной оценки при изменении вводимых параметров. Представление модели на национальном или региональном уровне, определяющее ее использование в разных условиях финансирования и на разных уровнях системы здравоохранения, требует создания максимальной возможности для проведения анализа чувствительности к различным переменным.

ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Включение технологии в возмещаемые перечни и выделение на ее финансирование дополнительных средств (а современные инновационные ЛП крайне редко приводят к экономии расходов на лечение) требуют подробного изучения эпидемиологии заболевания, его распространенности в популяции, влияния на трудоспособность человека и воздействия на качество и продолжительность жизни (включая обусловленную заболеванием летальность), а также социального бремени заболевания. Для принятия решений по новым препаратам требуются, наряду с прочими сведениями, также и данные по сценариям ведения разных сегментов (подгрупп) пациентов и эффективности новых технологий в этих сегментах. Именно поэтому в досье необходимо представлять результаты оценки социально-экономического бремени заболевания [9].

Описание заболевания должно быть кратким и содержать информацию о самом заболевании и характеристики пациентов, проходящих лечение по поводу этого состояния. В досье должны быть описаны конкретные субпопуляции пациентов, в которых данный препарат предположительно сможет продемонстрировать наибольшую эффективность, если такие данные известны. Необходимо указать клинические маркеры,

диагностические и генетические критерии или другие индикаторы, которые могут использоваться для выделения этих подгрупп пациентов.

Описательные данные, специфичные для данного заболевания, должны также включать:

- эпидемиологию и релевантные факторы риска с акцентом на выделяемые субпопуляции, в которых было бы целесообразно применение препарата;
- патофизиологию заболевания;
- клинические проявления;
- социальное, гуманитарное и/или экономическое бремя.

Отдельно нужно представить информацию по подходам к лечению заболевания, где должно быть рассмотрено, как в настоящее время лечится заболевание в реальной практике, какие существуют руководства и рекомендации по лечению и как новый препарат вписывается в стандартную или принятую схему терапии. Эта информация должна быть изложена следующим образом:

а. Подходы к лечению – основные варианты / сложившиеся практические схемы лечения.

В данном подразделе должна разъясняться содержащаяся в медицинских руководствах позиция в отношении имеющихся методов лечения заболевания. Следует попытаться обобщить получаемые результаты применительно к целевой популяции, рассматриваемой заявителем. Далее нужно представить различия, существующие между приводимыми в литературе сведениями и реальной клинической практикой, а также между популяциями пациентов. Если речь идет более чем об одном заболевании, следует дать описание каждого состояния. Кроме того, необходимо определить релевантные для сравнения варианты лечения.

б. Описание альтернативных вариантов лечения (медикаментозных и немедикаментозных).

в. Место и возможности применения предлагаемого терапевтического метода в лечении (например, терапия первой линии), особенно для тех субпопуляций пациентов, на лечение которых ориентирован новый препарат.

Данный раздел завершается выводами, где должна быть охарактеризована ценность предлагаемого препарата. Отдельно должны быть выделены ключевые моменты, касающиеся клинических и экономических преимуществ и уникальности продукта. В заключение, опираясь на информацию, изложенную в других разделах, необходимо сделать выводы в отношении ожидаемого влияния продукта по сравнению с другими существующими методами лечения, как фармацевтическими, так и нефармацевтическими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение системы жестких требований к формированию досье на новые ЛП является необходимым и обязательным элементом рациональной и четкой

процедуры информированного принятия решений по вопросам лекарственного обеспечения и финансирования новых технологий. Эта система, в первую очередь, ориентирована на заявителей новых технологий (производителей фармацевтических и биологических препаратов, вакцин) и определяет проведение оценки возможности включения предлагаемых ЛП в ограничительные (льготные) перечни и/или формуляры.

Все сказанное выше свидетельствует о том, что внедрение этого подхода способствует принятию информированных решений в отношении выбора фармацевтических и иммунобиологических препаратов. Это достигается благодаря стандартизации и повышению прозрачности требований к данным о новых технологиях. Такие требования определяют повышение качества проводимых исследований, большую обоснованность доказательных данных и совершенствование формата их представления для экспертизы. Важно отметить и постулированную необходимость предоставления сведений о ценности продукта и прогнозирования его влияния как на рекомендуемую популяцию пациентов, так и на всю систему здравоохранения в целом.

Применение данной системы демонстрирует реализацию концепции «win-win¹», когда выигрывают все участники процесса. Производитель получает четкий и прозрачный сигнал о том, что требует регулятор и на основании чего принимаются решения, а государство – понимание того, каковы возможные последствия от введения конкретной технологии (затраты, изменения ведения заболевания и возможность оптимизации лечения в тех сегментах, у тех больных, где данные технологии обеспечивают максимальный эффект).

Данный подход является ценным инструментом, который должен помочь системе здравоохранения принимать доказательно обоснованные решения и таким образом повышать эффективность и рациональность расходования ограниченных бюджетных и страховых фондов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Омеляновский В.В., Фролов М.Ю., Солдатова И.Г. Этапы развития системы доступа новых лекарственных препаратов и медицинских технологий. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; №2(4): 63–69.
2. Семенов В.Ю., Шишкарёва Г.Г., Омеляновский В.В., Сура М.В. Опыт работы Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Московской области по формированию перечня региональной льготы. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; №2: 33–38.
3. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Солдатова И.Г., Сура М.В., Зорин Н.А., Крысанов И.С. Клиническая и экономическая экспертиза при формировании перечней лекарственных средств. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; №1: 28–31.
4. WellPoint health technology assessment guidelines: drug submission guidelines for new products, new indications, and new formulations. The WellPoint Outcomes Based Formulary. WellPointNextRx. September 2008.
5. WellPoint health technology assessment guidelines: drug submission guidelines for re-evaluation of products, indications, and formulations. WellPointNextRx. The WellPoint Outcomes Based Formulary. September 2008.
6. AMCP dossier request form. 2009. Available at: <http://www.regencerx.com/docs/amcp-dossier-request-form.pdf>. Accessed December 10, 2009.
7. The Regence Group. Medication policy development and review process. September 7, 2007. Available at <http://blue.regence.com/policy/medication/introduction.html>. Accessed December 10, 2009.
8. Neumann P.J. Why don't Americans use cost-effectiveness analysis? Am J Manag Care. 2004; 10(5): 308–12.
9. Омеляновский В.В. Основы технологии доступа на рынок (Market Access). Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013; №1(11): 75–86.

Сведения об авторе:

Омеляновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: vvo@hta-rus.ru

MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Modern Standards of Preparing Dossiers on New Pharmaceuticals: Bureaucratic Costs or a Necessity

V.V. Omelyanovsky

This is a review of the international experience with preparing dossiers on new pharmaceuticals that have to be submitted to Regulatory Authorities and Health Technology Assessment (HTA) agencies in order for the new drug to be included in the limited (or reimbursement) list. These high standards of comparative safety and efficacy, cost-effectiveness and social significance of pharmaceutical drugs serve as tools for informed decision making and are designed to improve the quality of evaluation of new technologies and reveal their additional advantages. In the author's opinion, these approaches are highly relevant for the Russian health care and should be used for further elaboration of the legal documents that regulate the preparation of limited lists.

KEYWORDS: pharmaceuticals, limited lists, reimbursement lists, drug dossiers, market access for pharmaceuticals.

¹ Win – выигрывать (англ.).

Клинико-экономический анализ применения йоверсола при диагностических обследованиях с контрастным усилением

О.И. Ивахненко¹, Г.Р. Хачатрян², М.В. Авксентьева^{1, 3}, О.Ю. Реброва⁴, А. Мюллер-Йорк⁵

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

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ Малинкротт Фармасьютикалз, Нойштадт-на-Дунае, Германия

Цель исследования: проведение клинико-экономического анализа использования йоверсола при диагностическом обследовании с контрастным усилением в условиях российского здравоохранения.

Материалы и методы. На первом этапе в модели сравнили затраты на применение трех рентгеноконтрастных средств (РКС) – йоверсола, йопромид и йогексола – с учетом вероятности развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) и ассоциированных с ней осложнений. Расчет проводили отдельно для пациента с низким, средним и высоким риском КИН. Относительный риск развития КИН для йоверсола и йопромид в сравнении с йогексолом рассчитывали в непрямом сравнении, выполненном нами на основе обобщения данных всех релевантных РКИ рассматриваемых препаратов с общим контролем (йодиксанол). Учитывали прямые медицинские затраты на РКС и осложнения КИН (сердечно-сосудистые, респираторный дистресс-синдром, острая почечная недостаточность, требующая гемодиализа). На втором этапе оценивали экономическую целесообразность применения йоверсола в предзаполненных шприцах (ПЗШ) по сравнению с йоверсолом во флаконах при проведении компьютерной томографии (КТ). Рассчитывали различия в затратах на введение йоверсола в ПЗШ и флаконах с учетом потребности в расходных материалах (колбы и магистраль на введение РКС из флакона через инжектор). Оценили потенциальные возможности медицинской организации проводить дополнительные обследования за счет времени, сэкономленного благодаря уменьшению длительности обследования при применении РКС в ПЗШ. Сведения о длительности выполнения обследования при использовании РКС в разных формах выпуска были взяты из исследования D. Enterline (2003), сведения об организации работы отделения КТ в отечественных условиях – из опроса экспертов.

Результаты. За счет большей вероятности возникновения КИН и ассоциированных с ней осложнений прямые медицинские затраты при использовании йоверсола ниже, чем при применении йогексола: в расчете на одного пациента разница в издержках варьирует от 469,16 руб. при низком риске развития КИН до 3312,00 руб. при высоком риске КИН. При сопоставимой безопасности по риску развития КИН йоверсол несколько уступает йопромиду с экономической точки зрения за счет меньшей цены последнего (цены 1 мл РКС с идентичным содержанием йода).

Применение йоверсола в ПЗШ по сравнению с йоверсолом во флаконах не требует затрат на расходные материалы (колбы и магистраль) и в результате дешевле. Кроме того, применение йоверсола в ПЗШ позволит за счет сокращения времени на выполнение КТ с контрастным усилением проводить одно дополнительное обследование в день и обследовать 300 человек в год при 6-дневной рабочей неделе и 12-часовом рабочем дне КТ-отделения с одним компьютерным томографом, что будет способствовать повышению доступности медицинской помощи. Одновременно это дает возможность медицинской организации заработать 1,03 млн руб. в год, если оказывать услуги в рамках Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи населению, или 2,28 млн руб. в год при оказании платных услуг.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йоверсол, йогексол, йопромид, прямые затраты, контраст-индуцированная нефропатия (КИН), предзаполненные шприцы (ПЗШ).

Рентгеноконтрастные средства (РКС) широко используются в клинической практике при проведении диагностических обследований и оперативных вмешательств, существенно расширяя возможности точной и своевременной постановки диагноза и тем самым способствуя улучшению исходов лечения. Однако применение РКС может сопровождаться и серьезными нежелательными явлениями, одним из которых является **контраст-индуцированная нефропатия (КИН)** – состояние, при котором в течение трех

дней после внутрисосудистого введения контраста возникает нарушение почечной функции, характеризующееся повышением концентрации креатинина в сыворотке более чем на 25% или на 44 мкмоль/л от исходного уровня при отсутствии другой причины [1, 2].

Частота КИН в общей популяции больных – не более 5% [1–4], но в группах высокого риска (пациенты с нарушениями функции почек, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и т. д.) она существенно возрастает. Так, КИН была

обнаружена у 50% прошедших коронарную ангиографию пациентов с диабетической нефропатией, причем у 15% больных развилась острая почечная недостаточность (ОПН), потребовавшая гемодиализа [5]. Кроме того, наличие КИН увеличивает риск смерти и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [6, 7].

Частота КИН при использовании различных РКС является предметом активной дискуссии. Данные научных исследований неоднозначны, и в течение последних лет представления о нефротоксичности РКС неоднократно менялись. Результаты мета-анализов 2009 г. [8, 9] опровергли гипотезу о большей безопасности изоосмолярных РКС в сравнении с низкоосмолярными, но дали возможность предположить существование различий между отдельными препаратами одного класса. В частности, был выявлен больший риск развития КИН при применении низкоосмолярного йогексола в сравнении с изоосмолярным йодиксанолом.

Одним из давно и часто применяемых РКС является йоверсол (Оптирей). Он относится к низкоосмолярным РКС, его сопоставимая с йодиксанолом безопасность по частоте развития КИН была продемонстрирована в упомянутых выше мета-анализах, однако анализа его безопасности и экономической целесообразности в сравнении с другими низкоосмолярными РКС ранее не проводилось.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России йоверсол доступен в двух формах выпуска: в предзаполненных шприцах (ПЗШ) и во флаконах. Применение ПЗШ рационально при проведении компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением, судя по данным зарубежных исследований, в которых была показана экономическая эффективность применения РКС в ПЗШ за счет меньшего остаточного объема контраста и сокращения времени на выполнение диагностической процедуры [10, 11]. Однако и в этом случае оценка целесообразности применения данной формы выпуска в условиях российского здравоохранения не проводилась.

Сказанное выше определило **цель настоящего исследования**: проведение клинико-экономического анализа использования йоверсола в условиях российского здравоохранения.

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

1. Рассчитаны ожидаемые затраты на применение трех низкоосмолярных РКС – йоверсола, йогексола, йопромиды – с учетом вероятности развития КИН и ассоциированных с ней осложнений.

2. Спрогнозировано влияние на бюджет медицинской организации применения йоверсола в предзаполненных шприцах и флаконах при проведении КТ с контрастным усилением.

Гипотезы исследования:

1. Йоверсол, йогексол и йопромид сопоставимы между собой по эффективности (качество полученного изображения), однако различаются по безопасности в отношении частоты развития КИН, что должно влиять на общие расходы на оказание медицинской помощи.

2. Использование йоверсола в ПЗШ является экономически оправданным для медицинской организации, так как в этом случае исключаются затраты на расходные материалы (колбы и магистраль, необходимые для введения пациентам РКС из флаконов через инъектор) и сокращается время выполнения КТ с контрастным усилением, что позволит проводить дополнительные диагностические обследования без изменения режима работы отделения КТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-экономическая оценка йоверсола в сравнении с йогексом и йопромидом

В модели, построенной в программе MS Excel, были рассчитаны прямые медицинские затраты на применение трех РКС – йоверсола, йогексола и йопромиды – с учетом вероятности развития КИН и ассоциированных с ней осложнений. Расчеты проводились с позиции системы здравоохранения, учитывались прямые медицинские затраты на РКС и наиболее тяжелые осложнения КИН: сердечно-сосудистые (инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, тромбоз коронарных артерий), респираторный дистресс-синдром и гемодиализ при ОПН.

Структура модели приведена на рис. 1. Расчет затрат производился отдельно для пациентов с низким, средним и высоким риском развития КИН. Моделировалась частота развития КИН в каждой группе при применении каждого из трех рассматриваемых РКС и далее – частота осложнений у пациентов с КИН.

Основанием для расчета затрат отдельно для пациентов с разной степенью риска КИН явилось то, что данные о частоте КИН в клинических исследованиях сильно варьируют из-за различий в диагностических критериях и характеристиках включенных пациентов. Так, по результатам одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), включавшего пациентов с хронической почечной недостаточностью, частота КИН на фоне применения йоверсола составляла 23,8% [12]. Частота КИН при применении йогексола, изучавшаяся в 6 РКИ с участием пациентов с разной степенью риска, варьировала от 2 до 28,6%, а при применении йопромиды (тоже в 6 РКИ) – от 0 до 17,9%. При этом существенно варьировала и частота КИН на фоне йодиксанола, выступавшего во всех исследованиях как контроль: от 0 до 21,8% [13–26].

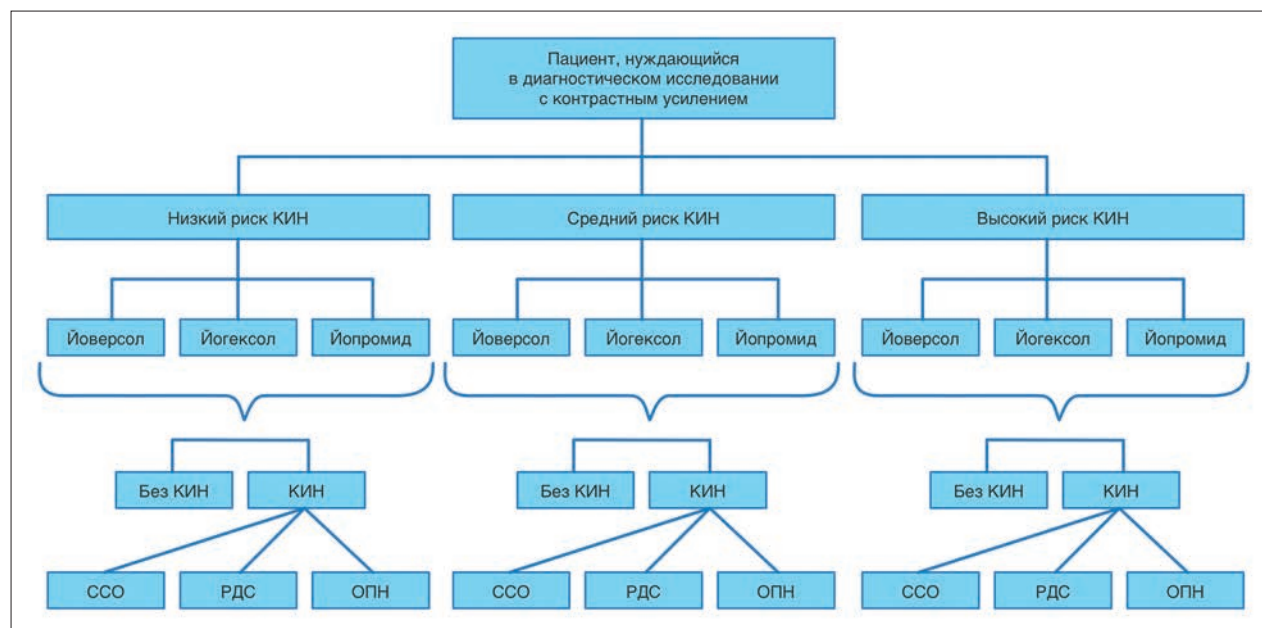


Рис. 1. Структура модели для расчета затрат на применение йоверсола, йогексола и йопромид.

КИН – контраст-индуцированная нефропатия, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, РДС – респираторный дистресс-синдром, ОПН – острая почечная недостаточность.

В связи со сказанным выше для модели нами были использованы данные об усредненной частоте КИН, рассчитанной Mehran с соавт. для пациентов с разной степенью риска (табл. 1)¹ [27]. Частота КИН при применении йогексола у пациентов с низким, средним

и высоким риском была принята в модели, равной усредненной частоте этого осложнения. Пациенты с очень высокой степенью риска нефротоксичности в нашей модели не рассматривались, поскольку предполагалось, что при плановых процедурах в данной группе будут использоваться альтернативные методы диагностики.

Прямых сравнительных исследований безопасности рассматриваемых препаратов не проводилось. Частота КИН при применении йоверсола и йопромид была рассчитана нами на основании относительного риска (ОР) ее развития, определенном в непрямом сравнении трех рассматриваемых препаратов через общий контроль, которым служил йодиксанол.

По результатам выполненного нами непрямого сравнения частота возникновения КИН статистически значимо ниже при применении йоверсола и йопромид по сравнению с йогексом: ОР развития КИН 0,26 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,12–0,58] и 0,42 [95% ДИ 0,22–0,81] соответственно. При сравнении безопасности применения йоверсола и йопромид по критерию частоты возникновения КИН статистически значимых различий между этими РКС выявлено не было: ОР 0,80, 95% ДИ 0,46–1,41.

При оценке затрат учитывали тяжелые осложнения, развивающиеся в краткосрочном периоде после введения РКС и требующие значительных расходов на оказание медицинской помощи: сердечно-сосудистые осложнения (острый инфаркт миокарда, тромбоз коронарных артерий и острая сердечная недостаточ-

Таблица 1. Частота развития КИН и потребность в гемодиализе при проведении рентгеноконтрастных исследований в зависимости от степени риска [27]

Риск развития КИН	Частота КИН, %	Потребность в гемодиализе, %
Низкий	7,5	0,04
Умеренный	14,0	0,12
Высокий	26,1	1,09
Очень высокий	57,3	12,6

Риск развития КИН определяется набором факторов, значимость каждого из которых оценивается в баллах. Сумма баллов менее 5 соответствует низкому риску, 6–10 – среднему, 11–15 – высокому, 16 и более – очень высокому. К числу учитываемых факторов риска относятся: потребность пациента в инотропной поддержке или контрапульсации, сердечная недостаточность (III или IV функциональный класс) и/или отек легких в анамнезе, возраст старше 75 лет, уровень гематокрита (более 39% у мужчин и 36% у женщин), наличие сахарного диабета, повышение сывороточного креатинина (более 133 мкмоль/л), объем вводимого контрастного вещества, объем клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела).

¹ Данные R. Mehran с соавт. основаны на обработке данных о частоте развития КИН у 8357 пациентов, прошедших чрескожное коронарное вмешательство. Зависимость частоты КИН от степени риска в баллах рассчитана авторами в логистической регрессионной модели.

Таблица 2. Ключевые параметры модели

Параметр	Альтернативные варианты использования РКС		
	йOVERCоL	йOпроMид	йOгекCоL
Частота развития контраст–индуцированной нефропатии, %			
низкий риск	1,95*	3,15*	7,50 [27]
умеренный риск	3,60*	5,90*	14,00 [27]
высокий риск	6,80*	11,00*	26,10 [27]
Частота развития осложнений в исходе контраст–индуцированной нефропатии, %			
острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, тромбоз коронарных артерий	17,70 [28]		
респираторный дистресс–синдром	9,40 [28]		
Острая почечная недостаточность, требующая гемодиализа			
низкий риск	0,04 [27]		
умеренный риск	0,12 [27]		
высокий риск	1,09 [27]		

* Расчет на основе относительного риска КИН, полученного в непрямом сравнении.

Таблица 3. Ключевые параметры модели: средняя стоимость 1 мл РКС (содержание йода – 300 мг/мл; форма выпуска – флаконы)

РКС	Стоимость 1 мл, руб.
Йоверсол	23,35
Йопромид	15,54
Йогексол	13,47

Таблица 4. Ключевые параметры для оценки затрат на оказание медицинской помощи в случае осложнений, возникших на фоне КИН

Вид осложнения	Затраты на оказание медицинской помощи, руб.
Острый инфаркт миокарда, тромбоз коронарных артерий, острая сердечная недостаточность*	115 560,00
Респираторный дистресс–синдром	61 254,48
Гемодиализ, 8 сеансов**	107 068,24

* Затраты на ведение больных острой сердечной недостаточностью и тромбозом коронарных артерий были приняты равными затратам на острый инфаркт миокарда. Использованы данные ранее проведенного нами исследования, включавшего расчет затрат на ведение больных инфарктом миокарда в стационаре и в течение 6 мес после выписки на основе тарифов ОМС г. Москвы за 2011 г. с учетом поправочного коэффициента.

** Сведения о количестве сеансов гемодиализа при развитии острой почечной недостаточности были взяты из исследования S. Ozruk et al. [29].

ность), респираторный дистресс–синдром, острая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа. Сведения о частоте сердечно-сосудистых осложнений и респираторного дистресс–синдрома на фоне КИН были взяты из исследования Rihal [28]. Частота развития ОПН, требующей гемодиализа, взята из работы Mehran с соавт. [27] отдельно для каждой группы пациентов в зависимости от риска КИН.

Значения ключевых параметров модели и источники информации о них приведены в табл. 2.

В качестве источника информации о ценах на РКС использовались данные открытых аукционов на поставку препаратов для нужд государственных учреждений здравоохранения за 2012 г.^{2,3}, на основании которых была рассчитана средняя цена единицы препарата (флакона или предзаполненного шприца). Учитывалась средняя стоимость 1 мл каждого из РКС в разных формах выпуска, но с одинаковой для всех рассматриваемых препаратов дозировкой йода – 300 мг/мл (табл. 3). Расчет затрат на РКС проводился исходя из объема 100 мл для пациентов с низким риском развития КИН и 200 мл – для пациентов с высоким риском развития КИН.

Для расчета затрат на лечение в случае осложнений в исходе КИН использовались нормативы финансовых затрат на оказание медицинской помощи по тарифам ОМС Москвы за 2011 г. с учетом поправочного коэффициента, отражающего долю средств ОМС в общих расходах системы здравоохранения (2,56). Ключевые параметры для оценки затрат на оказание медицинской помощи в случае возникших осложнений на фоне КИН представлены в табл. 4.

Общие затраты на оказание медицинской помощи для каждого из РКС, включенного в анализ, были получены путем суммирования затрат на препарат и затрат на коррекцию осложнений в исходе КИН с учетом частоты их развития.

² Информационно-аналитическая система «Закупки» – <http://gzakupki.ru/monitoring/auction.aspx?smID=27557>

³ Официальный сайт РФ для размещения информации о размещении заказов – http://zakupki.gov.ru/pgz/public/action/orders/info/common_info/show?notificationId=3040121

Проведен односторонний анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям значений стоимости 1 мл йоверсола.

Клинико-экономическая оценка применения йоверсола в предзаполненных шприцах и флаконах

Применение йоверсола в ПЗШ при проведении КТ-исследований с контрастным усилением не требует расходных материалов – колб для инжектора и магистрали для введения РКС; соответственно, мы определяли затраты на введение йоверсола в предзаполненных шприцах и флаконах с учетом потребности в расходных материалах.

Цены на йоверсол во флаконах и ПЗШ определены нами по данным открытых аукционов на поставку препаратов для нужд государственных учреждений здравоохранения за 2012 г., размещенных на сайте информационно-аналитической системы «Закупки» и официальном сайте РФ для размещения информации о заказах (см. сноски 2 и 3). На основании средних цен рассчитаны затраты на йоверсол в объеме 100 мл на одно КТ-исследование (табл. 5).

Затраты на расходные материалы (набор колб для инжектора и магистраль для введения РКС) были определены на основании прайс-листа ЗАО «Вымпелмед». Стоимость набора из двух колб и соединительной магистрали (шприц-колба 2 х 200 мл + Y-образная соединительная магистраль длиной 150 см с двумя контрольными клапанами для инжектора OptyVantageDN) составила 1170 руб.

На заключительном этапе было рассчитано количество исследований с контрастированием, которые дополнительно можно провести за счет сокращения времени на одну процедуру при использовании йоверсола в ПЗШ. Данные о разнице в длительности диагностической процедуры с использованием РКС во флаконах и ПЗШ были взяты из исследования Enterline [10], целью которого являлось мониторирование времени использования РКС в разных формах выпуска в клинической практике. Разница во времени, затраченном на загрузку РКС в предзаполненных шприцах и во флаконах и на очистку устройства для подачи РКС, была статистически значима и составила 0,65 мин. В среднем общее время проведения диагностической процедуры (время пребывания пациента в кабинете КТ) сократилось на 1,62 мин (табл. 6).

Для определения особенностей организации работы отделения КТ в отечественных условиях были опрошены эксперты – врачи-радиологи из трех медицинских организаций г. Москвы. Эксперты охарактеризовали режим работы отделения, частоту проведения исследований с контрастированием, длительность процедуры, наличие «листа ожидания», распределение потока пациентов по способам оплаты оказания медицинской помощи. В результате опроса были определены характеристики КТ-отделения, для которого проводили расчеты: КТ с одним компьютерным томографом, работающим 6 дней в неделю по 12 ч в день, в день выполняется 12 процедур с контрастным усилением, среднее время выполнения процедуры – 17 мин.

Таблица 5. Затраты на йоверсол во флаконах и предзаполненных шприцах на одно КТ-исследование*, руб.

Дозировка йода	Йоверсол	
	во флаконах	в предзаполненных шприцах для автоматического введения
300 мг/мл	2226	2534
350 мг/мл	2650	2820

* Расчет проводился исходя из потребления 100 мл РКС на одну процедуру.

Таблица 6. Разница в общей продолжительности КТ в зависимости от использования РКС во флаконах и предварительно заполненных шприцах, мин [10]

Форма выпуска РКС	Введение РКС	Подготовка к сканированию	Время сканирования	Подготовка кабинета к следующей процедуре	Общее время пребывания пациента в кабинете КТ
Предзаполненные шприцы	1,37	4,53	8,43	0,47	18,33
Флаконы	2,02	5,48	8,45	0,47	20,02
Разница, мин	0,65*	0,95	0,02	–	1,62*

* Разница со средним временем проведения данного этапа при использовании флаконов статистически значима.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-экономическая оценка йоверсола, йогексола и йопромид

Средняя цена 1 мл РКС минимальна для йогексола (см. табл. 3), однако общие затраты на оказание медицинской помощи больному, проходящему исследование с контрастным усилением, при его применении максимальны: 3316; 6382 и 9840 руб. на одного пациента с низким, средним и высоким риском соответственно. Применение йоверсола требует меньших затрат по сравнению с йогексолом (2847; 5629 и 6528 руб. на одного пациента с низким, средним и высоким риском, соответственно), но больших по сравнению с йопромидом (табл. 7).

Разница в затратах на применение йоверсола и йогексола варьирует от 469,16 руб. в случае низкого риска КИН до 3312,00 руб. при высокой степени риска КИН в пользу первого препарата. Разница в затратах между йоверсолом и йопромидом составляет от 408,5 руб. при высоком риске КИН до 966,7 руб. при среднем риске КИН в пользу йопромид (табл. 8).

Экономическое преимущество йоверсола над йогексолом обусловлено именно различием в частоте КИН: затраты на осложнения КИН занимают гораздо большую долю в общей структуре расходов на йогексол, чем на йоверсол (рис. 2). В целом доля осложнений в общей структуре расходов минимальна для йоверсола. Из всех осложнений максимальную долю в общие затраты вносят сердечно-сосудистые события.

Таблица 7. Прямые медицинские затраты в зависимости от категории риска КИН и выбранного РКС, руб. на одного пациента

Затраты	Низкий риск			Средний риск			Высокий риск		
	йопромид	йоверсол	йогексол	йопромид	йоверсол	йогексол	йопромид	йоверсол	йогексол
В отсутствие осложнений	1554,00	2335,00	1347,00	3108,00	4670,00	2694,00	3108,00	4670,00	2694,00
Сердечно-сосудистые осложнения	644,30	398,86	1534,06	1206,79	744,53	2863,58	2249,95	1388,02	5338,53
Гемодиализ при ОПН	1,35	0,84	3,21	7,58	4,68	17,99	128,37	79,20	304,60
Респираторный дистресс-синдром	181,37	112,28	431,84	339,72	209,59	806,11	633,37	390,73	1502,82
Всего	2381,03	2846,97	3316,12	4662,09	5628,80	6381,67	6119,70	6527,94	9839,94

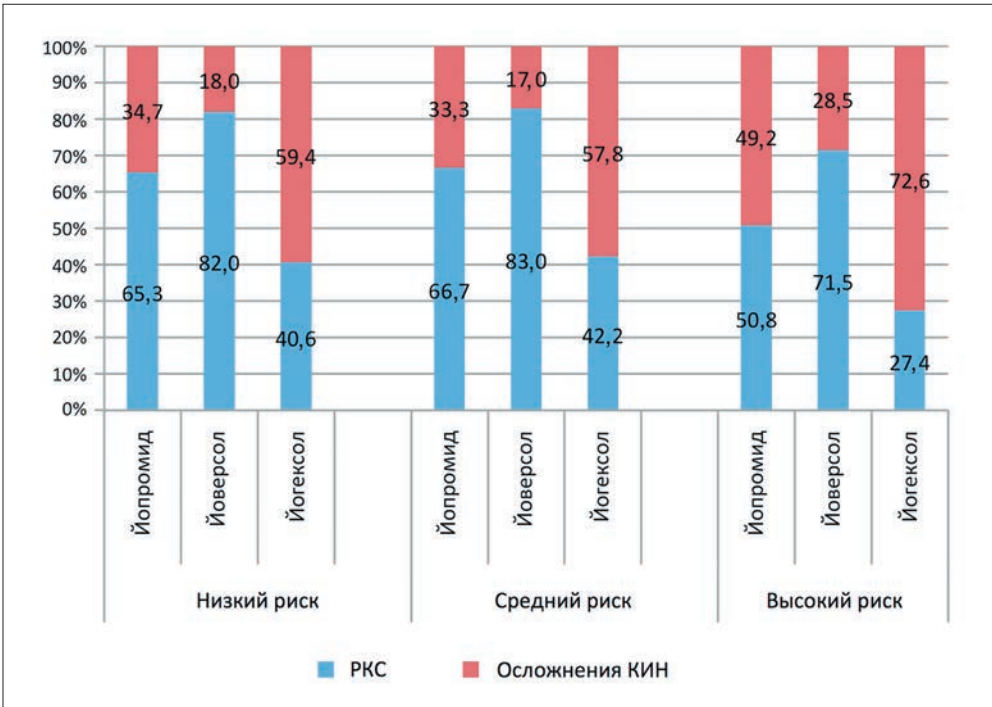
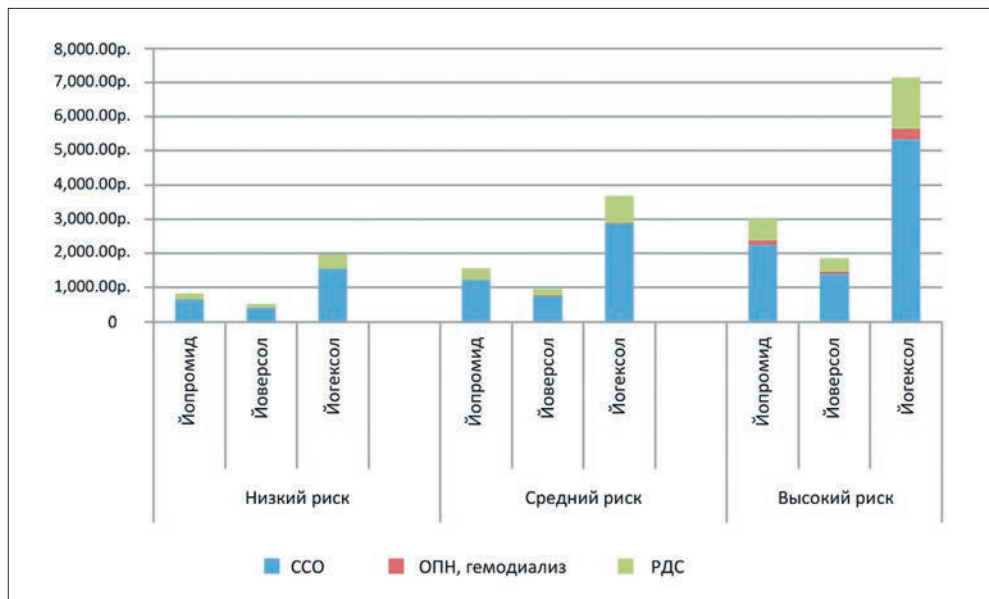


Рис. 2. Структура расходов на оказание медицинской помощи пациенту, проходящему обследование с применением РКС.

Таблица 8. Разница в общих затратах на применение РКС у одного больного с учетом вероятности развития КИН и ассоциированных с ней осложнений

Сравниваемые препараты	Степень риска КИН		
	низкий риск	умеренный риск	высокий риск
Йоверсол – йогексол	–469,16	–752,88	–3312,00
Йоверсол – йопромид	465,94	966,70	408,25
Йогексол – йопромид	–935,09	–1719,58	–3720,24

**Рис. 3.** Структура расходов, обусловленных осложнениями КИН, при применении различных РКС.

Односторонний анализ чувствительности результатов расчетов к значению цены на йоверсол показал следующее:

- йоверсол остается менее затратным в сравнении с йогексолом при возрастании цены 1 мл до 28,04 руб. (+20,1% от исходного уровня), 27,11 руб. (+16,1%) и 39,90 руб. (+70,9%) при низком, среднем и высоком риске КИН, соответственно.
- йоверсол становится менее затратным в сравнении с йопромидом при снижении цены 1 мл до 18,69 руб. (-20,0%), 18,51 руб. (-20,7%) и 21,31 руб. (-8,8%) при низком, среднем и высоком риске КИН, соответственно.

Таким образом, все выявленные нами закономерности сохраняются при колебании цены 1 мл йоверсола в пределах от 21,31 до 27,11 руб. (-8,8%; +16,0% от исходного) и неизменности остальных параметров модели.

Анализ затрат на применение йоверсола в предзаполненных шприцах и во флаконах

Затраты на применение йоверсола (100 мл препарата с дозировкой йода 300 мг/мл) во флаконах с учетом расходных материалов (колбы и магистраль) составили 3396 руб., что превышает расходы на применение йо-

версола в ПЗШ (2534 руб.); в итоге за одну процедуру, требующую 100 мл РКС, можно сэкономить 862 руб. В расчете на один рабочий день (12 КТ) разница в затратах при использовании йоверсола в предзаполненных шприцах и во флаконах составит 10 344 руб.

Аналогично, применение ПЗШ с йоверсолом с дозировкой йода 350 мг/мл требует меньших затрат, чем флаконов. Разница в затратах составит 1000 руб. на одно обследование и 12 000 руб. за один рабочий день (табл. 9).

В табл. 10 приведены результаты расчета времени на выполнение КТ с контрастным усилением при использовании йоверсола во флаконах и шприцах. По данным экспертного опроса средняя продолжительность одной КТ с контрастным усилением при использовании РКС во флаконах составляет 17 минут. В среднем в день в отделении КТ (с одним компьютерным томографом) проводится 12 процедур с контрастированием, что занимает 204 мин. При сокращении времени процедуры на 1,62 мин (разница в длительности пребывания пациента в кабинете КТ при использовании флаконов и ПЗШ по данным [10]) среднее время проведения КТ-исследования при использовании предзаполненных шприцев составит 15,38 мин, а учитывая существующую нагрузку КТ-отделения (12 исследований в день),

Таблица 9. Затраты на проведение КТ с использованием йоверсола в разных формах выпуска

Дозировка йода	Общие затраты на проведение одной КТ, руб.			Разница в затратах, руб.		
	йоверсол во флаконах			йоверсол в предзаполненных шприцах д/автоматического введения	на одну КТ	на один рабочий день (12 КТ)
	затраты на препарат	затраты на колбы и магистраль	всего			
300 мг/мл	2226	1170	3396	2534	862	10 344
350 мг/мл	2650	1170	3820	2820	1000	12 000

Таблица 10. Расчет времени на выполнение КТ с контрастным усилением при использовании йоверсола во флаконах и в ПЗШ

Показатель	Значение
Число КТ с контрастным усилением в день	12
Время выполнения одной КТ с контрастным усилением, мин	
йоверсол во флаконах	17
йоверсол в ПЗШ	15,38
Время выполнения КТ с контрастным усилением в день, мин	
йоверсол во флаконах	204
йоверсол в ПЗШ	184,56
Экономия времени, мин	19,44

на проведение всех процедур с контрастированием в день потребуется 184,56 минут. Выигрыш во времени составит 19,44 мин, что позволит провести одну дополнительную процедуру в день.

Данную выгоду можно выразить и в числе дополнительно обследованных пациентов за определенный период времени (что особенно важно при существовании «листа ожидания» на данный вид исследования), и в деньгах. Исходя из среднего количества рабочих дней в году при 6-дневной рабочей неделе, в год за счет высвободившегося времени можно обследовать дополнительно 300 человек. Норматив финансовых затрат на одно КТ-исследование с рентгеноконтрастным усилением по тарифам ОМС по г. Москвы за 2012 г. с учетом поправочного коэффициента, отражающего долю средств ОМС в общих расходах здравоохранения, составляет от 3011,99 до 3882,47 руб., в среднем 3447,23 руб. В результате благодаря высвободившемуся времени медицинская организация может получить оплату за дополнительно оказанные услуги в размере 1 034 169 руб. в год (за 300 дополнительных КТ).

Если в освободившееся время медицинская организация будет проводить КТ-исследования на платной основе (что позволяет действующее законодательство), применение ПЗШ можно рассматривать как дополнительный источник дохода. В зависимости от типа исследования затраты на одну диагностическую процедуру с введением РКС колеблются от 6500 до 8700 руб. с учетом стоимости РКС и в среднем составляют 7600 руб. Соответственно, об-

щий объем дохода может достигнуть 2,28 млн руб. Таким образом, за счет сокращения времени на проведение КТ-исследования с применением йоверсола в ПЗШ медицинская организация сможет предоставить пациентам дополнительные услуги либо в рамках территориальной базовой программы ОМС, либо за счет иных источников финансирования, что будет не только отвечать интересам самой организации, но и способствовать повышению доступности медицинской помощи.

Если учитывать только разницу во времени на подготовку к введению РКС и очистку устройства для подачи РКС (очевидно связанную с использованием предзаполненных шприцев), время проведения процедуры сократится на 0,65 мин (см. табл. 6) и составит в среднем 16,35 мин, или 196 мин на 12 исследований в день. Выигрыш во времени составит 8 мин в день, что позволит провести одну дополнительную процедуру в среднем за 3 рабочих смены при рациональном планировании работы отделения. Соответственно, за год можно будет дополнительно обследовать 100 пациентов при 6-дневной рабочей неделе, что в денежном выражении составит 344 723 руб. при оплате за счет системы здравоохранения или 760 000 руб. за счет платных услуг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проводить фармакоэкономический анализ различных РКС с учетом риска развития КИН довольно сложно из-за того, что частота КИН, выявленная в

разных исследованиях, существенно варьирует. Последнее обусловлено изменениями в критериях диагностики КИН, а также особенностями выполнения диагностического исследования (тип процедуры и объем вводимого РКС) и различиями в характеристиках включенных больных. В связи с этим в нашей модели мы использовали не значения частоты КИН из какой-либо отдельной работы, а усредненные показатели для пациентов с низким, средним и высоким риском развития КИН, рассчитанные в одном из исследований [27], направленных на разработку подходов к прогнозированию риска КИН. Данные этого исследования были получены на популяции больных, которым проводили чрескожные вмешательства, однако существует консенсус экспертов, что этот подход может быть применен и для прогнозирования риска поражения почек при других процедурах, в частности при КТ с контрастным усилением [30]. В целом все существующие модели для прогнозирования риска КИН обладают существенными ограничениями, но более точных подходов до сих пор не разработано.

Усредненная частота развития КИН была использована нами для наименее безопасного йогексола, а частоту КИН для йоверсола и йопромиды мы прогнозировали на основе рассчитанных нами в непрямом сравнении значений относительного риска развития КИН для пар йоверсол – йогексол и йопромид – йогексол. Таким образом, в нашей модели прогнозируются не столько затраты на лечение осложнений КИН при применении йоверсола, йогексола или йопромиды, сколько разница в затратах, зависящих от выбора РКС.

Отдельной проблемой является расчет затрат на применение РКС. Теоретически может быть использовано два подхода: расчет затрат исходя из цены на 1 мл препарата или 1 мг йода [31]. В нашем исследовании мы рассчитывали затраты на 1 мл РКС с одинаковой концентрацией йода (300 мг/мл), так как в рекомендациях по проведению исследований с контрастированием обычно приводится объем контраста в миллилитрах, а данные о зависимости качества изображения от концентрации йода в контрасте неоднозначны. Например, в исследовании Behrendt с соавт. [32] не было обнаружено значимых различий в качестве изображения при проведении КТ грудной клетки с РКС с концентрацией йода 300 и 400 мг/мл.

При оценке экономической эффективности применения йоверсола в ПЗШ мы использовали результаты зарубежного исследования о времени проведения КТ при применении РКС разных форм выпуска [10]. Эти данные могут быть уточнены в дальнейшем при проведении аналогичных отечественных исследований. Прогнозирование расходов и доходов медицинской организации при внедрении РКС в ПЗШ проведено

нами на основе опроса трех экспертов и, конечно, не могло учесть все возможные вариации в организации работы КТ-отделений. В то же время опрошенные эксперты дали сходные ответы на вопросы относительно работы КТ-отделений, что позволяет считать сформированное представление о типичном КТ-отделении обоснованным.

В упомянутом мультицентровом исследовании Enterline [10], где для оценки экономической эффективности применения РКС в ПЗШ изучалось время проведения КТ при использовании РКС разных форм выпуска, сделанное автором заключение было по существу таким же, как и наше, хотя абсолютный размер «выгоды» был представлен не в числе дополнительно проведенных КТ-процедур, а в высвободившихся часах.

Нужно отметить, что в нашем исследовании мы не учитывали потенциальное влияние использования РКС в ПЗШ на уменьшение риска развития инфекционных осложнений (септицемии, внутрибольничного заражения ВИЧ и вирусами гепатитов В и С). Этот вопрос может стать темой дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. За счет большей вероятности возникновения КИН и ассоциированных с ней осложнений прямые медицинские затраты при использовании препарата йогексол выше, чем при использовании йоверсола (Оптирей): в расчете на одного пациента разница в издержках варьирует от 469,16 руб. при низком риске КИН до 3312,00 руб. при высокой степени риска КИН в пользу йоверсола, что позволяет сделать вывод об экономической целесообразности использования последнего.

2. При сопоставимой безопасности по критерию развития КИН йоверсол несколько уступает йопромиду с экономической точки зрения за счет меньшей цены последнего. Однако увеличение расходов при использовании йоверсола незначительно и может нивелироваться при изменении стоимости РКС: так, в случае снижения стоимости 1 мл йоверсола на 8,8% от исходного, использованного в анализе значения (23,35 руб.), йопромид утратит свое экономическое преимущество при применении у пациента с высоким риском КИН.

3. Применение йоверсола в ПЗШ по сравнению с йоверсолом во флаконах позволит за счет сокращения времени на выполнение КТ с контрастным усилением проводить одно дополнительное исследование в день, или 300 дополнительных исследований в год при 6-дневной рабочей неделе, что будет способствовать повышению доступности медицинской помощи и обеспечит возможность получения дополнительного дохода для медицинской организации. При этом организация не понесет дополнительных затрат на

приобретение йоверсола в ПЗШ вместо флаконов, так как исключаются затраты на расходные материалы, необходимые для введения пациенту РКС из флакона (колбы и магистрали для инжектора).

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность Татьяне Никитской за инициативу проведения и поддержку данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.W. and members of contrast media safety committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media induced nephrotoxicity: A consensus report. *Eur Radiol.* 1999; 9: 1602–1613.
2. Stacul F., van der Molen A.J., Reimer P., Webb J.A., Thomsen H.S., Morcos S.K., Almén T., Aspelin P., Bellin M.F., Clement O., Heinz-Peer G. Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011 Dec; 21(12): 2527–2541.
3. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989; 36: 730–740.
4. Rudnik M.R., Goldfarb S., Wexler L., et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int.* 1995; 47: 254–261.
5. Manske C.L., Sprafka J.M., Strony J.T., Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990; 89: 615–620.
6. James M.T., Samuel S.M., Manning M.A., et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Jan 15.[Epubaheadofprint]
7. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G., et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jun; 53(6): 961–973. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034. Epub 2009 Apr 5.
8. Reed M., Meier P., Tamhane U.U., et al. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Jul; 2(7): 645–654.
9. Heinrich M.C., Häberle L., Müller V., et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2009 Jan; 250(1): 68–86.
10. Enterline D. A multicenter time-efficiency trial (A time and motion study in CT imaging). *Imaging Economics Supplement.* February 2003. S2–S14.
11. Vogl T.J., Wessling J., Buerke B. An observational study to evaluate the efficiency and safety of ioversol pre-filled syringes compared with ioversol bottles in contrast-enhanced examinations. *Acta Radiol.* 2012 Oct 1; 53(8): 914–920. doi: 10.1258/ar.2012.120303. Epub 2012 Sep 14.
12. Rudnick M.R., Davidson C., Laskey W., et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) trial. *Am Heart J.* 2008 Oct; 156(4): 776–782.
13. Chuang F.R., Chen T.C., Wang I.K., et al. Comparison of iodixanol and iohexol in patients undergoing intravenous pyelography: a prospective controlled study. *Ren Fail.* 2009; 31(3): 181–188. doi: 10.1080/08860220802669636.
14. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003; 348: 491–499.
15. Chalmers N., Jackson R.W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol.* 1999; 72: 701–703.
16. Sinha S.K., Berry W.A.D., Bueti J., et al. The Prevention of Radio-contrast-induced Nephropathy Trial (PRINT): a prospective, double-blind, randomized, controlled trial of iso-osmolar versus low-osmolar radio contrast in combination with n-acetylcysteine versus placebo [abstr]. *Circulation* 2004; 110(suppl 5): 377.
17. Siegle R.L., Gavant M.L. Comparison of iodixanol with iohexol in excretory urography. *Acad Radiol.* 1996; 3(suppl 3): S524–S527.
18. Hill J.A., Cohen M.B., Kou W.H., et al. Iodixanol, a new isosmotic nonionic contrast agent compared with iohexol in cardiac angiography. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 57–63.
19. Bolognese L., Falsini G., Schwenke C., et al. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] Trial). *Am J Cardiol.* 2012 Jan 1; 109(1): 67–74. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.006. Epub 2011 Sep 22.
20. Serafin Z., Karolkiewicz M., Gruszka M., et al. High incidence of nephropathy in neurosurgical patients after intra-arterial administration of low-osmolar and iso-osmolar contrast media. *Acta Radiol.* 2011 May 1; 52(4): 422–429. doi: 10.1258/ar.2011.100501. Epub 2011 Mar 9.
21. Shin D.H., Choi D.J., Youn T.J., et al. Comparison of contrast-induced nephrotoxicity of iodixanol and iopromide in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2011 Jul 15; 108(2): 189–194. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.019. Epub 2011 May 3.
22. Nie B., Cheng W.J., Li Y.F., et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Dec 1; 72(7): 958–965. doi: 10.1002/ccd.21713.
23. Juergens C.P., Winter J.P., Nguyen-Do P., et al. Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and intervention: a randomized trial. *Intern Med J.* 2009 Jan; 39(1): 25–31.
24. Nguyen S.A., Suranyi P., Ravenel J.G., et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology.* 2008; 248: 97–105.
25. Feldkamp T., Baumgart D., Elsner M., et al. Nephrotoxicity of isoosmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol.* 2006; 66: 322–330.
26. Carraro M., Malalan F., Antonione R., et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol.* 1998; 8: 144–147.
27. Mehran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International.* 2006; 69: S11–S15.
28. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E., et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002; 105: 2259–2264.
29. Ozturk S., Arpacı D., Yazıcı H., Taymeç D.G., Aysuna N., Yildiz A., Sever M.S. Outcomes of acute renal failure patients requiring intermittent hemodialysis. *Ren Fail.* 2007; 29(8): 991–996.
30. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R., Davidson C., Lameire N., Stacul F., Tumlin J. CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18; 98(6A): 27K–36K.
31. Крысанов И.С., Зорин Н.А., Свешникова Н.Д. Фармакоэкономический анализ применения рентгеноконтрастных препаратов йопромид (Ультравист®) и йодиксанол (Визипак®). *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2010; Т. 4: 87–96.
32. Behrendt F.F., Plumhans C., Keil S., Mühlenbruch G., Das M., Seidensticker P., Mutscher C., Günther R.W., Mahnen A.H. Contrast enhancement in chest multidetector computed tomography: intra-individual comparison of 300 mg/ml versus 400 mg/ml iodinated contrast medium. *Acad Radiol.* 2009 Feb; 16(2): 144–149.

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 90
Телефон: +7 (916) 479-7524
E-mail: festa11@yandex.ru

Хачатрян Георгий Рубенович

научный сотрудник Автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении»

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (916) 479-7524
E-mail: revenant87@yandex.ru

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения 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 90
Телефон: +7 (495) 921-1089
E-mail: avksent@yahoo.com

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 90
Телефон: +7 (495) 921-1089
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Андре Мюллер-Йорк

директор по международному сотрудничеству в области политики здравоохранения и экономических исследований компании «Малинкрофт Фармасьютикалс»

Адрес для переписки:

Gewerbepark 1; 93333 Neustadt/Donau, Germany
Телефон: +49 (173) 563-3661
E-mail: andre.mueller-york@mallinckrodt.com

ORIGINAL RESEARCH**Pharmacoeconomic Analysis of Ioversol for Contrast-Induced X-Ray Diagnostic Procedures**

O.I. Ivakhnenko, G.R. Khachatryan, M.V. Avxentyeva, O.Yu. Rebrova, A. Mueller-York

Objective: to perform pharmacoeconomic analysis of ioversol used for x-ray diagnostic procedures in Russian health care setting.

Methods. MS Excel model was constructed to calculate the direct medical costs for using three contrast media (ioversol, iohexol, iopromide) taking into account the risk of contrast-induced nephropathy (CIN) and CIN-associated complications. Data for the model were extracted from the published clinical trials and reviews. We performed an indirect comparison of three studied contrast media to calculate the relative risk (RR) of CIN for ioversol vs iohexol, ioversol vs iopromide and iopromide vs iohexol. This RR value was used in the model to simulate the impact of safety differences between contrasts on the costs. Direct medical costs were calculated from the health care system point of view. Costs of cardiovascular complications, respiratory distress syndrome and hemodialysis for acute kidney injury were taken into account.

Secondly we calculated the differences in expenditures of the medical organization if ioversol prefilled syringes (PFS) or bottles are used. We also calculated the expected time differences for contrast-enhanced CT procedures in a typical CT room due to the implementation of PFS. The benefit was expressed in a number of patients examined and in monetary value due to the providing extra CT procedures.

Results. Direct medical costs are higher for iohexol than for ioversol due to the higher rate of CIN and CIN-associated complications: net benefit is 469,16 and 3313,13 rubles per patient with low and high risk of CIN correspondingly. Still iopromide is less expensive than iohexol due to the lower price.

Ioversol PFS are efficient for the medical care provider because they allow to perform 1 extra CT scan procedure per day. It means 300 patients may be examined per year when CT room functions 6 days a week. These extra procedures can provide benefit for the medical organization of 1,03 or 2,28 million rubles if services are covered from the health care system budget or from the patients directly.

KEYWORDS: ioversol, iohexol, iopromide, direct costs, contrast-induced nephropathy (CIN), prefilled syringes (PFS).

Анализ затрат на оказание специализированной онкологической помощи детям в Челябинской области

И.И. Спичак^{1,2}, Д.Н. Ганиева¹, Е.В. Жуковская³

¹ Областной онкогематологический центр для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

³ ФБУ «ФНКЦ ННИ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева»

Изучена структура общих затрат при оказании специализированной помощи детям с онкологической патологией в условиях регионального центра. Проведен анализ не прямых затрат государства, связанных с лечением данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: структура затрат на лечение, косвенные затраты, потери государства, социальные выплаты, онкологическая патология.

В условиях ограниченных материальных ресурсов государство и здравоохранение не имеют права на затраты, не приводящие к улучшению качества жизни пациентов с заболеваниями, относящимися к группе социально значимых. Затраты государства на эту категорию пациентов весьма многогранны, их сложно учесть, а потому складывается ложное мнение по этому вопросу [1]. Общество совершенно не имеет представления как о структуре, так и об общей сумме своих затрат. Не обсуждается, к примеру, вопрос о том, на каком этапе надо повышать затраты, чтобы уменьшить ущерб государства от этих заболеваний: на медицинские технологии или на пособие по инвалидности? Возможен ли такой подход, когда увеличение затрат на медицинскую технологию (лечение или реабилитацию) существенно сократит затраты, связанные с нетрудоспособностью, и другие социальные выплаты [2, 3]? Поиск ответов на эти вопросы – процесс сложный и мультидисциплинарный. На наш взгляд, первым шагом на этом пути должен быть анализ реальной обстановки: чтобы двигаться вперед, необходимо достаточно точно знать исходное положение дел.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью начатого нами исследования является повышение качества оказания специализированной медицинской помощи детям с социально значимыми заболеваниями путем поиска оптимальных решений с помощью фармакоэкономического анализа.

Для достижения цели исследования нами были определены следующие задачи:

1. Определить соотношение прямых медицинских и немедицинских затрат, сопровождающих лечение

детей с заболеваниями крови и злокачественными новообразованиями.

2. Оценить затраты, связанные с нетрудоспособностью лиц, осуществляющих уход за детьми во время госпитализации, включая оплату листов нетрудоспособности и произведенный валовой внутренний продукт (ВВП).

3. Оценить затраты, которые несет государство в связи с инвалидизацией пациентов (выплатой пособий и оплатой измеряемых льгот, предусмотренных для данной категории пациентов).

4. Оценить «бремя болезни», сопоставить объемы прямых медицинских и немедицинских затрат с косвенными затратами на лечение обозначенной группы пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Существующие методы фармакоэкономического анализа отличаются друг от друга с точки зрения исследовательских возможностей и уровня сложности. По данным систематического обзора 24 литературных источников в подавляющем большинстве в работах изучалась структура затрат в разрезе стоимости лечения заболевания (включая расходы на лекарственные препараты, расходные материалы, лечебно-диагностические мероприятия и гостиничные услуги). Затраты на лекарственные средства учитывают все 100% исследователей, расходные материалы – 95%, диагностические мероприятия – 70%, гостиничные услуги – около 50% исследователей и только около 5% оценок учитывают различные категории не прямых затрат [2–6].

Считается, что для более полной оценки влияния медицинской технологии на экономику страны в це-

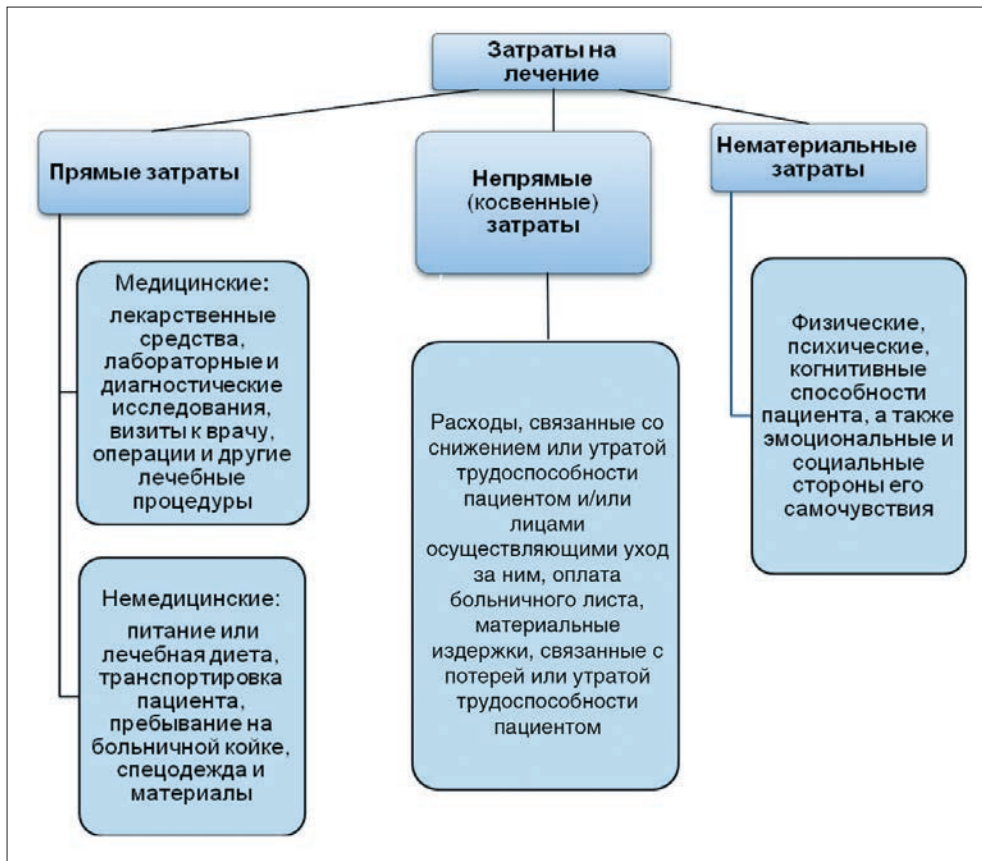


Рис. 1. Структура затрат на лечение.

лом необходима оценка «бремени болезни». Такой подход позволяет учесть потери общества, связанные с распространением того или иного заболевания, и перевести показатели здоровья населения в показатели предотвращенных расходов государства. Это дает возможность определить общую выгоду даже в том случае, когда расходы на здравоохранение возрастают – результат внедрения новой медицинской технологии будет определяться уже по величине предотвращаемого социально-экономического ущерба [7].

В целом «стоимость заболевания» отражает ценность ресурсов, израсходованных в связи с его возникновением и распространением. Понесенные издержки включают в себя как материальные (прямые и косвенные), так и нематериальные потери (страдания заболевшего, его родственников и окружающих). Наименее определенными среди всех издержек, включаемых в расчет стоимости заболевания, являются потери нематериального характера. Это связано не только с методологическими сложностями, но и с недостаточностью информации. Что касается материальных затрат – наиболее разработана методология определения прямых затрат, а вот методология расчета косвенных затрат, связанных с производственными потерями, все еще вызывает споры среди экономистов [8–9].

Прямые затраты включают в себя стоимость использованных ресурсов (затраты как на лечение, так и

на другую деятельность, обусловленную заболеванием, – например, социальные выплаты) и упущенную выгоду, которая может определяться как «ценность неосуществленной возможности использовать ресурсы, которые были использованы в результате наличия заболевания». Косвенные затраты – это производственные потери, обусловленные потерей и снижением трудоспособности заболевшего работника, а также преждевременной смертью в результате болезни. Оценка косвенных издержек достаточно сложна из-за отсутствия общепринятых способов расчета стоимости товаров и услуг, которые не были произведены из-за проблем, связанных со здоровьем работников [10].

Согласно принятым в фармакоэкономике определениям, затраты на здравоохранение имеют следующую структуру (рис. 1).

Объектом исследования были пациенты Областного онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Гераяна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», проходившие лечение в период с 1.01.2008 по 31.12.2012 гг. Основным условием для включения в исследование было наличие данных, необходимых для максимально полного учета затрат.

Абсолютное количество пациентов на данном этапе исследования составило 42 человека. Возраст на момент постановки диагноза был от 9 месяцев до 12

лет, средний возраст пациентов составил $6,4 \pm 5,6$ лет, соотношение мальчиков и девочек оказалось 3,7 : 1.

Распределение пациентов по диагнозам представлено в табл. 1. Наибольшее число пациентов было с острым лимфобластным лейкозом, что соответствует статистике заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей и подростков.

Таблица 1. Распределение включенных в исследование пациентов по диагнозам

№	Нозологические группы	Количество пациентов	
		Абс.	%
1	Острый лимфобластный лейкоз (код по МКБ С91)	21	50
2	Острые нелимфобластные лейкозы (код по МКБ С92–96)	3	7,1
3	Злокачественные лимфомы (Ходжкина и неходжкинские) (код по МКБ С81–85)	9	21,45
4	Солидные злокачественные новообразования (нефробластома, рабдомиосаркома и др.) (код по МКБ С40–72)	9	21,45
Итого		42	100

По каждому пациенту за период с 1.01.2008 по 31.12.2012 гг. мы анализировали следующие данные:

- 1) количество госпитализаций;
- 2) длительность пребывания в стационаре;
- 3) прямые расходы, связанные с лечением;
- 4) прямые расходы, напрямую не связанные с лечением (немедицинские затраты);
- 5) длительность периода нетрудоспособности лиц, осуществляющих уход за пациентами;
- 6) расходы, связанные с оплатой периода нетрудоспособности лицам, осуществляющим уход за пациентами;
- 8) расходы, связанные с инвалидностью пациентов (социальная пенсия, льготное обеспечение медикаментами, обеспечение обучения на дому);
- 9) потери государства, связанные с непроизведенной продукцией и отсутствием на рабочем месте лиц, осуществляющих уход за пациентами.

Для анализа принимались в расчет данные государственной и официальной статистики:

- ВВП за период 2008–2012 гг.;
- средняя заработная плата в Челябинской области за 2008–2012 гг.;
- тарифы Челябинского областного ФОМС на оплату медицинских и немедицинских затрат лечебного учреждения за оказание медицинской помощи больным с включенными в анализ диагнозами (из расчета на один законченный случай);
- сведения социальных служб по денежному наполнению пособий и льгот [11–16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прямые медицинские затраты на включенных в исследование пациентов приведены в табл. 2.

Таблица 2. Прямые медицинские затраты

№	Показатель	Значение
1	Количество пациентов	42
2	Общее количество госпитализаций	447
3	Среднее количество госпитализаций на одного пациента	10,64
4	Прямые медицинские затраты на одну госпитализацию, руб.	95 975
5	Всего медицинских затрат на одного пациента, руб.	1 158 951,0 ± 399 244,4

Для анализа принимались в расчет данные государственной и официальной статистики: тарифы Челябинского областного ФОМС на оплату медицинских и немедицинских затрат лечебного учреждения по данному виду нозологий из расчета на один законченный случай [12–17].

В состав медицинских затрат включены расходы, потребляемые в ходе оказания специализированной медицинской помощи, которые составляют 48 675 936 руб. на 447 госпитализаций 42 пациентов. Однако к прямым расходам относятся также затраты, необходимые для обеспечения деятельности медицинской организации в целом, но не потребляемые в процессе оказания медицинской помощи. Они приведены в табл. 3.

Таблица 3. Прямые немедицинские затраты на включенных в анализ пациентов

№	Показатель	Значение
1	Количество пациентов	42
2	Общее количество госпитализаций на всех пациентов	447
3	Среднее число госпитализаций из расчета на одного пациента	9,5 ± 3,5
4	Прямые немедицинские затраты из расчета на одну госпитализацию, руб.	8271,5
5	Стоимость немедицинских затрат на все лечение из расчета на одного пациента, руб.	99 155,10 ± 34 157,80

Всего прямые медицинские и прямые немедицинские затраты специализированного стационара составили $1\,158\,951,0 \pm 399\,244,4$ и $99\,155,10 \pm 34\,157,80$ руб. соответственно на одного пациента за весь период лечения. Затраты на 447 госпитализаций, имевших место у 42 пациентов за анализируемый период, составили 52 840 449,00 руб.; в расчете на одного пациента – $1\,258\,106,00 \pm 433\,402,20$ руб.

Затраты государства в период лечения пациентов включают в себя не только обеспечение лечебного процесса, но также социальное обеспечение пациентов. Неотъемлемой частью этих затрат являются выплаты по листам нетрудоспособности лицам, осуществляющим уход за больными детьми в период лечения (табл. 4).

Таблица 4. Затраты, связанные с оплатой листов нетрудоспособности лиц, осуществляющих уход за больными детьми, включенными в исследование (n = 42)

№	Показатель	Значение
1	Общее количество дней нетрудоспособности	21 327
2	Среднее количество дней нетрудоспособности по уходу за больным ребенком–инвалидом на одного пациента	507,8 ± 78,5
3	Общая сумма выплат по листам нетрудоспособности по уходу за больным ребенком–инвалидом, руб.	11 802 465,00
4	Выплаты по листам нетрудоспособности из расчета на одного пациента, руб.	281 011,10 ± 65 591,60

При расчете данных о выплатах по листам нетрудоспособности использовались методики бухгалтерского учета и согласно Федеральному Закону №255-ФЗ «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности в связи с материнством» [11, 12]. Средняя заработная плата в регионе в 2008–2013 гг. составила 15 826 руб. [17], тариф на оплату одного дня нетрудоспособности в среднем составил 615 руб.

Исходя из указанных тарифов и длительности лечения, общие выплаты Фонда социального страхования по листам нетрудоспособности в период всего лечения 42 пациентов составили 11 802 465 руб.

Социальные выплаты семьям детей-инвалидов, включенным в исследование, приведены в табл. 5.

Таблица 5. Социальные выплаты, связанные с инвалидностью пациентов, включенных в исследование (n = 42)

Тип пособия	Ежемесячное наполнение льготы, руб.	Общая величина льготного обеспечения на одного пациента, руб.
Пособие по уходу за детьми дошкольного возраста	6340,00	380 400,00
Социальная пенсия (по инвалидности)	10 009,00	600 540,00
Пособие на обеспечение учебного процесса на дому, для детей школьного возраста	1500,00	90 000,00
Пособие по уходу на дому за детьми дошкольного возраста, не посещающими детские сады	7800,00	468 000,00
Пособие на обеспечение медикаментами на льготных условиях в амбулаторных условиях	900,00	54 000,00

Наибольшую часть составили выплаты социальной пенсии – 38%. Следующими по величине стали пособия по уходу за детьми дошкольного возраста, не посещающими детские сады, пособия по уходу за детьми дошкольного возраста и пособия на обеспечение учебного процесса на дому для детей школьного возраста, доли которых составили 29, 24 и 6% соответственно. На пособия по обеспечению медикаментами на льготных условиях во время амбулаторного

лечения пришлось 3% от общей суммы социальных выплат, связанных с инвалидностью (рис. 2).



Рис. 2. Структура социальных выплат, связанных с инвалидностью пациентов, включенных в исследование.

Информация о затратах, относящихся к выплатам пособий, связанных с инвалидностью пациентов, была запрошена и получена в Челябинском министерстве социальной защиты населения.

Продолжительный курс лечения детей с онкопатологией и, соответственно, длительное отсутствие на рабочем месте лиц, осуществляющих уход за ними, не позволяет участвовать указанным лицам в производстве ВВП. В связи с этим за период лечения исследуемой категории пациентов государство несет определенные потери, которые рассчитаны нами на основании данных о длительности отсутствия на рабочем месте и средними в исследуемый период показателями ВВП на одного человека (табл. 6).

Таблица 6. Потери государства, связанные с произведенной продукцией

№	Показатель	Значение, руб.
1	Среднее значение ВВП в день из расчета на душу населения	417
2	Общее количество дней нетрудоспособности	21 327
3	Общее значение произведенного ВВП	9 077 343
4	Потери государства, связанные с произведенной продукцией из расчета на одного пациента (M ± m)	232 752,4 ± 36 283,9

В расчеты были включены данные о ВВП в 2008–2012 гг. [16].

Анализ не прямых затрат, которые несет государство в связи с произведенным валовым продуктом, показал, что общие затраты составили 9 077 343 руб. на 42 пациентов и 232 752,4 ± 36 283,9 руб. на одного пациента соответственно.

Таблица 7. Структура общих затрат, обусловленных онкологическим заболеванием у ребенка

Вид затрат	Тип затрат	Расходы на одного пациента, руб. (M ± m)	Затраты на группу (n = 42)	
			руб.	%
Прямые затраты	Прямые медицинские	1 158 951,00 ± 39244,40	48 675 936,00	37,0
	Прямые немедицинские	99 155,10 ± 34 157,80	4 164 513,00	3,2
Непрямые затраты	Расходы системы социальной защиты (выплаты пособий по инвалидности)	1 538 940,00	55 185 480,00	42,1
	Расходы фонда социального страхования (выплаты по листам нетрудоспособности)	281 011,10 ± 65 591,60	11 802 465,00	9,0
	Стоимость произведенной продукции (произведенный ВВП)	232 752,40 ± 36 283,90	9 077 343,00	7,0
	Расходы на дополнительное лекарственное обеспечение	54 000,00	2 268 000,00	1,7
Итого		21 862 289,50 ± 20 045 612,30	131 173 737,00	100

Оценивая сводные данные о прямых и непрямых затратах государства во время лечения, можно отметить, что непрямые затраты преобладают над прямыми, а доли каждого типа затрат в общей структуре распределены неравномерно (табл. 7).

Анализ общих затрат показал, что прямые затраты составили 52 840,4 млн руб. – 40% в общей структуре, в то время как непрямые (косвенные) затраты составили 78 333,3 млн руб. – 60% в общей структуре затрат государства.

Как показывают результаты расчетов, общие затраты государства на весь период лечения для данной группы детей с социально значимой патологией можно сравнить с айсбергом, где на поверхности высокие прямые затраты, но кажущиеся «невидимыми» косвенные затраты на их социальное обеспечение оказываются еще более значимыми.

Поскольку непрямые затраты на лечение детей с онкологическими заболеваниями велики, их необходимо учитывать при экономическом обосновании региональных, федеральных и целевых программ оказания помощи детям с онкологической патологией. Высокая затратность социального обеспечения детей с онкологической патологией должна сделать эту область важной с точки зрения разработки эффективных методов лечения, позволяющих сократить как сроки лечения, так и риски, связанные с инвалидизацией и снижением качества жизни пациентов и социальной активности.

ВЫВОДЫ

1. Средняя длительность пребывания в стационаре одного пациента составила 507,8 ± 78,5 дней; затраты на лечение одного включенного в анализ ребенка с онкологическим заболеванием составили за период лечения 1 258 106,00 ± 433 402,20 руб., в том числе прямые медицинские – 1 158 951,0 ± 399 244,4 руб., немедицинские – 99 155,10 ± 34 157,80 руб.

2. Затраты, обусловленные нетрудоспособностью лиц, осуществляющих уход за больным ребенком, составили 11 802 465 руб. на всех включенных в исследование пациентов (42 человека), или в среднем 281 011,1 ± 65 591,60 тыс. руб. на одного пациента за период лечения (9% от общих затрат).

3. Потери государства, связанные с отсутствием работника на рабочем месте и, соответственно, непроизведенной продукцией, также имеют значительную долю в структуре непрямых затрат и составили на одного включенного в анализ пациента 232 752,4 ± 36 283,90 руб. (7% от общих затрат).

4. Затраты, возмещаемые социальными учреждениями Челябинской области пациентам в связи с инвалидностью, составили на одного пациента 1 538 940 тыс. руб. (42% в структуре общих затрат).

5. В структуре общих затрат прямые затраты на лечение составили 40%, а непрямые затраты – 60%.

ЛИТЕРАТУРА

- Кадыров Ф.Н. Экономические методы оценки эффективности деятельности медицинских учреждений. – М.: Менеджер здравоохранения, 2011; 490 с.
- Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б., Горохова С.Г., Кобина С.А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). – М.: Ньюдиамед, 2000; с. 80–85.
- Белюсов Ю.Б., Быков А.В. Фармакоэкономика: выбор оптимальных методов лечения. Медицинские новости. 2003; №12: 27–29.
- Концевая А.В., Калинина А.М. Оценка экономической эффективности медицинских технологий. Заместитель главного врача. 2008; №2: 23–27.
- Клинико-экономический анализ (под ред. П.А. Воробьева) – М.: Ньюдиамед, 2008; 404 с.
- Гусарова Г.И., Павлов В.В., Ларионов Ю.К., Мальшин Ю.А. О роли стандартизации в повышении структурной эффективности системы здравоохранения. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004; № 5: 16–18.
- Колбин А.С. Инновации в практическом здравоохранении: особенности внедрения. – VII Общероссийский медицинский форум, Сибирский федеральный округ 6.09.2012. Омск. – palliamed.ru/news/news_290.html

8. Хальфин А., Какорина Е.П., Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Лукьянцева Д.В. Клинико-экономические матрицы планов ведения больных как основа расчета затрат на обеспечение медицинской помощи. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004; №9: 3–6.
9. Цыбин А.К., Пилипцевич Н.Н., Абельская И.С. и др. Современные подходы к отбору и оценке новых технологий, рекомендуемых для использования в медицинской практике. – М.: Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2002; №3: 18–22.
10. Griffiths D.A.T. Economic evaluation of health Services. Conceptual methodology applied to sketching programs // Rev. Epidemiol. Publ., 1981. V. 29. P. 85–101.
11. Федеральный закон №255-ФЗ от 29.12.2006 г. «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности в связи с материнством».
12. Федеральный закон №326-ФЗ от 29.11.2010 г. «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
13. Федеральный закон Российской Федерации №51-ФЗ от 5.04.2013 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации».
14. Закон Челябинской области №433-ЗО от 20.12.2012 «О бюджете Челябинского областного фонда обязательного медицинского страхования на 2013 г. и на плановый период 2014 и 2015 гг.».
15. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28.02.2011 г. №158н «Об утверждении правил обязательного медицинского страхования».
16. Приказ МЗ России №163 от 27.05.2000 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения».
17. Росстат, <http://www.gks.ru>, 2013 г.

Сведения об авторах:

Спичак Ирина Ильинична

руководитель Областного онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», профессор кафедры госпитальной педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета, д-р мед. наук

Ганиева Джамиля Наилевна

медицинский менеджер Областного онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»

Жуковская Елена Вячеславовна

заведующая научно-организационным отделом ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева», профессор, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

454076, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42А

Телефон: +7 (351) 261-1371

E-mail: irina_spichak@mail.ru

ORIGINAL RESEARCH

Costanalysis in Children with Oncological Diseases in Chelyabinsk Region

I.I. Spichak, D.N. Ganieva, E.V. Zhukovskaya

Structure of general costs associated with oncological diseases in children was studied at the regional medical center. Direct and indirect costs were estimated from the state budget point of view.

KEYWORDS: cost structure, health care costs, indirect costs, productivity losses, benefit payments, oncological diseases.

Клинические исследования технологий лечения рака поджелудочной железы: аналитический обзор

Г.Р. Хачатрян

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

Рак поджелудочной железы занимает весомое место в структуре онкологических заболеваний. В статье представлен аналитический обзор современных клинических исследований технологий, применяемых в лечении злокачественных новообразований поджелудочной железы, в том числе таких, как лапароскопическая хирургия, адъювантная и неoadъювантная химио- и химиолучевая терапия, панкреатодуоденэктомия и другие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доказательная медицина, рак поджелудочной железы, аналитический обзор, современные технологии, клинические исследования, лапароскопическая хирургия, неoadъювантная химиолучевая терапия, панкреатодуоденэктомия.

В настоящее время использование принципов доказательной медицины является неотъемлемой частью оценки эффективности и безопасности современной технологии лечения любого заболевания или клинического состояния. Рак поджелудочной железы (РПЖ) не является исключением из этого правила. При принятии решения об использовании того или иного метода лечения для пациента с РПЖ врачи ориентируются не только на собственный клинический опыт, но также не в меньшей степени и на результаты клинических исследований, будь то мета-анализы, рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) или обсервационные исследования. Несомненно, такой подход является необходимым условием для выбора наиболее эффективного и безопасного лечения, назначаемого с учетом тяжести заболевания и распространенности опухолевого процесса.

Злокачественные новообразования поджелудочной железы занимают одно из весомых мест в структуре онкологических заболеваний. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2012 г. первичная заболеваемость раком поджелудочной железы в структуре онкологических заболеваний в РФ составила 2,89% (15 193 человека), а смертность от данной патологии – уже 5,62% (16 185 человек), и по этому показателю РПЖ занимает четвертое место среди всех онкологических заболеваний в РФ за 2012 г. [1]. При этом более 80% случаев заболевания выявляются на запущенных стадиях: 21,2% от всех случаев РПЖ в 2012 г. было выявлено на III стадии, а 60,3% – на IV стадии. Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественной опухоли поджелудочной железы составила 68,1% [2]. Такие

показатели подтверждают важность своевременной диагностики, а также комплексного лечения больных РПЖ с использованием всех доступных современных технологий.

Все сказанное определило актуальность выполнения аналитического обзора исследований 2010–2013 гг., отражающих современные подходы к лечению РПЖ.

Цель обзора: установить количество и выявить дизайн исследований современных технологий лечения рака поджелудочной железы, а также рассмотреть основные результаты, полученные их авторами.

Методика обзора

В рамках данного обзора интерес представляли как завершенные (2010–2013 гг.), так и текущие исследования ключевых технологий в лечении РПЖ.

Основным направлением поиска были исследования, выполняемые в ведущих медицинских центрах США и Западной Европы. Источниками данных служили веб-сайты таких медицинских центров и реферативная база данных Medline. Ключевые технологии и поисковые запросы (сформулированные по результатам обсуждения с экспертами) представлены в табл. 1.

Поиск исследований и оценка их методологического качества были выполнены в соответствии со стандартными операционными процедурами Автономной некоммерческой организации (АНО) «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении». В табл. 3 представлены уровни доказательности данных в зависимости от дизайна исследования.

Таблица 1. Ключевые технологии лечения рака поджелудочной железы и поисковые запросы

Ключевые технологии лечения рака поджелудочной железы	Поисковые запросы
Лапароскопическая хирургия	pancreatic + cancer + laparoscopic + surgery
	pancreatic + cancer + laparoscopy
Прогностические маркеры	pancreatic + cancer + molecular markers
	pancreatic + cancer + biomarkers
Панкреатоеюностомия	pancreatic + cancer + pancreatico–jejunal anastomosis
	pancreatic + cancer + pancreatico–jejunostomy
Резекция мезентериальных сосудов	pancreatic + cancer + mesenteric vessels resection
Лимфодиссекция	pancreatic + cancer + lymph node dissection
	pancreatic + cancer + lymphadenectomy
Панкреатэктомия, панкреатодуоденэктомия	pancreatic + cancer + pancreatectomy
	pancreatic + cancer +pancreaticoduodenectomy
Адьювантная химио– и химиолучевая терапия	pancreatic + cancer + adjuvant + chemotherapy
	pancreatic + cancer + adjuvant + chemoradiotherapy
Неoadьювантная химио– и химиолучевая терапия	pancreatic + cancer + neoadjuvant + chemotherapy
	pancreatic + cancer + neoadjuvant + chemoradiotherapy

Таблица 2. Медицинские центры США 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. Уровни доказательности данных в зависимости от дизайна исследования

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

Результаты обзора

В процессе поиска было найдено **63 работы** (20 систематических обзоров, 11 РКИ и 32 обсервационных исследования), из которых 56 были завершены и 7 являлись текущими исследованиями (рис. 1). В табл. 4 представлено количество найденных исследований, оценивающих современные технологии лечения РПЖ, а также динамика их выполнения в период с 2010 г. по настоящее время (рис. 2).

В ходе поиска мы обнаружили 15 работ, оценивающих применение **лапароскопической хирургии** в лечении РПЖ, из них 8 систематических обзоров [3–10] и 7 обсервационных исследований [11–17]. Выводы авторов 8 систематических обзоров [3–10] и 5 обсервационных исследований [11–15] одно-

значны: лапароскопическая дистальная панкреатэктомия (лапароскопическая панкреатодуоденэктомия) является осуществимым, эффективным и безопасным методом хирургического вмешательства при РПЖ. По данным обсервационного исследования [16], лапароскопическая тотальная панкреатэктомия с ручной ассистенцией¹ («рукой помощи») является безопасным методом вмешательства при злокачественных опухолях поджелудочной железы. Авторами еще одного обсервационного исследования [17] доказано, что лапароскопически-ассисти-

¹ Минимально инвазивная методика; заключается во введении недоминантной руки хирурга при помощи устройства для доступа руки через специальный разрез с сохранением пневмоперитонеума.

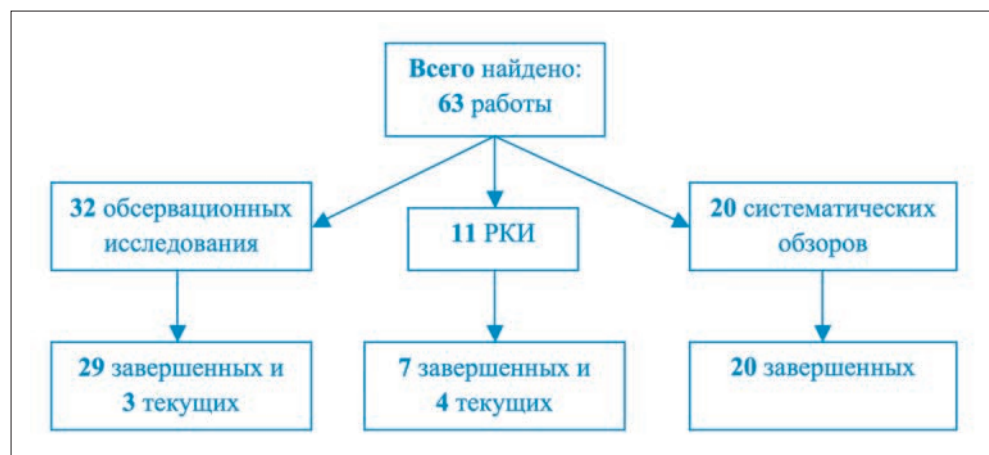


Рис. 1. Результаты поиска: число завершённых и текущих исследований различного дизайна.

Таблица 4. Число найденных исследований различных технологий лечения рака поджелудочной железы

Технология	Число найденных исследований
Лапароскопическая хирургия	15
Прогностические маркеры	11
Панкреатоеюностомия	4
Резекция мезентериальных сосудов	6
Лимфодиссекция	2
Панкреатэктомия, панкреатодуоденэктомия	7
Адьювантная химио- и химиолучевая терапия	5
Неоадьювантная химио- и химиолучевая терапия	13

рованная² панкреатодуоденэктомия – это осуществимый на практике и безопасный метод вмешательства при онкологических заболеваниях периапулярной области.

Изучению **прогностических маркеров** РПЖ было посвящено в общей сложности 11 работ [18–28], из них 3 систематических обзора [18–20], 2 РКИ [21, 22] и 6 обсервационных исследований [23–28].

В отличие от исследований, оценивающих применение лапароскопической хирургии при злокачественных опухолях поджелудочной железы, исследования прогностических маркеров течения заболевания и маркеров-предикторов³ ответа на лечение не дают однозначных результатов (по заключениям авторов

работ). Безусловно, такая ситуация свидетельствует о том, что данная проблема будет активно изучаться в будущем.

Так, авторы систематического обзора [18] (2011 г.) не рекомендуют ни один из иммуногистохимических (молекулярных) маркеров к применению в рутинной клинической практике для прогноза выживаемости пациентов с РПЖ. Однако результаты другого систематического обзора [19] (2011 г.) показали, что фактор роста эндотелия сосудов является иммуногистохимическим маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с резецированным раком поджелудочной железы. По итогам еще одного систематического обзора [20], опубликованного также в 2011 г., подтверждена значимость тканевых биомаркеров для прогноза выживаемости при панкреатической аденокарциноме. Два РКИ [21, 22] (2013 и 2010 гг., соответственно) были посвящены изучению роли мутации гена *KRAS* в прогнозировании выживаемости у пациентов с распространенным РПЖ, получающих эрлотиниб. Согласно результатам первого из них [21], мутация гена *KRAS* является скорее прогностическим маркером, чем маркером-предиктором ответа на лечение. Другое РКИ [22] показало, что мутация гена *KRAS* не является маркером-предиктором исхода лечения (увеличения выживаемости) у пациентов с распространенным

² 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.).

³ В ряде англоязычных публикаций авторы различают термины «prognostic» и «predictive», которые на русский язык обычно переводятся одинаково – «прогностический». Однако такой перевод неточен: «prognostic biomarker» – это прогностический биомаркер естественного течения заболевания (в отсутствие лечения), тогда как «predictive biomarker» – биомаркер, позволяющий предсказать исход лечения и определить субпопуляции пациентов, которые с высокой вероятностью ответят на лечение (маркер-предиктор ответа на лечение).



Рис. 2. Динамика выполнения исследований современных технологий лечения рака поджелудочной железы с 2010 г. по настоящее время.

РПЖ, получающих в первой линии терапии эрлотиниб в комбинации с гемцитабином.

Результаты обсервационного исследования [23] (2012 г.) подтвердили прогностическое значение биомаркеров муцин-1 и мезотелин по критерию выживаемости у пациентов с РПЖ. В другом обсервационном исследовании [24] (2012 г.) было показано, что белок теплового шока 70 является биомаркером ранней стадии РПЖ. По данным еще одного обсервационного исследования [25] (2013 г.), фрагмент цитокератина 19 является сывороточным биомаркером-предиктором ответа на лечение (в том числе общей выживаемости) при распространенном РПЖ. Авторы обсервационных исследований [26, 27] (2013 и 2010 гг., соответственно) установили, что антиген СА 19-9 и С-реактивный белок являются прогностически значимыми сывороточными маркерами выживаемости у пациентов с распространенным РПЖ, получающих паллиативную терапию. Кроме того, на данный момент в США проводится исследование [28], посвященное определению прогностической значимости таких биомаркеров как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли (ФНО) α , по критерию выживаемости у пациентов с РПЖ.

Далее нам удалось найти 4 исследования, оценивающих последствия **панкреатоеюностомии** при РПЖ: одно РКИ [29] (2013 г.) и 3 обсервационных исследования (2012, 2011 и 2010 гг., соответственно) [30–32]. В исследованиях, посвященных этой проблеме, обращает на себя внимание неоднозначность результатов по критерию частоты возникновения панкреатической фистулы. Так, по данным РКИ [29], при панкреатоеюностомии, выполняемой после панкреатодуоден-

эктомии у пациентов с раком головки поджелудочной железы, частота возникновения послеоперационной панкреатической фистулы выше, чем при панкреатогастротомии. Однако в опубликованном несколько ранее обсервационном исследовании [30] было показано, что в случаях проведения панкреатоеюностомии после центральной панкреатэктомии частота возникновения фистулы ниже, чем при проведении панкреатогастротомии. В другом обсервационном исследовании [31] проводилось сравнение панкреатоеюностомии и панкреатогастротомии, выполняемых после панкреатодуоденэктомии: статистически значимых различий между этими двумя видами вмешательств по критериям частоты возникновения послеоперационных осложнений, фистул, острого панкреатита обнаружено не было. Авторы обсервационного исследования [32] не выявили преимуществ наложения бандажной лигатуры⁴ при панкреатоеюностомии после панкреатодуоденэктомии в сравнении с традиционной панкреатоеюностомией по критериям частоты возникновения послеоперационных фистул и кровотечений.

Проведение **резекции мезентериальных сосудов** при РПЖ оценивалось в 6 работах, из них 2 были сис-

⁴ Данная методика подразумевает циркулярную демукозацию подготовленной петли тощей кишки, мобилизацию культи поджелудочной железы на протяжении 3 см с пересечением ветвей селезеночной артерии и вены, наложение непрерывного шва между краем культи поджелудочной железы и слизистой оболочкой кишки, погружение культи железы в просвет демукозированного участка кишки и наложение бандажной лигатуры, осуществляющей дозированную компрессию [66].

тематическими обзорами [33, 34] и 4 обзорными исследованиями [35–38]. Выводы систематических обзоров [33, 34] совпадают: резекция портальной/верхней брыжеечной вены при панкреатэктомии является осуществимым и безопасным вмешательством, уменьшающим риск периоперационных осложнений и улучшающим выживаемость пациентов с панкреатической карциномой. Сходные данные были получены в наблюдательном исследовании [35], показавшем, что резекция портальной/верхней брыжеечной вены при панкреатэктомии из заднего доступа является безопасным методом. Также и в наблюдательном исследовании [36] было выявлено, что резекция портальной/верхней брыжеечной вены при лапароскопической панкреатодуоденэктомии является осуществимым на практике вмешательством. В работе [37] установлено увеличение выживаемости пациентов с панкреатической аденокарциномой, у которых была проведена резекция портальной вены при панкреатодуоденэктомии, в сравнении с пациентами, у которых резекция не была осуществлена. Еще в одном наблюдательном исследовании [38] наблюдалось увеличение выживаемости пациентов с карциномой головки поджелудочной железы, у которых была проведена резекция портальной или верхней брыжеечной вены в сочетании с адъювантной химиотерапией.

Лимфодиссекция у пациентов с РПЖ оценивалась в двух работах: одном РКИ [39] и одном наблюдательном исследовании [40]. В РКИ [39] проводилась оценка расширенной лимфаденэктомии в сравнении со стандартной при радикальной панкреатодуоденэктомии у пациентов с раком головки поджелудочной железы: преимущества первого метода вмешательства по критерию выживаемости выявлено не было. Авторами наблюдательного исследования [40] было установлено, что радикальная панкреатодуоденэктомия с лимфодиссекцией увеличивает выживаемость пациентов с раком головки поджелудочной железы в сравнении с классической панкреатодуоденэктомией (операцией Уиппла).

По проблеме **панкреатэктомии (панкреатодуоденэктомии)** при РПЖ было найдено 7 работ [41–47] (4 систематических обзора [41–44], одно РКИ [45] и 2 наблюдательных исследования [46, 47]). Согласно результатам двух систематических обзоров [41, 42], центральная панкреатэктомия является осуществимым и безопасным вмешательством, а также имеет преимущество в сравнении с дистальной панкреатэктомией по критерию отдаленных исходов у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы. Авторы систематического обзора [43] не обнаружили различий по критерию выживаемости между расширенной панкреатодуоденэктомией с резекцией сосудов и стандартной панкреатодуоденэктомией у пациентов с РПЖ. В другом систематическом обзоре

[44] тоже не было установлено различий по критерию выживаемости между панкреатодуоденэктомией с сохранением пилорического жома и классической панкреатодуоденэктомией (операция Уиппла) у пациентов с панкреатической карциномой. Авторы наблюдательного исследования [46] наблюдали увеличение выживаемости и улучшение качества жизни пациентов с карциномой тела/хвоста поджелудочной железы, у которых была проведена дистальная панкреатэктомия с резекцией чревного ствола. По данным еще одного наблюдательного исследования [47], при ушивании панкреатической культи после дистальной панкреатэктомии с помощью степлера частота образования фистул ниже, чем при ушивании без степлера. Также на данный момент в США проводится РКИ [45], цель которого – сравнение двух методов (TissueLink⁵ и Seamguard⁶) обработки культи поджелудочной железы после дистальной панкреатэктомии в зависимости от частоты возникновения истечения панкреатического сока.

Оценке применения **адъювантной химио- и химиолучевой терапии** у пациентов с РПЖ были посвящено 5 работ, включавших 4 РКИ [48–51] и одно наблюдательное исследование [52]. Подробная информация о данных работах, а также выводы авторов исследований [48–52] представлены в табл. 5.

Неоадъювантная химио- и химиолучевая терапия оценивалась в 13 исследованиях; из них 3 работы – систематические обзоры [53–55], 2 – РКИ [56, 57], 8 – наблюдательные исследования [58–65]. Информация о данных исследованиях [53–65] и выводах авторов представлена в табл. 6.

В представленном здесь аналитическом обзоре мы постарались осветить весь спектр современных исследований технологий, применяемых в лечении РПЖ. Как видно из приведенных данных, наиболее востребованными темами у исследователей оказались лапароскопическая хирургия и неоадъювантная химио- и химиолучевая терапия. Активно изучаются также возможности использования прогностических маркеров злокачественных поражений поджелудочной железы. Нельзя не подчеркнуть значительное число работ высокого методологического качества. Так, общее число найденных систематических обзоров, посвященных оценке тех или иных современных технологий, применяемых для лечения пациентов с РПЖ, составило 20 (31,8% от всех включенных в данный обзор работ). Неоднозначность полученных результатов по некоторым

⁵ TissueLink – аппарат, позволяющий проводить одновременно радиочастотную диссекцию и коагуляцию, что дает возможность минимизировать кровопотерю по линии разреза и прикрыть струпом раневую поверхность.

⁶ Seamguard – рассасывающийся усиливающий материал по линии швов при формировании культи.

Таблица 5. Информация об исследованиях, оценивающих применение адъювантной химио- и химиолучевой терапии при раке поджелудочной железы после резекции опухоли

Дизайн	Год опубликования	Сравниваемые вмешательства		Заключение авторов
		экспериментальная группа	группа сравнения	
РКИ [48]	2010	Гемцитабин	Фторурацил + фолиновая кислота	Различий между сравниваемыми группами по критерию выживаемости не выявлено
РКИ [49]	2012	Фторурацил + цисплатин + интерферон альфа-2b + лучевая терапия	Фторурацил	
Обсервационное [52]	2010	Адъювантная химиолучевая терапия*	–	Увеличение выживаемости
РКИ [50]	Текущее	Гемцитабин	1. Гемцитабин + эрлотиниб 2. Гемцитабин + эрлотиниб + капецитабин + фторурацил + лучевая терапия	–
РКИ [51]	Текущее	Гемцитабин	Гемцитабин + эрлотиниб + лучевая терапия	–

* Авторы исследования не привели подробной информации о применявшейся адъювантной терапии; группа сравнения в исследовании отсутствовала.

Таблица 6. Информация об исследованиях, оценивающих применение неоадъювантной химио- и химиолучевой терапии у пациентов с раком поджелудочной железы

Дизайн	Год опубликования	Сравниваемые вмешательства		Заключение авторов
		экспериментальная группа	группа сравнения	
Систематический обзор [53]	2010	Неоадъювантная терапия (гемцитабин, фторурацил, митомицин С, таксаны и др.)	Адъювантная терапия (гемцитабин, фторурацил, митомицин С, таксаны и др.)	Различий между сравниваемыми группами по критерию выживаемости не выявлено
Систематический обзор [54]	2011	Гемцитабин, фторурацил	–	Применение целесообразно у пациентов с местно-распространенной аденокарциномой (до разработки новых, более эффективных таргетных препаратов)
Систематический обзор [55]	2011	Гемцитабин, фторурацил, капецитабин, цисплатин, лейковорин, доксетаксел, оксалиплатин, паклитаксел, стрептозоцин и др.	–	1. Частота возникновения панкреатической фистулы и общее число хирургических осложнений не увеличиваются 2. Возрастает риск периоперативной смерти
РКИ [56]	2010	Гемцитабин + лучевая терапия	Гемцитабин + фторурацил + цисплатин + лучевая терапия	Различий по критерию выживаемости между сравниваемыми группами не выявлено
Обсервационное исследование [61]	2010	Доцетаксел + лучевая терапия	–	1. Хорошая переносимость 2. Увеличение выживаемости
Обсервационное исследование [58]	2011	Неоадъювантная терапия*	Адъювантная терапия*	Улучшение выживаемости у пациентов, получавших неоадъювантную терапию
Обсервационное исследование [62]	2011	Гемцитабин + лучевая терапия	–	Снижение риска возникновения панкреатической фистулы после дистальной панкреатэктомии
Обсервационное исследование [59]	2012	Гемцитабин	–	Улучшает отдаленный прогноз после полной резекции местно-распространенной злокачественной опухоли
Обсервационное исследование [60]	2013	Гемцитабин + оксалиплатин + лучевая терапия	–	Осуществимый метод вмешательства (по критерию переносимости)
Обсервационное исследование [63]	2013	Гемцитабин + лучевая терапия	–	1. Ущерб послеоперационному нутритивному статусу 2. Негативное влияние на сроки начала адъювантной терапии у пациентов с резектабельным раком
РКИ [57]	Текущее	Неоадъювантно гемцитабин + оксалиплатин + адъювантно гемцитабин	Адъювантно гемцитабин	–
Обсервационное исследование [64]	Текущее	Гемцитабин + эрлотиниб	–	–
Обсервационное исследование [65]		Режим FOLFORINOX** + гемцитабин + лучевая терапия		

* Авторы публикации не привели подробной информации о применявшейся терапии.

** Режим химиотерапии, включающей фолиновую кислоту, фторурацил, иринотекан и оксалиплатин.

из ключевых технологий (прогностические маркеры, панкреатоеюностомия, неoadъювантная и адъювантная химиолучевая терапия) свидетельствует о потенциальной необходимости более подробного и глубокого анализа соответствующих исследований. Такая работа позволит выявить причины несовпадения результатов, полученных в сопоставимых исследованиях, чего трудно добиться, оставаясь в рамках формата аналитического обзора, который не предусматривает всестороннего изучения полнотекстовых версий публикаций исследований. Тем не менее количество и разнообразие представленных в данном обзоре работ позволяют с уверенностью говорить об устойчивом интересе ученых всего мира к различным современным (как хирургическим, так и терапевтическим) методам лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы, а также о соблюдении принципов доказательной медицины при оценке этих методов и их сравнении между собой.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2014. 250 с. ISBN 978-5-85502-197-42.
- Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013. – 232 с. ISBN 978-5-85502-187-5.
- Nakamura M., Nakashima H. Laparoscopic distal pancreatectomy and pancreaticoduodenectomy: is it worthwhile? A meta-analysis of laparoscopic pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Apr; 20(4): 421–428. doi: 10.1007/s00534-012-0578-7.
- Pericleous S., Middleton N., McKay S.C., et al. Systematic review and meta-analysis of case-matched studies comparing open and laparoscopic distal pancreatectomy: is it a safe procedure? *Pancreas.* 2012 Oct; 41(7): 993–1000. doi: 10.1097/MPA.0b013e31824f3669.
- Jin T., Altaf K., Xiong J.J., et al. A systematic review and meta-analysis of studies comparing laparoscopic and open distal pancreatectomy. *HPB (Oxford).* 2012 Nov; 14(11): 711–724. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00531.x. Epub 2012 Aug 7.
- Sui C.J., Li B., Yang J.M., et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a meta-analysis. *Asian J Surg.* 2012 Jan; 35(1): 1–8. doi: 10.1016/j.asjsur.2012.04.001. Epub 2012 May 22.
- Xie K., Zhu Y.P., Xu X.W., et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is as safe and feasible as open procedure: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012 Apr 28; 18(16): 1959–1967. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1959.
- Venkut R., Edil B.H., Schulick R.D., et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012 Jun; 255(6): 1048–1059. doi: 10.1097/SLA.0b013e318251ee09.
- Jusoh A.C., Ammor B.J. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a systematic review of comparative studies. *SurgEndosc.* 2012 Apr; 26(4): 904–913. doi: 10.1007/s00464-011-2016-3. Epub 2011 Nov 15.
- Ammori B.J., Ayiomamitis G.D. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy: a UK experience and a systematic review of the literature. *SurgEndosc.* 2011 Jul; 25(7): 2084–2099. doi: 10.1007/s00464-010-1538-4. Epub 2011 Feb 7.
- 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.
- Stauffer J.A., Rosales-Velderrain A., Goldberg R.F., et al. Comparison of open with laparoscopic distal pancreatectomy: a single institution's transition over a 7-year period. *HPB (Oxford).* 2013 Feb; 15(2): 149–155. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00603.x. Epub 2012 Nov 5.
- Asbun H.J., Stauffer J.A. Laparoscopic approach to distal and subtotal pancreatectomy: a clockwise technique. *SurgEndosc.* 2011 Aug; 25(8): 2643–2649. doi: 10.1007/s00464-011-1618-0. Epub 2011 Apr 13.
- Vijan S.S., Ahmed K.A., Harmsen W.S., et al. Laparoscopic vs open distal pancreatectomy: a single-institution comparative study. *Arch Surg.* 2010 Jul; 145(7): 616–621. doi: 10.1001/archsurg.2010.120.
- Jayaraman S., Gonen 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.
- Dokmak S., Aussilhou B., Sauvanet A., et al. Hand-assisted laparoscopic total pancreatectomy: a report of two cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013 Jun; 23(6): 539–544. doi: 10.1089/lap.2012.0459. Epub 2013 Apr 3.
- Kuroki T., Adachi T., Okamoto T., et al. A non-randomized comparative study of laparoscopy-assisted pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2012 Mar-Apr; 59(114): 570–573. doi: 10.5754/hge11351.
- Ansari D., Rosendahl A., Elebro J., et al. Systematic review of immunohistochemical biomarkers to identify prognostic subgroups of patients with pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2011 Aug; 98(8): 1041–1055. doi: 10.1002/bjs.7574. Epub 2011 Jun 6.
- Smith R.A., Tang J., Tudur-Smith C., et al. Meta-analysis of immunohistochemical prognostic markers in resected pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2011 Apr 26; 104(9): 1440–1451. doi: 10.1038/bjc.2011.110. Epub 2011 Mar 29.
- Jamieson N.B., Carter C.R., McKay C.J., et al. Tissue biomarkers for prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2011 May 15; 17(10): 3316–3331. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3284. Epub 2011 Mar 28.
- Boeck S., Jung A., Laubender R.P., et al. KRAS mutation status is not predictive for objective response to anti-EGFR treatment with erlotinib in patients with advanced pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2013 Apr; 48(4): 544–548. doi: 10.1007/s00535-013-0767-4. Epub 2013 Feb 23.
- da Cunha Santos G., Dhani N., Tu D., et al. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA.3. *Cancer.* 2010 Dec 15; 116(24): 5599–5607. doi: 10.1002/cncr.25393. Epub 2010 Sep 7.
- Winter J.M., Tang L.H., Klimstra D.S., et al. A novel survival-based tissue microarray of pancreatic cancer validates MUC1 and mesothelin as biomarkers. *PLoSOne.* 2012; 7(7): e40157. doi: 10.1371/journal.pone.0040157. Epub 2012 Jul 6.
- Dutta S.K., Girotra M., Singla M., et al. Serum HSP70: a novel biomarker for early detection of pancreatic cancer. *Pancreas.* 2012 May; 41(4): 530–534. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182374ace.
- Boeck S., Wittwer C., Heinemann V., et al. Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013 Apr 30; 108(8): 1684–1694. doi: 10.1038/bjc.2013.158. Epub 2013 Apr 11.
- Haas M., Heinemann V., Kullmann F., et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J Cancer Res ClinOncol.* 2013 Apr; 139(4): 681–689. doi: 10.1007/s00432-012-1371-3. Epub 2013 Jan 13.
- Haas M., Laubender R.P., Stieber P., et al. Prognostic relevance of CA 19-9, CEA, CRP, and LDH kinetics in patients treated with palliative second-line therapy for advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 2010 Aug; 31(4): 351–357. doi: 10.1007/s13277-010-0044-6. Epub 2010 May 18.
- Wang X.S. A feasibility study for identifying the role of symptom outcomes and biomarkers in survival of patients with pancreatic cancer. MD Anderson Cancer Centre. MDACC Study No 2008-0582, NCT00805688.

29. Topal B., Fieuw S., Aerts R., et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicenter randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jun; 14(7): 655–662. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70126-8. Epub 2013 May 2.
30. Venara A., de Franco V., Mucci S., et al. Central pancreatectomy: comparison of results according to the type of anastomosis. *J Visc Surg.* 2012 Apr; 149(2): e153–158. doi: 10.1016/j.jvisurg.2012.01.002. Epub 2012 Feb 7.
31. Makni A., Bedioui H., Jouini M., et al. Pancreaticojejunostomy vs. pancreaticogastrostomy following pancreaticoduodenectomy: results of comparative study. *Minerva Chir.* 2011 Aug; 66(4): 295–302.
32. Maggiori L., Sauvanet A., Nagarajan G., et al. Binding versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a case-matched study. *J Gastrointest Surg.* 2010 Sep; 14(9): 1395–400. doi: 10.1007/s11605-010-1212-0. Epub 2010 Jun 25.
33. Zhou Y., Zhang Z., Liu Y., et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012 Apr; 36(4): 884–891. doi: 10.1007/s00268-012-1461-z.
34. Tang D., Zhang J.Q., Wang D.R. Long term results of pancreatectomy with portal-superior mesenteric vein resection for pancreatic carcinoma: a systematic review. *Hepatogastroenterology.* 2011 Mar-Apr; 58(106): 623–631.
35. Moldovan S.C., Moldovan A.M., Dumitracu T., et al. The advantages of retropancreatic vascular dissection for pancreatic head cancer with portal/superior mesenteric vein invasion: posterior approach pancreaticoduodenectomy technique and the mesopancreas theory. *Chirurgia (Bucur).* 2012 Sep-Oct; 107(5): 571–578.
36. Kendrick M.L., Sclabas G.M. Major venous resection during total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2011 Jul; 13(7): 454–458. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00323.x.
37. Turrini O., Ewald J., Barbier L., et al. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg.* 2013 Apr; 257(4): 726–730. doi: 10.1097/SLA.0b013e318269d23c.
38. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., et al. Benefit of portal or superior mesenteric vein resection with adjuvant chemotherapy for patients with pancreatic head carcinoma. *J Surg Oncol.* 2013 Mar; 107(4): 414–21. doi: 10.1002/jso.23229. Epub 2012 Aug 6.
39. Nimura Y., Nagino M., Takao S., et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 May; 19(3): 230–241. doi: 10.1007/s00534-011-0466-6.
40. Shao Q.S., Ye Z.Y. Clinical significance of nerve, lymph node and soft tissue dissection in retroperitoneum in radical resection of ductal adenocarcinoma in pancreatic head. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010 Jul 27; 90(28): 1966–1969. [Статья на китайском языке]
41. Iacono C., Verlato G., Ruzzenente A., et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2013 Jun; 100(7): 873–885. doi: 10.1002/bjs.9136.
42. Xu S.B., Zhu Y.P., Zhou W., et al. Patients get more long-term benefit from central pancreatectomy than distal resection: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Jun; 39(6): 567–574. doi: 10.1016/j.ejso.2013.02.003. Epub 2013 Mar 7.
43. Chua T.C., Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2010 Sep; 14(9): 1442–1452. doi: 10.1007/s11605-009-1129-7. Epub 2010 Apr 9.
44. Diener M.K., Fitzmaurice C., Schwarzer G., et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11; (5): CD006053. doi: 10.1002/14651858.CD006053.pub4.
45. A multicenter Mayo-initiated randomized controlled trial comparing pancreatic leaks after Tissue Linkvs Seamguard after distal pancreatectomy (PLATS). Mayo Clinic, Rochester. NCT01051856.
46. Wu X., Tao R., Lei R., et al. Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience. *Ann Surg Oncol.* 2010 May; 17(5): 1359–1366. doi: 10.1245/s10434-009-0840-7. Epub 2010 Mar 3.
47. Ban D., Shimada K., Konishi M., et al. Stapler and nonstapler closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy: multicenter retrospective analysis of 388 patients. *World J Surg.* 2012 Aug; 36(8): 1866–1873. doi: 10.1007/s00268-012-1595-z.
48. 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.
49. 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.
50. A phase III trial evaluating both erlotinib and chemoradiation as adjuvant treatment for patients with resected head of pancreas adenocarcinoma. Mayo Clinic, Rochester. NCT01013649
51. Goodman K.A., Allen P.J., O'Reilly E.M. A phase III trial evaluating both erlotinib and chemoradiation as adjuvant treatment for patients with resected pancreatic cancer. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, protocol 10–083.
52. Mayo S.C., Austin D.F., Sheppard B.C., et al. Adjuvant therapy and survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: a population-based analysis. *Cancer.* 2010 Jun 15; 116(12): 2932–2940. doi: 10.1002/cncr.25082.
53. Gillen S., Schuster T., Meyer ZumBüschel C., et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010 Apr 20; 7(4): e1000267. doi: 10.1371/journal.pmed.1000267.
54. Assifi M.M., Lu X., Eibl G., et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery.* 2011 Sep; 150(3): 466–473. doi: 10.1016/j.surg.2011.07.006.
55. Laurence J.M., Tran P.D., Morarji K., et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011 Nov; 15(11): 2059–2069. doi: 10.1007/s11605-011-1659-7. Epub 2011 Sep 13.
56. Landry J., Catalano P.J., Staley C., et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2010 Jun 1; 101(7): 587–592. doi: 10.1002/jso.21527.
57. Heinrich S., Pestalozzi B., Lesurtel M., et al. Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer.* 2011 Aug 10; 11: 346. doi: 10.1186/1471-2407-11-346.
58. Artinyan A., Anaya D.A., McKenzie S., et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2011 May 15; 117(10): 2044–209. doi: 10.1002/cncr.25763. Epub 2010 Nov 18.
59. Habermehl D., Kessel K., Welzel T., et al. Neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol.* 2012 Mar 2; 7: 28. doi: 10.1186/1748-717X-7-28.
60. Kim E.J., Ben-Josef E., Herman J.M., et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer.* 2013 Aug 1; 119(15): 2692–2700. doi: 10.1002/cncr.28117. Epub 2013 May 29.
61. Turrini O., Ychou M., Moureau-Zabotto L., et al. Neoadjuvant docetaxel-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreas: New neoadjuvant regimen was safe and provided an interesting pathologic response. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Oct; 36(10): 987–992. doi: 10.1016/j.ejso.2010.07.003. Epub 2010 Sep 9.
62. Takahashi H., Ogawa H., Ohigashi H., et al. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2011 Sep; 150(3): 547–556. doi: 10.1016/j.surg.2011.03.001. Epub 2011 May 31.

63. Sho M., Akahori T., Tanaka T., et al. Pathological and clinical impact of neoadjuvant chemoradiotherapy using full-dose gemcitabine and concurrent radiation for resectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Feb; 20(2): 197–205. doi: 10.1007/s00534-012-0532-8.
64. Fleming J.B. A phase II study of preoperative gemcitabine and erlotinib plus pancreatectomy and postoperative gemcitabine and erlotinib for patients with operable pancreatic adenocarcinoma. MD Anderson Cancer Centre. MDACC Study No ACOSOG Z5041, NCT00733746.
65. Katz M.H. Neoadjuvant folfox and chemoradiation followed by definitive surgery and postoperative gemcitabine for patients with borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: An Intergroup Single-Arm Pilot Study. MDACC Study No ALLIANCE-A021101, NCT01821612.
66. Peng S.Y., Wang J.W., Li J.T., et al. Binding pancreaticojejunostomy – a safe and reliable anastomosis procedure. *HPB (Oxford)*. 2004; 6(3): 154–160.

Сведения об авторе:**Хачатрян Георгий Рубенович**

научный сотрудник Автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении»

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (916) 479-7524

E-mail: revenant87@yandex.ru

ORIGINAL RESEARCH**Analytical Report on Recent Trials Evaluating Technologies of Pancreatic Cancer Treatment**

G.R. Khachatryan

There is no doubt that pancreatic cancer is one of the most dangerous oncologic diseases because of its high morbidity and mortality. We present here an analytical report on recent clinical trials evaluating modern technologies used in the treatment of pancreatic cancer, such as laparoscopic surgery, adjuvant and neoadjuvant chemo- and chemoradiation therapy, pancreaticoduodenectomy and some others.

KEYWORDS: evidence-based medicine, pancreatic cancer, analytical report, new technologies, recent trials, laparoscopic surgery, neoadjuvant chemoradiotherapy, pancreaticoduodenectomy.

Социально-экономическое бремя злокачественных новообразований в Российской Федерации

В.И. Игнатьева^{1,2}, Е.В. Деркач¹, В.В. Омеляновский³, М.В. Авксентьева^{2,3}

¹ Автономная некоммерческая организация «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

В статье представлена оценка экономического бремени для Российской Федерации, обусловленного злокачественными новообразованиями (ЗНО) четырех локализаций (меланома (С43), почка (С64), предстательная железа (С56) и яичник (С53)), с позиции государства. Затраты рассчитывались в модели, построенной на основе данных государственного статистического наблюдения, региональных данных (территориальных раковых регистров и систем персонифицированного учета льготного лекарственного обеспечения), а также данных литературы и результатов опроса экспертов. Оценка расходов государства (включая систему здравоохранения) выполнена в расчете на всех зарегистрированных больных, страдающих ЗНО изучаемых локализаций в РФ в 2009 г., включая впервые выявленных. Экономическое бремя болезни за год составляло от 771 млн руб. (меланома) до 3,7 млрд руб. (ЗНО предстательной железы). Выявлено существенное отличие структуры затрат на ЗНО предстательной железы, а именно более высокая доля прямых медицинских затрат по сравнению с другими ЗНО изучаемых локализаций. Затраты на впервые выявленных больных значительно превышали затраты на больных с диагнозом, поставленным более года назад (в расчете на одного больного 50,5–85,9 тыс. руб. и 6,4–18,4 тыс. руб. соответственно). Существенно различались и структуры этих затрат: в первый год после постановки диагноза преобладали прямые медицинские затраты, тогда как в последующем – прямые немедицинские затраты (за исключением ЗНО предстательной железы).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анализ стоимости болезни, социально-экономическое бремя злокачественных новообразований в РФ, прямые медицинские затраты, прямые немедицинские затраты, косвенные затраты.

73

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают второе место среди причин инвалидности и смертности населения Российской Федерации. По данным 2011 г. на учете в онкологических учреждениях состояло 2,9 млн человек, т.е. 2% от всего населения [1].

Значимость экономического ущерба, наносимого ЗНО, не вызывает сомнений, однако, как это ни парадоксально, на настоящий момент не существует ни единой методики его оценки, ни точных данных о его размере в целом и по отдельным нозологическим формам. Ряд исследователей проводили подобную оценку для отдельных ЗНО, но при этом были использованы различные подходы к оценке затрат, в том числе разные источники информации о стоимости оказываемой медицинской помощи [2–4]. В итоге сравнение полученных данных не представляется возможным, что препятствует объективной оценке ущерба, обусловленного ЗНО, и затрудняет оценку экономической эффективности внедрения новых технологий, для которой необходимо знать текущие расходы здравоохра-

нения и общества. Причиной расхождений в подходах к оценке затрат в выполненных ранее исследованиях могут быть проблемы, обусловленные особенностями государственного статистического наблюдения и финансирования здравоохранения в РФ [5]. Тем не менее даже в условиях ограниченных возможностей получения данных можно, используя имеющиеся источники, получить представление об объемах потерь, вызванных социально значимыми заболеваниями, в том числе ЗНО.

Целью настоящего исследования являлось определение общего экономического бремени, обусловленного ЗНО четырех локализаций, для государства через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось в рамках проекта по изучению стоимости различных заболеваний в РФ. Была проведена одномоментная оценка с позиции государства прямых и косвенных затрат, обусловленных ЗНО 4 локализаций (меланома, почка, предстательная



Рис. 1. Этапы исследования и источники информации.

железа и яичник), в течение года¹ на всю популяцию больных, включая впервые выявленных.

В ходе исследования были рассчитаны:

- **прямые медицинские затраты** (затраты на оказание медицинской помощи в лечебных учреждениях и на лекарственное обеспечение больных, относящихся к льготным категориям граждан (льготное лекарственное обеспечение, ЛЛЮ));
- **прямые немедицинские затраты** (социальные выплаты инвалидам и пособия по временной утрате трудоспособности (ВУТ), обусловленной заболеванием);
- **косвенные затраты** (ущерб обществу вследствие временного или постоянного прекращения участия больных с ЗНО в трудовом процессе, т.е. стоимость недопроизведенной продукции в размере недополученного вклада в ВВП).

Для расчета затрат была построена модель, базирующаяся на данных отчетных форм государственного статистического наблюдения, территориальных раковых регистров и систем персонафициро-

ванного учета ЛЛЮ, а также литературных данных и результатов опроса экспертов².

Был использован восходящий подход, при котором сначала идентифицируются объемы оказанной медицинской и социальной помощи, а затем выполняется их денежная оценка. Оценка косвенных затрат проводилась методом фрикционных затрат.

Этапы исследования и источники информации об основных показателях, использованных в расчетах, приведены на рис. 1. Подробно разработанная нами методика описана в опубликованных ранее статьях [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным государственного статистического наблюдения, в 2009 г. в РФ было зарегистрировано 68,2 тыс. больных с меланомой, 95,9 тыс. женщин с ЗНО яичника и 110,4 тыс. мужчин с ЗНО предстательной железы, а также 17 тыс. впервые выявленных больных с ЗНО почки. На основе этих данных были построены

¹ По состоянию на 2009 г.

² Источники информации перечислены в порядке убывания достоверности и возможности экстраполяции получаемой информации для оценки затрат на всю популяцию больных.

модели популяций больных с ЗНО изучаемых локализаций, для которых в дальнейшем проводились расчеты прямых и косвенных затрат (табл. 1).

Экономическое бремя, обусловленное рассматриваемыми ЗНО, составило от 771,23 (меланома) до 3729,8 (ЗНО предстательной железы) млн руб. в год (табл. 2). Основную долю составляют прямые медицинские затраты, при этом затраты на ЛЛЮ в амбулаторных условиях превышают затраты на оказание медицинской помощи (для ЗНО предстательной железы более чем в 2,5 раза) за исключением ЗНО яичников, что может быть связано с существующими подходами к лечению данного заболевания, когда последовательные курсы химиотерапии проводятся в условиях стационара.

Следует отметить существенное отличие структуры экономического бремени рака предстательной железы: прямые медицинские затраты в этой струк-

туре составили более 70% от общих затрат, а косвенные (недополученный ВВП) – менее 10%, в то время как для остальных ЗНО прямые медицинские затраты колебались в пределах 42–52%, а косвенные составляли 13–18% (рис. 2). Такие расхождения можно объяснить старшим возрастом больных с ЗНО предстательной железы: их средний возраст при постановке диагноза – около 70 лет, для остальных локализаций он составляет порядка 58–61 года. Это обуславливает меньшую долю лиц, потенциально занятых в экономике, в популяции больных с ЗНО предстательной железы, а также, по-видимому, в данной популяции больше тех, кто признан инвалидами ранее по причинам, отличным от ЗНО предстательной железы.

На впервые выявленных больных приходится около 50% экономического бремени, хотя они составляют только от 11 до 23% всей популяции пациентов,

Таблица 1. Модель популяции больных с ЗНО изучаемых локализаций (РФ, 2009 г.)

Локализация ЗНО	Всего зарегистрировано больных в 2009 г.*	В том числе:		
		впервые выявленные больные*	признанные инвалидами по причине данного ЗНО**	потенциально занятые в экономике***
Меланома (C43)	68 161	7578	5434	34 178
Почка (C64)	96 893 ³	17 053	17 132	46 242
Предстательная железа (C61)	110 430	25 215	14 582	36 451
Яичник (C53)	95 861	12 034	16 251	41 750

* Данные государственного статистического наблюдения.

** Расчетные величины, основанные на данных государственного статистического наблюдения и опубликованных исследований.

*** Расчетные величины, основанные на данных государственного статистического наблюдения и территориальных раковых регистров (ТРР).

75

Таблица 2. Расчетное экономическое бремя, обусловленное ЗНО изучаемых локализаций, млн руб. (РФ, 2009 г.)

Показатель	Локализация ЗНО			
	меланома	почка	предстательная железа	яичник
Всего (общее экономическое бремя)	771,23	2000,20	3729,80	2010,44
Прямые медицинские затраты	404,20	903,93	2686,80	854,13
в т.ч. на медицинскую помощь	196,92	384,59	684,72	621,74
в т.ч. на льготное лекарственное обеспечение в амбулаторных условиях	207,28	519,34	2002,08	232,39
Прямые немедицинские затраты	269,15	805,61	707,98	784,79
в т.ч. на выплату пособий по ВУТ	26,09	39,39	55,69	57,84
в т.ч. на выплаты пенсий по инвалидности	243,06	766,22	652,29	726,95
Косвенные затраты (потери ВВП)	97,88	290,66	335,03	371,52
в т.ч. потери ВВП в связи с ВУТ	11,56	17,46	24,68	25,64
в т.ч. потери ВВП в связи с инвалидностью	86,32	273,20	310,34	345,88

³ Поскольку статистические данные о больных с ЗНО почки, у которых диагноз был поставлен ранее отчетного года, не собираются, этот показатель был получен путем моделирования, основанного на

соотношении численности впервые выявленных больных и больных, выявленных ранее отчетного года, по данным ТРР.

что позволяет сделать вывод о том, что основные затраты приходится на первый год после постановки диагноза (рис. 3).

Затраты на одного впервые выявленного больного колебались от 50,5 тыс. руб. при меланоме до 85,9 тыс. руб. при ЗНО предстательной железы. Величина затрат зависела также от стадии опухолевого процесса на момент постановки диагноза: затраты

на больных с III–IV стадией в несколько раз превышали затраты на больных с I–II стадией, за исключением ЗНО яичника, что, возможно, определяется стандартной тактикой ведения данных больных, включающей в себя последовательные курсы химиотерапии уже на ранней стадии опухолевого процесса. Затраты на больных с III и IV стадией различались несущественно.

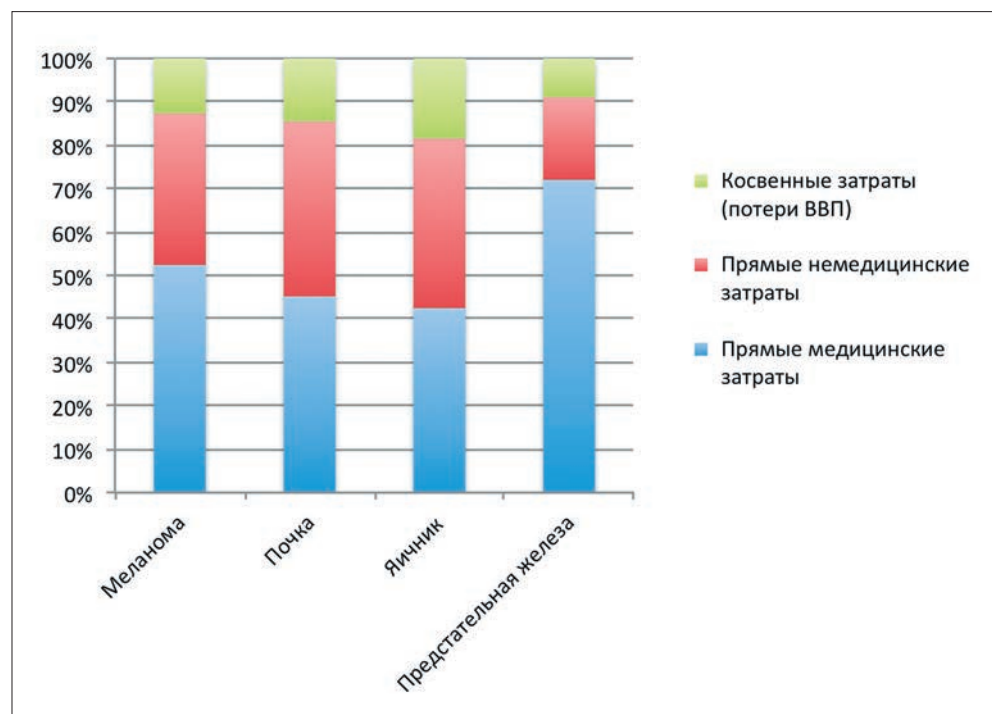


Рис. 2. Структура экономического бремени ЗНО изучаемых локализаций (результаты моделирования, РФ, 2009).

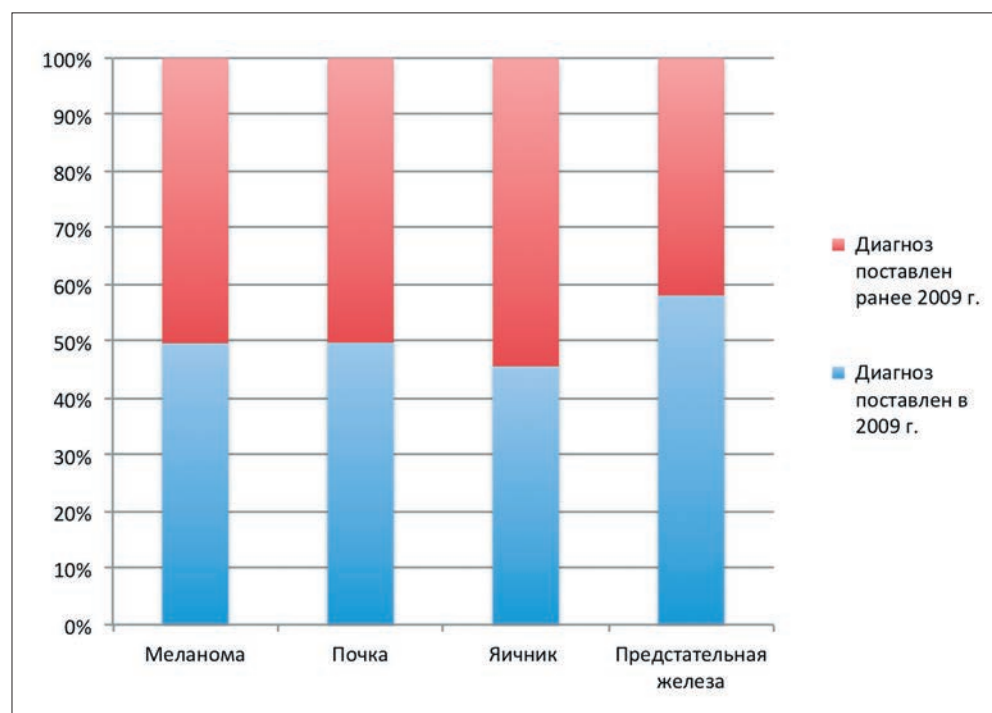


Рис. 3. Структура экономического бремени в зависимости от давности постановки диагноза (результаты моделирования, РФ, 2009).

Затраты на одного больного, у которого диагноз был поставлен ранее 2009 г., были значительно ниже затрат на впервые выявленного больного и составляли от 6,4 тыс. руб. при меланоме до 18,4 тыс. руб. при ЗНО предстательной железы (рис. 4).

Структура затрат на впервые выявленных больных и больных с длительностью заболевания более года

тоже существенно различалась. Основную долю расходов в первый год после постановки диагноза составляют прямые медицинские затраты, а в последующие годы на первое место выходят прямые немедицинские затраты. Исключением является ЗНО предстательной железы, что, как отмечалось ранее, возможно, определяется возрастом больных.

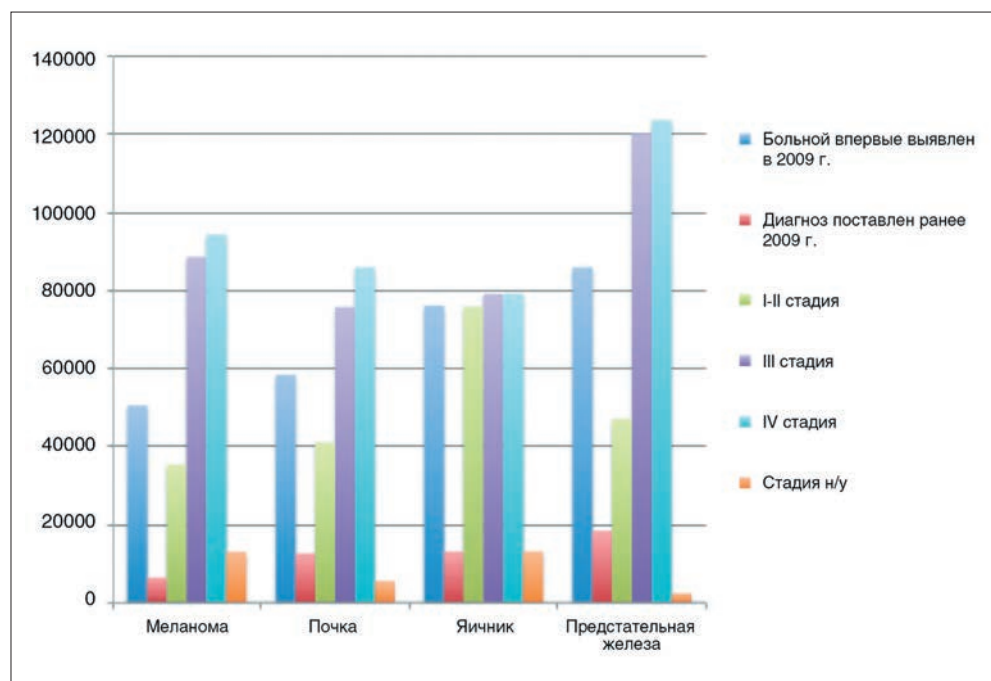


Рис. 4. Затраты в расчете на одного больного в зависимости от давности постановки диагноза и стадии опухолевого процесса (расчетные данные, РФ, 2009).

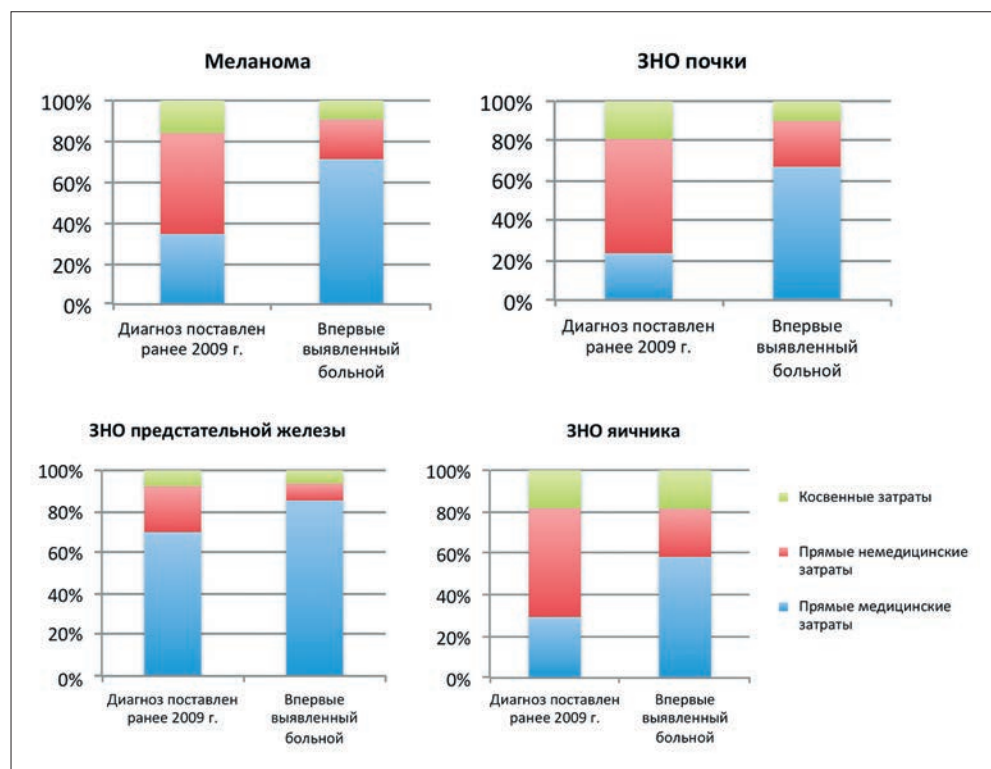


Рис. 5. Структура затрат на одного впервые выявленного больного и больного, у которого ЗНО было диагностировано ранее 2009 г. (результаты моделирования, РФ, 2009).

Обсуждение результатов и ограничений настоящего исследования

Результаты исследования продемонстрировали, что в среднем экономическое бремя, обусловленное ЗНО изучаемых локализаций, составляет для государства от 771,23 (меланома) до 3729,8 (ЗНО предстательной железы) млн руб. в год, при этом на долю прямых затрат приходится более 80%. В силу методических особенностей данного исследования, являющегося анализом стоимости болезни, эффективность и достаточность этих затрат с точки зрения удовлетворения существующей потребности в оказании качественной медицинской и социальной помощи не изучалась. Однако представленные результаты в дальнейшем могут стать основой для исследований, отвечающих на этот вопрос.

Также было показано, что основная часть расходов приходится на первый год после постановки диагноза – затраты на одного впервые выявленного больного в несколько раз превышают затраты на больного, у которого ЗНО было диагностировано более года назад. Аналогичные результаты были получены и в зарубежных исследованиях при оценке затрат, обусловленных ЗНО. Так, в США медицинские расходы за первый год после постановки диагноза на одну больную с ЗНО

яичников в среднем составили 98 788 долларов США, в последующие годы – 8296 долларов США [8]. Также в США расходы на одного больного раком предстательной железы в течение 5-летнего периода, включающего диагностику, лечение и последующее активное наблюдение, составили сумму, эквивалентную 18 722 евро, причем более 70% этой суммы – расходы в течение первого года болезни (14 325 евро на одного больного). В странах Европы расходы на одного больного в течение 5-летнего периода варьируют от 8158 до 12 794 евро, в том числе от 3705 до 10 165 евро – в течение первого года [9].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений – как общих для всех исследований по оценке стоимости болезни, так и специфичных для оценки экономического бремени онкологических заболеваний [5]. Данные, необходимые для расчета затрат, крайне скудны, поэтому возникает необходимость собирать, анализировать и использовать информацию из разных источников, каждый из которых имеет свои ограничения. Официальная статистика содержит небольшой набор данных, и необходимая для целей исследования информация представлена в ней в агрегированном виде. Данные территориальных раковых регистров могут содержать искаженную информа-

Таблица 3. Основные допущения настоящего исследования и их влияние на оценку экономического бремени ЗНО

Допущения исследования	Возможное влияние на оценку экономического бремени	Комментарии
Для ЗНО почки – оценка размеров популяции больных и распределения по стадиям опухолевого процесса на основании данных территориального ракового регистра	Нейтрально	Отсутствуют данные государственного статистического наблюдения
Оценка объемов медицинской помощи на основании экспертных оценок	Недооценка	Эксперты могут занижать длительность и частоту госпитализаций, так как эти данные являются косвенным показателем «качества» работы учреждения
Оценка затрат на медицинскую помощь на основании фактических показателей финансирования Программы государственных гарантий	Недооценка	Используются усредненные данные о затратах на единицу медицинской помощи, оказанной при лечении различных патологий, в том числе значительно менее затратных, чем онкологические заболевания
Исключение из расчета затрат на скорую медицинскую помощь	Недооценка	Отсутствуют данные
При расчете объемов диспансерного наблюдения считалось, что каждый больной выполняет рекомендуемое количество посещений	Переоценка	Известно, что больные часто не соблюдают необходимый режим посещения врача при диспансерном наблюдении, однако достоверных данных о реальной частоте посещений нет
Расчет затрат на ЛЛО на основании данных из 4 регионов	Переоценка	Данные были получены в основном из «благополучных» регионов с высокими затратами на здравоохранение
Расчет числа инвалидов на основании данных о проведении освидетельствования и литературных данных	Недооценка	Есть группа инвалидов, не проходящих в рассматриваемом году освидетельствование и не попадающих в статистику
Расчет числа дней временной нетрудоспособности на основании общего числа дней госпитализации	Недооценка	Отсутствуют данные государственного статистического наблюдения
Исключение из расчета затрат на обеспечение льгот инвалидам	Недооценка	Нет статистических данных, позволяющих соотнести затраты на обеспечение льгот и причины инвалидности

цию, например в силу разной интерпретации учитываемых показателей. Экспертные оценки тоже не исключают смещений⁴.

Однако необходимо отметить, что любая методика анализа социально-экономического бремени базируется на значительных допущениях, так как проведение сплошного учета всех затрат, обусловленных каким-либо заболеванием, нигде не реализовано и пока практически невозможно. Большинство допущений, принятых в настоящем исследовании, вели скорее к недооценке экономического бремени ЗНО (табл. 3). Таким образом, полученные результаты можно считать минимальным расчетным экономическим бременем, обусловленным данной патологией.

Более точная информация о медицинских затратах в реальной практике может быть получена при оценке затрат методом их микрокалькуляции, дающим наиболее полное представление о реальных расходах и их структуре в отдельно взятых выборочных медицинских организациях. Однако данный метод является весьма трудоемким, а полученные результаты трудно экстраполировать на всю страну из-за существенных вариаций в тактике ведения больных, объемах оказания медицинской помощи и финансировании здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. ЗНО обуславливают значительное экономическое бремя для государства. Минимальная расчетная оценка, полученная в ходе настоящего исследования, показала, что затраты за год на популяцию больных с меланомой составляют 771 млн руб., на больных с ЗНО почки или яичника – порядка 2 млрд руб., а при ЗНО предстательной железы достигают 3,7 млрд руб.

2. Структура экономического бремени схожа для меланомы, ЗНО почки или яичников и отличается для ЗНО предстательной железы, где наблюдается значительно более высокая доля прямых медицинских затрат (более 70%), что объясняется более старшим возрастом этих больных при постановке диагноза.

3. Несмотря на небольшие размеры социальных пособий, прямые немедицинские затраты составляют значительную часть общего экономического бремени (порядка 40%, за исключением рака предстательной железы).

4. Наиболее ресурсоемким является оказание медицинской помощи больным с ЗНО в течение первого года после постановки диагноза: затраты на впервые выявленных больных достигают практически 50% общего экономического бремени (хотя доля этих больных в соответствующей популяции не превышает 25%), при этом доля прямых медицинских затрат составляет около 60%.

5. Объем затрат на впервые выявленных больных зависит от стадии опухолевого процесса при постановке диагноза: затраты на больных с I–II стадией были почти в 2 раза ниже, чем при III–IV стадией, за исключением ЗНО яичников, что, вероятно, связано с тактикой лечения больных раком яичников.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность д-ру мед. наук, профессору **Валерию Владимировичу Старинскому**, зам. директора по научной работе ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, а также сотрудникам Российского Центра информационных технологий и эпидемических исследований в области онкологии в составе ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена канд. мед. наук **Ольге Петровне Грецовой** и **Ирине Сергеевне Беряевой** за помощь в сборе информации о реальной практике ведения больных с ЗНО яичников в РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность). Сборник под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013; 289 с.
2. Krysanov I., Magomedova A., Moiseeva T.N., Yagudina R.I., Khabriev R.U. Cost of illness of diffuse large b-cell lymphoma in Russia. Value in Health. 2007; 10(6): A282.
3. Yagudina R., Kulikov A.U., Nguyen T.T.T. Cost of treatment of breast cancer in Russia. Value in Health. 2010; 13(7): A261.
4. 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.
5. Игнатьева В.И., Деркач Е.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Методические проблемы оценки экономического бремени злокачественных новообразований в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; №2(8): 79–86.
6. Игнатьева В.И., Деркач Е.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Экономическое бремя злокачественных новообразований яичников в Российской Федерации. Онкогинекология. 2013; №1: 29–34.
7. Деркач Е.В., Игнатьева В.И., Широкоград В.И., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Свешникова Н.Д. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; №2(8): 34–56.
8. Mariotto A.B., Yabroff K.R., Shao Y., Feuer E.J., Brown M.L. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(2): 117–128.
9. Lunenfeld B. The ageing male: demographics and challenges. World J Urol. 2002; 20: 11–16.

Сведения об авторах:

Игнатьева Виктория Игоревна

старший научный сотрудник отдела клинко-экономического анализа АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», старший лаборант кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, магистр общественного здоровья

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (495) 921-1089
E-mail: ignateva@hta-rus.ru

⁴ Например, выявлялись расхождения между экспертным мнением и данными территориальных раковых регистров о частоте выполнения различных видов специального противоопухолевого лечения.

Деркач Елена Владимировна

директор АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: derelena@gmail.com

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: vvo@hta-rus.ru

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения 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 90

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: avksent@yahoo.com

ORIGINAL RESEARCH**The Social and Economic Burden of Cancer in the Russian Federation**

V.I. Ignatyeva, E.V. Derkach, V.V. Omelyanovsky, M.V. Avxentyeva

We present an assessment of the economic burden of four types of cancer (melanoma (C43), kidney cancer (C64), prostate cancer (C56), and ovarian cancer (C53)) in the Russian Federation from the perspective of the state. The costs were estimated in a model created with data from national statistics, regional statistics (territorial cancer registries and systems for personalized monitoring of reimbursed provision of medications), published sources, and the results of an expert survey. The costs for the state, including the health care system, were estimated for all registered patients with the listed types of cancer in the Russian Federation in 2009, including newly diagnosed cases. The annual economic burden of these cancers varied from 771 million rubles (melanoma) to 3.7 billion rubles (prostate cancer). The structure of costs of prostate cancer was significantly different in that the share of direct medical costs was higher than for other types of cancer considered in the analysis. The cost of treating newly identified patients was considerably higher than the cost of treating patients more than a year after the initial diagnosis: 50.5-85.9 thousand rubles and 6.4-18.4 thousand rubles per patient, respectively. The structure of these costs also differed considerably: direct medical costs dominated during the first year following the diagnosis, while direct non-medical costs took over after the first year (except for prostate cancer).

KEYWORDS: cost-of-illness analysis, social and economic burden of cancer in the RF, direct medical costs, direct non-medical costs, indirect costs.

Современный алгоритм оценки медицинских технологий на примере различных видов хирургических, малоинвазивных и комбинированных методов лечения больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы

А.В. Гажева, Е.А. Крекнина

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Современный этап развития здравоохранения характеризуется внедрением большого количества дорогостоящих инновационных технологий. Лечение рака предстательной железы (РПЖ) уже невозможно без методов брахитерапии, высокочастотного ультразвука и гормональных препаратов. Затраты на данные технологии составляют десятки миллионов рублей, поэтому без клинико-экономической оценки говорить о том, какие из них могут использоваться повсеместно, а какие должны остаться на уровне клинических институтов, невозможно. В статье представлены результаты оценки технологий диагностики и лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ с использованием алгоритма, внедренного в практику ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. Сформированы рекомендации по применению различных методов лечения РПЖ с учетом результатов оценки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка медицинских технологий, рак предстательной железы, открытая радикальная простатэктомия, лапароскопическая простатэктомия, брахитерапия, высокочастотный ультразвук, гормональная терапия, прямые затраты, анализ эффективности затрат.

ВВЕДЕНИЕ

Среди комплекса социально значимых болезней злокачественные новообразования занимают лидирующие позиции в снижении потенциала здоровья и продолжительности жизни населения. Ведущей локализацией в структуре мужской онкопатологии является рак предстательной железы (РПЖ). Затраты на диагностику и различные виды лечения РПЖ возрастают стремительно в связи с внедрением инновационных медицинских технологий. Прямые затраты на лечение РПЖ в зарубежных странах освещаются в литературе в достаточном объеме [1]. Однако российских исследований по комплексной оценке медицинских технологий, затрагивающих все этапы развития заболевания, недостаточно. Разработка унифицированного алгоритма проведения оценки медицинских технологий (ОМТ) – актуальная и своевременная задача. Внедрение клинико-экономического анализа в систему российского здравоохранения позволит качественно и оперативно рассчитывать экономическое бремя потерь от онкологической патологии в масштабе страны, внедрять в рутинную практику регионов прошедшие отбор современные и экономически обоснованные методы лечения и осуществлять комплексную ОМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено исследование по ОМТ диагностики и лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ с использованием алгоритма, внедренного в практику ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России (рис. 1). На наш взгляд, основной задачей ОМТ на уровне клинического института, лечебного учреждения или регионального министерства здравоохранения является решение конкретного вопроса, связанного с оценкой технологий при определенной патологии, которая должна носить прикладной характер, т.е. использоваться в процессе формирования бюджета на обеспечение соответствующей группы пациентов. При этом одной из самых трудных задач остается выбор социально значимой патологии и согласование протокола клинического исследования, на базе которого проводится экономическая оценка. Популяция больных должна соответствовать тому региону, в котором проводится ОМТ, обладая сходными демографическими и региональными характеристиками [2].

Исследование проводилось в четыре этапа. Первый этап, эпидемиологический, – анализ заболеваемости урологическими злокачественными новообразованиями (ЗНО) с 2001 по 2011 гг. С одной сторо-

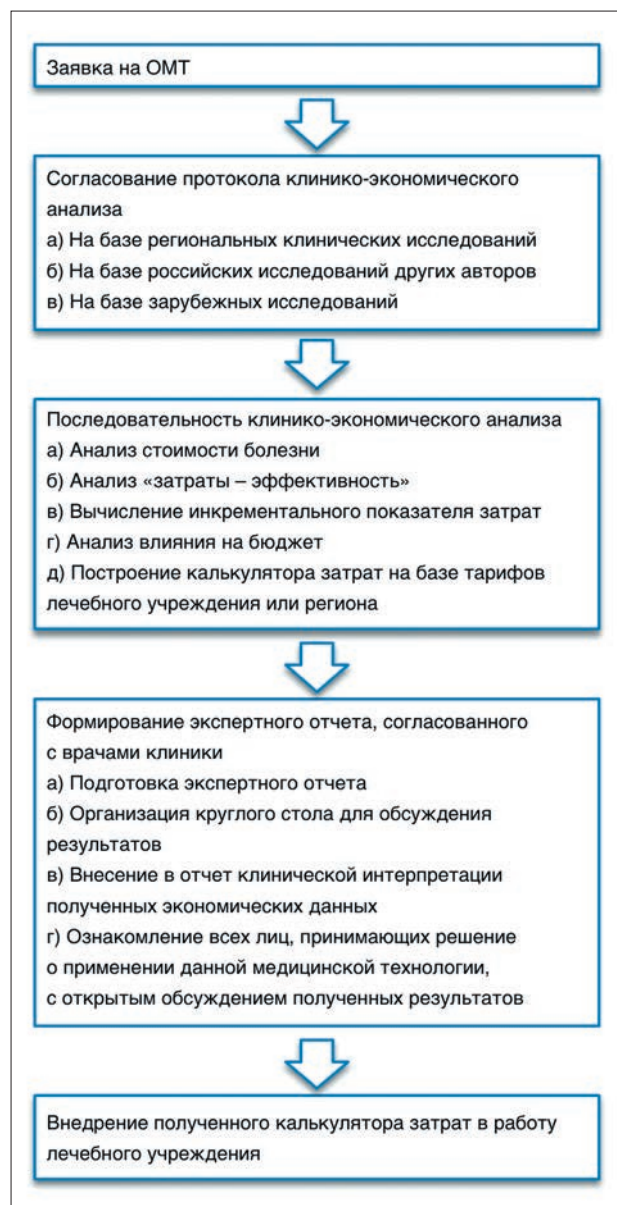


Рис. 1. Алгоритм проведения и внедрения оценки медицинских технологий в работу регионального министерства здравоохранения или лечебного учреждения.

ны, эпидемиологические показатели заболеваемости и распространенности онкологической патологии за прошедшее десятилетие отражают неуклонный рост, что связано с увеличением доли пожилого населения и с более ранней выявляемостью заболеваний современными методами диагностики. С другой стороны, наблюдается недостаток эффективности системы профилактики и предотвращения заболеваний. Анализ статистической информации позволяет констатировать, что РПЖ имеет наибольшие темпы роста заболеваемости и смертности по сравнению с другими урологическими ЗНО. Заболеваемость РПЖ (68,1 на 100 000 населения) в 2011 г. превышала уровень заболеваемости ЗНО мочевого пузыря (53,8), при этом годовой прирост опухолей предстательной железы

был втрое выше годового прироста опухолей мочевого пузыря (+13,5% и +4,5% соответственно). За период 2001–2011 гг. «грубый» показатель смертности мужского населения от ЗНО предстательной железы вырос на 59,9% [4].

Второй этап, клинический – разработка и согласование протокола клинического исследования, в которое вошло 525 пациентов с локализованной и местнораспространенной формой. Хирургическое лечение проведено методами открытой радикальной простатэктомии и лапароскопической радикальной простатэктомии. Малоинвазивные методики представлены брахитерапией и методом высокочастотного ультразвука (HIFU), которыми пролечено 183 пациента. Консервативные методы лечения представлены конформной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), которая проведена 105 пациентам, и гормональной терапией, которую получили 107 пациентов.

При локализованном и местнораспространенном РПЖ объем необходимых исследований включал в себя исследование клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, определение электролитного состава сыворотки крови, определение группы крови и резус-принадлежности, исследование состояния свертывающей системы крови, определение антител к вирусу иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов, антител, суммарных к возбудителю сифилиса, поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител, суммарных к вирусу гепатита С (Anti-HCV), ЭКГ.

Длительность госпитализации для лечения с применением различных медицинских технологий рассчитывалась по изданию «Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований» под редакцией академика РАМН В.И. Чиссова: до лечения – 5–7 дней, при выполнении операции – 21 день, т.е. суммарный расчетный срок госпитализации для группы хирургического лечения был принят равным 28 дням [5]. Для группы, которой выполнена ДЛТ, планируемая суммарная очаговая доза (СОД) составляла 70 Гр, но не у всех больных удалось довести дозу до планируемого значения вследствие развития побочных реакций и осложнений. Минимальная СОД облучения составила 48 Гр, максимальная – 74 Гр; длительность лечения – 46 дней. Среднее время проведения терапии малоинвазивными методами лечения, такими как брахитерапия и метод высокоинтенсивного ультразвука (HIFU), составляла 46–47 дней. Средняя длительность лечения при применении малоинвазивных методов составила от 4 до 10 дней.

Наличие клинически локализованного РПЖ служило показанием для оперативных вмешательств. При открытой радикальной простатэктомии применялась стандартная позадилоная техника. Для выполнения лапароскопической простатэктомии был выбран ее

ретроперитонеоскопический вариант по стандартной антеградной методике. При этом использовали стандартный набор эндохирургического оборудования.

Брахитерапия проводилась с использованием связанных полиглактиновой нитью микроисточников систем 1251 Rapid-Strand (Amersham, Великобритания) и IsoCord (Bebig, Германия). Планирование оптимального расположения радиоактивных источников внутри предстательной железы на основании изображения, полученного при трансректальном ультразвуковом исследовании простаты, выполнялось с помощью специального программного обеспечения PSID 4.1 (D&K Technologies, США) и Vari'Seed 7.1 (Varian, США). Микроисточники содержали радионуклиды I с периодом полураспада 59,4 дня. Количество имплантированных одному пациенту микроисточников варьировалось от 38 до 280 штук. Оценку расположения зерен после имплантации проводили с помощью УЗИ или рентгеновского изображения. Планиметрический контроль качества имплантации выполняли на 30-е сутки с помощью мультиспиральной компьютерной томографии.

HIFU проводился на аппарате Sonablate 500 (FocusSurgery, США) по стандартной методике. С целью подготовки к проведению HIFU у 19 больных (33%) была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы, показаниями для которой служили объем простаты более 40 см³ и/или переднезадний размер более 4 см.

Третий этап, экономический – проведение экономического анализа представленных технологий диагностики и лечения [3]. По итогам клинико-экономической части разработан калькулятор затрат на лечение РПЖ, позволяющий оценить экономическое бремя каждой из исследованных технологий. Калькулятор дает возможность использовать тарифы на оказание медицинской помощи и цены лекарственных средств и расходных материалов в зависимости от региональных особенностей.

Четвертый этап, практический – внедрение экономического калькулятора по расчету экономического бремени лечения РПЖ в практику лечебных онкологических учреждений и презентация его практической необходимости.

В исследовании использованы все доступные методы фармакоэкономического анализа: анализ стоимости болезни, анализ «затраты – эффективность» с вычислением инкрементальных (дополнительных) затрат на единицу эффективности, сформирован калькулятор затрат на представленные технологии. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» от 27 мая 2002 г. №163, а также с рекомендациями современных отечественных и зарубеж-

ных руководств по проведению клинико-экономического анализа.

Результаты анализа стоимости болезни приведены в виде прямых медицинских затрат на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги. В рамках анализа «затраты – эффективность» проводился расчет соотношения затрат на единицу эффекта (в нашем случае – на достижение 5-летней выживаемости без прогрессирования заболевания).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении периоперационных параметров наилучшие результаты продемонстрировала брахитерапия. Это и непродолжительное время оперативного вмешательства и послеоперационного дренирования мочевого пузыря, и небольшая длительность стационарного лечения, и отсутствие кровопотери и необходимости в гемотрансфузии, и минимальное проявление послеоперационной боли. Несколько хуже эти показатели проявились при HIFU, однако данный метод превосходил оба варианта радикальной простатэктомии по периоперационным результатам, кроме времени на выполнение оперативного вмешательства. Так как данное время для HIFU включало еще и время на выполнение подготовительных операций, общее время при HIFU было сопоставимым с открытой простатэктомией, но достоверно короче, чем время для лапароскопической операции. Кроме операционного времени открытая радикальная простатэктомия другого преимущества перед лапароскопической операцией не имела. По частоте гемотрансфузий и количеству больных с осложнениями методики радикальной простатэктомии между собой достоверного различия не показали, а по срокам дренирования, срокам стационарного лечения и проявлениям послеоперационной боли лапароскопическая простатэктомия имела преимущество перед открытой операцией.

Хирургические методы лечения, такие как открытая радикальная простатэктомия и лапароскопическая радикальная простатэктомия показали в нашем исследовании 5-летнюю безрецидивную выживаемость 80% и 77,6% соответственно. Преимущество радикальной простатэктомии в безрецидивной выживаемости было более выражено в группах больных местно-распространенным РПЖ с уровнем простат-специфического антигена более 20 нг/мл и при низкой дифференцировке опухоли. Малоинвазивная методика брахитерапии по отдаленным результатам лечения показала 5-летнюю безрецидивную выживаемость 79%, что сопоставимо с результатами радикальной простатэктомии. Метод HIFU показал 5-летнюю выживаемость на уровне 75,3%, что также является сопоставимым результатом с хирургическими методиками лечения.

При противопоказаниях к хирургическому лечению методом выбора является конформная ДЛТ. У больных с низко дифференцированным РПЖ отмечено достоверное улучшение выживаемости без признаков клинического прогрессирования в группе ДЛТ (58,0%) по сравнению с группой гормональной терапии (41,9%).

Прямые затраты на постановку диагноза и определение показаний для хирургического или консервативного лечения больных локализованными стадиями РПЖ составили 14 200 руб. на пациента. Проведен анализ стоимости болезни по каждой технологии, который показал, что метод HIFU не только имеет высокую клиническую эффективность, но и экономичен. Затраты на оказание помощи данным методом составили 64 010 руб. Однако на уровне внедрения метода в практику учреждения потребуются существенные затраты на закупку оборудования, такого как цистопический набор Karl Stolz стоимостью от 400 000 руб., комплект для TUP Olympus стоимостью 3 900 000 руб. и аппарат для HIFU Sonablate 500 стоимостью 44 000 000 руб. В итоге, затраты на одну процедуру с учетом амортизационных отчислений, составят от 12 700 до 16 700 руб. на пациента.

Самым затратным методом является брахитерапия, прямые затраты на проведение метода составили 496 310 руб. Брахитерапия проводится радиоактивными препаратами зарубежного производства (¹²⁵Rapid-Stand, Англия; IsoCord, Германия), представляющими собой связанные полиглактиновой нитью микроисточники с радиоактивным йодом. Стоимость одного источника составляет 5000 руб., в среднем пациенту может быть необходимо от 50 до 280 источников, из чего и будет складываться основная стоимость лечения. В представленном расчете использовалось среднее количество микроисточников – 92 штуки. Кроме этого потребуется закупка дорогостоящего оборудования, такого как: программное обеспечение, стабилизатор, степпер с устройством крепления ультразвукового датчика, координатная решетка-трафарет, иглозарядная установка и УЗИ со специальными датчиками. Рыночная стоимость всего оборудования составляет более 22 млн руб., затраты на оборудование с учетом амортизационных отчислений – от 1195 до 2390 руб. на пациента.

Таким образом, по показателю «затраты/эффективность», рассчитанному на 5 лет безрецидивной выживаемости, метод высокочастотного ультразвука должен быть принят как наиболее выгодный. В случае появления российских разработок для брахитерапии стоимость препаратов может существенно снизиться, это приведет к тому, что метод брахитерапии будет не только самым эффективным, но и менее затратным (табл. 1).

Тем больным, которым оперативные методики противопоказаны, был назначен один из видов кон-

сервативного лечения. Кроме степени распространения РПЖ значительную роль при выборе тактики лечения играет прогноз по степеням риска. Так, при хорошем прогнозе с низкой степенью риска может быть использована только конформная ДЛТ, однако при умеренном и плохом прогнозе к ДЛТ необходимо подключать гормональную терапию антиандрогенами (АА) или аналогами лютеинизирующего релизинг-гормона (ЛГРГ). Для проведения гормональной терапии используются три основных лекарственных метода: терапия агонистами ЛГРГ, максимальная андрогенная блокада (МАБ) – комбинация агонистов ЛГРГ и антиандрогенов – и монотерапия антиандрогенами.

Наиболее распространенными АА для проведения гормональной терапии являются бикалатамид и флутамид, в РФ зарегистрировано более шести их торговых наименований как зарубежного, так и отечественного производства. Аналоги ЛГРГ, которые широко применяются в РФ, это гозерелин, трипторелин, лейпрорелин и бусерелин. Препараты ЛГРГ выпускаются в пролонгированных формах, причем один из них, лейпрорелин, – в 6-месячной форме, поэтому стоимость терапии будет зависеть от выбранного лекарства и его формы выпуска.

Таким образом, для больных с хорошим прогнозом и низкой степенью риска независимо от степени распространения опухоли стоимость терапии будет равна 120 610 руб. (стоимость курса ДЛТ). Комбинация конформной ДЛТ с любым из методов гормональной терапии приведет к увеличению прямых затрат на стоимость лекарственных препаратов. Исходя из данных реестра, для каждого препарата была рассчитана средняя оптовая цена с учетом НДС.

Стоимость гормональной терапии по схеме МАБ составила 123 852 руб. на одного пациента в год. Стоимость лечения препаратами ЛГРГ составила 104 267 руб. в год. Стоимость лечения в режиме монотерапии АА составила 108 921,64 руб. в год. При использовании АА в комбинации затраты составят 229 531,10 руб., при комбинации АА с ЛГРГ – 224 877,0 руб. на человека (табл. 2).

Гормональную терапию в монорежиме необходимо проводить при наличии противопоказаний к хирургическому лечению и отсутствии возможности использования малоинвазивного лечения, так как выживаемость больных без клинического прогрессирования при проведении гормонотерапии достоверно хуже, чем при радикальной простатэктомии.

Как видно из табл. 3, по показателям «затраты/эффективность» любая из медицинских технологий при местно-распространенной стадии РПЖ существенно хуже хирургических или малоинвазивных методик. Это еще раз подчеркивает значимость своевременного выявления больных РПЖ на ранних стадиях, когда

Таблица 1. Прямые затраты и показатели «затраты/эффективность» для различных методов лечения РПЖ

Показатель	Открытая простатэктомия	Лапароскопическая простатэктомия	Брахитерапия	HIFU
Затраты на оказание медицинской помощи одному больному, руб.	105 010,00	110 510,00	496 310,00	64 010,00
Показатель «затраты/эффективность», руб. на случай 5-летней выживаемости без прогрессирования	131 262,50	142 409,79	628 240,51	85 006,64

Таблица 2. Прямые затраты на лечение в зависимости от степени риска и прогноза РПЖ

Прогноз	Степень риска	Вид терапии	Затраты, руб.
Хороший	Низкий	ДЛТ	120 610,00
Умеренный	Средний	ДЛТ + гормональная терапия (антиандрогены)	229 531,10
Плохой	Высокий	ДЛТ + гормональная терапия (ЛГРГ)	224 877,00

Таблица 3. Показатель «затраты/эффективность» для комбинированной и лучевой терапии по сравнению с ЛГРГ

Показатель	ДЛТ + гормональная терапия	ДЛТ	ЛГРГ
Затраты на оказание медицинской помощи одному больному, руб.	224 877	120 610	104 267
Показатель «затраты/эффективность», руб. на случай 5-летней выживаемости без прогрессирования	387 718	207 948	254 309

затраты на лечение, понесенные государством, могут дать максимальный эффект для пациента.

Кроме фармакоэкономических показателей проведен анализ структуры затрат. В структуре общих затрат при лечении оперативным методом госпитализация занимает 54%, операция – 28% и диагностика – 18%. При использовании метода ДЛТ госпитализация составляет 59% затрат, ДЛТ – 29% и диагностика – 12% в общей структуре затрат. В структуре затрат на любой из видов гормональной терапии (МАОБ, монотерапия антиандрогенами или монотерапия ЛГРГ) диагностика занимает от 8 до 12%, остальное – затраты на лекарственные препараты. Учитывая, что гормональная терапия проводится амбулаторно, затрат на госпитализацию пациента нет. Структура затрат на методы брахитерапии и HIFU существенно отличается от других технологий в связи с высокой стоимостью оборудования для их проведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении ОМТ должны быть использованы международные принципы и алгоритмы, которые позволят сопоставить полученные локальные данные с международными экспертными оценками. ОМТ должна проводиться в несколько этапов. В ходе первого этапа на основе эпидемиологических

данных проводится выбор социально значимой патологии. Второй этап – проведение клинического исследования для оценки эффективности применяемых и альтернативных технологий. Третий этап – проведение экономического анализа. Четвертый этап – внедрение полученных данных в лечебные учреждения, проводящие диагностику и лечение данной патологии.

Данные о клинической эффективности альтернативных медицинских технологий должны быть взяты из реальных российских клинических исследований, и только в случаях инновационных методов, которые недавно зарегистрированы в РФ, могут быть использованы данные зарубежных клинических исследований.

По результатам ОМТ метод HIFU можно признать малозатратным, затем в порядке уменьшения эффективности следуют открытая простатэктомия, лапароскопическая простатэктомия и брахитерапия. Существенным ограничением использования малоинвазивных методов брахитерапии и HIFU является высокая стоимость оборудования и расходных материалов. Малоинвазивные методы лечения, такие как брахитерапия и HIFU, показали высокую клиническую эффективность, отсутствие серьезных осложнений, лучшие данные по продолжительности манипуляций,

меньшую по сравнению с открытой простатэктомией длительность госпитализации. Отсутствие значимых побочных эффектов позволяет рассматривать малоинвазивные методы как наиболее экономически выгодные. Отечественным производителям необходимо наладить выпуск расходных материалов и препаратов для обеспечения данных технологий.

Выбирая гормонотерапию для группы больных с хорошим и умеренным прогнозом, мы высвобождаем место в стационаре и время работы лучевой установки, которая в обычных онкологических диспансерах испытывает серьезную загрузку, давая возможность проведения данного лечения пациентам с другими патологиями, где лекарственная терапия не может служить альтернативой.

Подводя итоги вышесказанному, необходимо еще раз подчеркнуть, что у ОМТ есть уникальные возможности в области содействия разработке политики здравоохранения, долгосрочному планированию, управлению и внедрению технологий. Ее нужно использовать как стратегический инструмент, позволяющий преодолеть разобщенность между лицами, принимающими решения, и практикующим здравоохранением, что позволит ОМТ приносить пользу в долгосрочном планировании и управлении здравоохранением при внедрении новых технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зеленова О.В., Русаков И.Г., Болотина Л.В., Данилова Т.В., Быстров С.В. Обзор экономических затрат на различные методы лечения больных раком предстательной железы и качества жизни на основе зарубежного опыта. *Фармакоэкономика*. 2010; №4: 35–44.

2. Зеленова О.В. Методология, стратегия и модели применения клинично-экономического анализа для выбора оптимальных методов лечения пациентов (на примере онкоурологических заболеваний). Сборник работ I Международной итоговой научно-практической конференции «По страницам диссертаций 2012 года». Новосибирск, 2012; 17–20.
3. Зеленова О.В. Оценка медицинских технологий терапии рака предстательной железы современными методами клинично-экономического анализа. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2013; №1: 27–30.
4. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2013 г.
5. Методические рекомендации: алгоритм объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под редакцией академика РАМН В.И. Чиссова. Москва, 2002 г.

Сведения об авторах:

Гажева Анастасия Викторовна

ученый секретарь Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11

Телефон: +7 (495) 618-1960

E-mail: gazheva@mednet.ru

Крекнина Елена Алексеевна

инженер-исследователь отделения организации планирования и управления научными исследованиями Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ

Адрес для переписки:

127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11

Телефон: +7 (495) 618-1960

E-mail: kr-el@mail.ru

ORIGINAL RESEARCH

Health Technology Assessment of Different Kinds of Surgical, Minimally Invasive and Combined Methods of Treatment for Localized Prostate Cancer

A.V. Gazheva, E.A. Kreknina

Contemporary innovative medical technologies are characterized by high clinical efficacy but at the same time high cost. The treatment of prostate cancer is impossible without several methods such as brachytherapy, HIFU (high-intensity focused ultrasound) and hormonal drugs. The decision if to include technologies into the standard of the treatment could be made in the frames of the health technology assessment which has to be implemented by the Ministry of Health in accordance with international recommendations. The authors describe the assessment of technologies for prostate cancer treatment with the use of an algorithm developed at the Central Research Institute of Health Care Organization and Informatization. Recommendations on the use of different treatment methods in practice were based on assessment results.

KEYWORDS: health technology assessment, prostate cancer, open prostatectomy, laparoscopic prostatectomy, brachytherapy, high-intensity focused ultrasound, hormonal therapy, direct cost, cost-effectiveness analysis.

Современные информационные технологии в обучении студентов

Часть 5. Мобильные технологии в медико-биологическом образовании

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. Заключительная часть описывает некоторые мобильные технологии, применяемые в современном образовании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: информационные технологии, m-Learning, мобильное образование, дополненная реальность (AR-метки), подкасты, перевернутое обучение (flipped learning), MOOC, гаджеты, очки Google glass.

Мобильное обучение (m-Learning) как разновидность e-Learning началось с использования кассетных магнитофонов и CD-плееров сначала для обучения иностранным языкам, затем уже на карманных компьютерах (Palm КПК) и для других дисциплин.

Термин «мобильное обучение» [1], по-разному понимаемый в разных сообществах, может относиться к обучению вне класса, к образовательным технологиям и дистанционному обучению, а также к применению мобильных устройств в образовании для воспроизведения учебного материала и запуска специального программного обеспечения.

МОБИЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА И «ИНСТРУМЕНТЫ»

К цифровым мобильным устройствам относят сотовые телефоны, карманные компьютеры, МРЗ-плееры, iPod-ы, электронные читалки и словари-переводчики, ноутбуки, смартфоны, планшеты и их гибриды (планшетофоны, таблофоны, фаблеты, камерофоны, смартлеты), а также другие гаджеты и цифровые девайсы. Раньше эти устройства различались по специфическим функциям и характеристикам, а теперь почти все их возможности представлены в обычном смартфоне/планшете, который мы и будем рассматривать как **мобильное устройство**. Если, как считается, ноутбуки «победили» настольные компьютеры (по некоторым техническим характеристикам и применению в обучении, кроме специфических целей), а планшеты (и их гибриды) «побеждают» по мобильности ноутбуки, то дальнейший прогресс в создании очков дополненной реальности (Google glass) приведет, возможно, к исчезновению смартфонов и планшетов.

К **достоинствам** мобильного устройства можно отнести следующее:

- значительно меньший вес по сравнению с обычными учебниками или ПК;
- широкое использование в молодежной аудитории;
- большой объем предустановленной и обновляемой информации и почти неограниченный – при выходе в Сеть и в «облака» (например, облачный сервис «Office 365» от Microsoft с целым рядом онлайн-сервисов);
- новые технологии и разнообразие обучающих методов;
- возможность мгновенного поиска информации и ее автоматический перевод, снимающий языковые ограничения при обучении;
- незаменимость для лиц с ограниченными возможностями;
- возможность связи и обмена информацией с любыми устройствами (как мобильными, так и обычными ПК).

Существующие сейчас недостатки (срок действия батареи, размер экрана и клавиатуры, совместимость платформ и форматов, защита информации, ограничения памяти, риск зависания и др.) я считаю **временными** и даже несущественными для обычных целей мобильного обучения.

Мобильные устройства имеют богатый арсенал возможностей, которые успешно используются при обучении. Это органайзеры, календари, таймеры, секундомеры, диктофоны, фото-, видео- и Web-камеры, навигаторы, различные плееры, просмотрщики и редакторы документов (почти во всех общепринятых форматах), переводчики (голосовые и со способно-

стью распознавать иностранный текст), а также выход в Сеть, электронная почта, поиск информации и ее обработка, электронная подпись и многое другое! Все эти функции уже стали стандартом для обычных смартфонов и планшетов и с успехом применяются студентами для записи лекций (с использованием стилуса для рукописного ввода текста либо с включением голосовых и видеозаписей), для «облегчения» учебного процесса (наличие множества шпаргалок, возможность найти ответ в Интернете или спросить его у друга при помощи SMS, MMS или системы мгновенных сообщений) и для других образовательных целей.

Цифровые гаджеты используются также для выполнения различных форм, проведения электронных опросов, квизов (электронных тестов). Это своеобразные флеш-карты для проверки знаний и кликеры для голосования.

Нельзя забывать и телефонные функции этих устройств (видеозвонки и видеоконференции, массовая запланированная рассылка SMS-сообщений преподавателям и студентам и др.).

Голосовое управление и связь с другими подключаемыми устройствами (в том числе с настольными компьютерами и любыми девайсами в любом месте) позволяют использовать планшеты/смартфоны в качестве мобильных интерактивных досок с выводом информации на различные экраны.

Современные смартфоны/планшеты оснащаются как встроенными, так и присоединяемыми модулями, детекторами, сенсорами. Наряду с известными (датчики вращения, ориентации, магнитного поля, ускорения и приближения, света, силы тяжести, а также компас, барометр, акселерометры, гироскоп и др.) появляются новые, в том числе и медицинские анализаторы для автономной работы и для передачи данных по сети в

режиме реального времени. К числу медицинских анализаторов относятся термометры, шагомеры, приборы для снятия ЭКГ, измерения артериального давления, ритма сердца, для оценки веса тела, определения в моче, крови и выдыхаемом воздухе более 20 параметров, отоскоп, стетоскоп, биометрические сенсоры и сканеры, ультразвуковой сканер, счетчик Гейгера-Мюллера (рис. 1), приборы для оценки остроты зрения и др.

Программное обеспечение для медицинских модулей позволяет автоматически создавать дневники различных показателей, которые можно показать и отослать врачу для консультации.

Появилось даже новое направление – «ответственное самолечение» с использованием гаджетов, а сайт Information Week проводит ежегодные Health Care-галереи программного обеспечения, приложений, модулей, электронных книг для мобильных устройств [2].

В оснащение современных смартфонов/планшетов входят и огромная обновляемая онлайн-база данных медицинской информации (электронные книги, справочники, атласы, словари, иллюстрированные глоссарии, определители биологических объектов), самые разные калькуляторы с выводом нужных данных в виде графиков и диаграмм, мощные программы для статистической обработки медико-биологических экспериментов, а также IT-системы для практикующих врачей (электронная карточка больного с очень широкими возможностями), специальные медицинские приложения и т.д.

Самое широкое применение в мобильном обучении должны найти технологии дополненной реальности [3] (сканеры QR- и AR-меток, интерактивные навигаторы, очки Google glass) после их объединения с программами для распознавания лиц, голосовыми интерфейсами и др. [4].



Рис. 1. Дозиметр радиации для мобильных устройств.



Рис. 2. Мобильная медико-биологическая энциклопедия электронных книг [5].

Слева – главная страница сайта, справа – одна из «книжных полок» по фармакологии.

Крупнейшие производители компьютеров и программного обеспечения (Apple, Samsung, Microsoft, Google) открывают специализированные сайты для мобильного обучения, магазины мобильных приложений имеют многоуровневые обучающие разделы почти по всем дисциплинам.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МОБИЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ (M-LEARNING)

Одним из новых направлений мобильного обучения является так называемый перевернутый класс [6], или перевернутое обучение (flipped learning) – одна из форм смешанного обучения, при которой студенты, используя мобильные устройства, самостоятельно изучают новый материал онлайн (обычно дома или вне вуза) на специализированных сайтах, содержащих

лучшие мировые электронные учебные курсы нового поколения [7].

В учебном заведении студенты подробно, совместно с преподавателем (он контролирует весь процесс обучения) выполняют практические задания и решают проблемы, возникшие при самостоятельном изучении.

Концепция электронного обучения нового поколения (e-Learning-2.0) подразумевает использование в процессе обучения трех видов памяти: зрительной, слуховой и моторной.

Как видно из данных таблицы, наилучшие результаты в обучении достигаются при использовании видеолекций со звуковым сопровождением. Однако еще больший эффект дают текстовые заметки, сделанные во время самостоятельного обучения по интерактив-

Таблица 1. Эффективность восприятия различных форм информации при обучении [9]

Форма обучающего материала	Усвоение
Печатный текст (бумажный носитель)	9%
Текст на экране монитора компьютера	3%
Аудиозапись (однократное прослушивание)	17,5%
Графическая информация (фото, рисунки, графики, диаграммы)	22%
Синхронное звуковое сопровождение графической информации	28%
Видеозапись (однократный просмотр без звука)	32%
Видеозапись (однократный просмотр со звуком)	51%

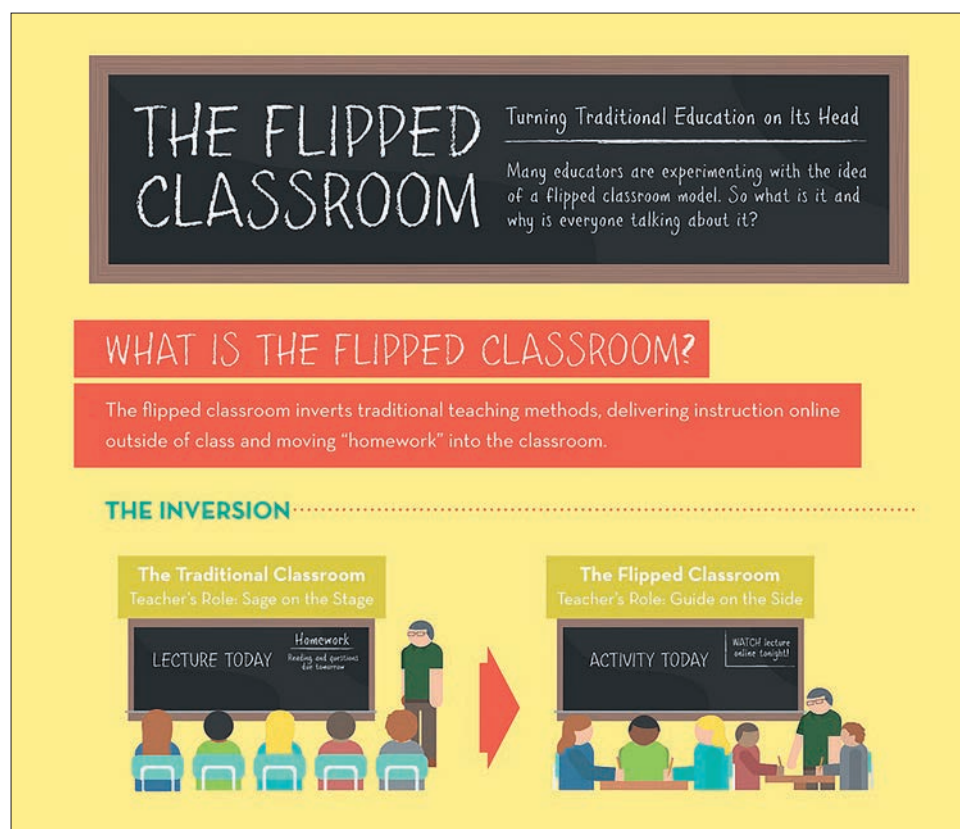


Рис. 3. Часть инфографики, иллюстрирующей перевернутое обучение (flipped learning) [8].

Слева – традиционное обучение, справа – перевернутое: учитель лишь направляет активность учеников.

ным видеолекциям или **подкастам** (позволяющим перейти по гиперссылкам к нужному разделу и многократно прослушать наиболее трудные части учебного материала) [10].

Подкастинг (аудио-, видеоподкастинг или просто кастинг от англ. casting – вещание, в том числе и в Интернете) начался с плейеров iPod от Apple и сейчас распространился на все устройства с различными операционными системами.

Считается, что учебные видеокасты должны представлять собой постановочные качественные короткие фрагменты лекторских материалов (с доски и/или слайд-шоу) со звуковым комментарием и меню для переходов между частями с логическим началом и концом. Слайды могут содержать сложную анимацию, демонстрацию дорогостоящих экспериментов и т.д. Понятно, что некоторые лекции просто невозможно переработать в мобильный формат для дистанционного обучения.

Видеозаписи типа «говорящая голова» или «лектор за трибуной» и «живые» (хроникальные) лекции (особенно после вузовских кампаний с записью ВСЕХ лекций) с большим количеством отвлекающих моментов и подчас сомнительного качества – наименее продуктивные и дидактически неэффективные формы дистанционного видеообучения.

В Интернете существует много специализированных сайтов с видеокастами (и не только) по всем учеб-

ным дисциплинам, с подпиской на автоматическую рассылку новых материалов. Преподавателю нужно только выбрать наиболее профессиональные сайты и посоветовать их своим студентам.

В своей работе я использую своеобразные «РБ-касты» (радиобиологические) – постоянно обновляемые и пополняемые интерактивные видеоматериалы различных типов и длительности (лекции, рабочие тетради, инструкции, демонстрации, описания, тесты, резюме, иллюстрированные глоссарии и т.д.), причем как самостоятельно созданные, так и найденные в Интернете (после небольшой адаптации к программе РНИМУ). Все материалы (или ссылки на них) размещаются далее на мобильном студенческом портале по радиобиологии [11].

Мобильный доступ к лучшим мировым ресурсам открыт не только относительно привилегированным пользователям. Большинство зарубежных центров дистанционного обучения предоставляют материалы **бесплатно**.

Началось все с Гарвардского университета и Массачусетского технологического института (MIT Open Course Ware – MIT OCW), после которых был создан массив открытых онлайн-курсов (Massive Open Online Course – **MOOC**). Самые известные «площадки» MOOC [12] – Coursera, Udacity, Edx, Академия Хана. На этих мобильных курсах благодаря энтузиастам начали появляться и русскоязычные материалы. О странностях и «своеобразии» российского образования

можно прочитать в статье А. Фурсова [13] (не путать с А. Фурсенко! [14]). Например, «апробация интерактивных мультимедийных электронных учебников, в том числе и печально известного продукта отечественной нанотехнологии («ридер Чубайса»), которая была слабо подготовлена и проводилась впопыхах, завершилась фактически без видимых результатов, внятных обоснований, правдивого отражения не только плюсов, но и очевидных минусов» [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Вклад мобильных технологий в классическое традиционное образование постоянно возрастает.
- Технологии (в том числе, мобильные) – лишь инструмент в общей системе полноценного обучения, которая зависит от большой организационной, исследовательской и методической работы.
- Новые тенденции позволяют выбрать лучшего преподавателя и учебный курс, независимо от места жительства и наличия возможностей для получения качественного образования.
- Главными действующими лицами в учебном процессе при любом уровне внедрения новых образовательных технологий всегда остаются преподаватель и заинтересованный в обучении студент.

ЛИТЕРАТУРА

1. URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/MLearning/>. Ссылка проверена 5.10.13
2. URL: <http://www.informationweek.com/healthcare/mobile-wireless/>. Ссылка проверена 5.10.13
3. URL: <http://campar.in.tum.de/WebHome/>. Ссылка проверена 5.10.13

4. URL: <http://visual.ly/google-glass-education/>. Ссылка проверена 5.10.13
5. URL: <https://sites.google.com/site/elearningmbe/>. Ссылка проверена 5.10.13
6. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Flip_teaching/. Ссылка проверена 5.10.13
7. Осняч В.С. Современные информационные технологии в обучении студентов. Часть 4. Новое поколение электронных учебников. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013; №3 (13): 77–81.
8. URL: <http://www.knewton.com/flipped-classroom/>. Ссылка проверена 5.10.13
9. URL: <http://gendocs.ru/v29726/?download2=1/>. Ссылка проверена 5.10.13
10. URL: <http://radioyo.wordpress.com/page/8/>. Ссылка проверена 5.10.13
11. Осняч В.С. Современные информационные технологии в обучении студентов. Часть 1. Портал или сайт? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; №4 (10): 80–84.
12. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/MOOCs_in_Europe/. Ссылка проверена 5.10.13
13. URL: <http://ru-an.info/новости/реформа-образования-и-ее-подоплёка/>. Ссылка проверена 5.10.13
14. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Фурсенко,_Андрей_Александрович/. Ссылка проверена 5.10.13
15. URL: <http://didaktor.ru/na-sleduyushhej-nedele-budut-podvedeny-itogi-aprobacii-elektronnyx-uchebnikov/>. Ссылка проверена 5.10.13

Сведения об авторе:

Осняч Виктор Семенович

доцент кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 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 5. Mobile Technologies in Medical and Biological Education

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 National Research Medical University. This concluding article of the series focuses on certain mobile technologies used in modern education.

KEYWORDS: information technology, m-Learning, mobile learning, augmented reality (AR labels), podcasts, flipped learning, MOOC, gadgets, Google glass.

Кураре, «веселящий газ», кокаин и другие. История анестезии

И.В. Опимах

Издательство «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия

На протяжении тысячелетий искусство хирургов сталкивалось с непреодолимым препятствием – нестерпимой болью, которую оперативные вмешательства причиняли пациентам. В качестве анестезии использовался корень мандрагоры, опийный мак, листья коки, алкоголь, больное место перед оперативным вмешательством обкладывали льдом (криоанальгезия), пережимали сонную артерию. Как удалось решить эту проблему и кто внес вклад в появление эффективной и безопасной анестезии? Об этом вы узнаете из статьи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: методы обезболивания, эфир, закись азота, хлороформ, эпидуральная анестезия.

История анестезиологии полна страстей, надежд, разочарований и удивительных открытий. Ее герои смогли сделать так, что сегодня человек способен переносить самые сложные операции, не испытывая смертельной боли.

В 1791 г. в Лондоне был построен новый госпиталь, ставший образцом для всех последующих заведений такого рода в Западной Европе и Америке. Операционная там помещалась на самом верхнем этаже, а за ее дверями висел колокол. Когда раздавался его звон, все знали – идет операция. Хирурги приступали к своему трудному делу, все их помощники сосредотачивались в операционной, закрывали тяжелую дверь, и начинал звонить колокол – и все для того, чтобы никто не слышал страшных воплей больного. Несчастного крепко держали за руки и за ноги, а иногда даже затыкали ему рот. Операции были настоящей пыткой, а потому хороший хирург должен был быть прежде всего быстрым хирургом. Скорость манипуляций была столь важна, что порой использовали даже секундомер. Так, например, личный врач Наполеона мог ампутировать любую конечность менее чем за минуту.

Еще древние эскулапы пытались найти способы облегчить страдания своих пациентов. Правда, методы обезболивания бывали порой довольно грубыми. Так, вплоть до XVIII века общий наркоз пациент получал в виде сильного удара дубинкой по голове; после того, как он терял сознание, врач мог приступать к операции. В 150–200-х гг. некоторые греческие и римские хирурги давали своим пациентам травы, которые обладали усыпляющим и обезболивающим действием. Кстати, сам термин «анестезиология» появился в I веке – его применил древнегреческий военный хирург Диоскорид (ок. 40 – ок. 90 гг.), автор знаменитого труда «О лекарственных веществах» и афоризма «Последним из того, что мы скидываем перед смертью, являются одеяния славы».

На Востоке тоже искали способы обезболивания. В одном из древнейших медицинских трактатов (Египет, примерно 1500 г. до н.э.) в качестве обезболивающего средства рекомендовалось давать пациентам лекарства на основе опиума. А вот в Китае и Индии опиума тогда еще не знали, зато тамошние врачи использовали другое удивительное растение – марихуану. Во II веке н.э. знаменитый китайский врач Хуа То применял во время операций в качестве анестезиологического средства изобретенную им смесь вина и растертой в порошок конопли.

В доколумбовой Америке индейцы в качестве обезболивающего повсюду использовали другое растение – коку: знахарь жевал ее листья, а потом капал насыщенной соком слюной на рану пациента.

Ну и конечно, очень помогал врачам алкоголь во всех видах, недаром в военные походы всегда брали крепкие напитки.

Врачи всячески старались облегчить страдания своих пациентов, однако священники утверждали: боль послана человеку Господом, а потому все попытки избавиться от нее противоречат догмам христианства. Но с этим никак не могли согласиться ни доктора, ни их пациенты, а потому поиски эффективных средств обезболивания продолжались.

В 1275 г. знаменитый испанский философ и естествоиспытатель Раймунд Луллий сделал открытие, ставшее важной вехой в истории анестезиологии. Он обнаружил, что если смешать серную кислоту со спиртом, а затем подвергнуть смесь дистилляции, получится сладкая белая жидкость. Позже ее называли эфиром. Понадобилось шесть столетий, чтобы люди поняли его главное предназначение.

Правда, еще в 1605 г. Парацельс, испытав эфир на животных, стал давать его своим больным, страдавшим от болей. Но Парацельс был терапевтом, и ему не пришлось в голову посоветовать эфир коллегам-хирургам.

Второе великое открытие на пути к анестезиологии случилось в 1772 г., когда английский химик Джозеф Пристли открыл «веселящий газ», закись азота. Пристли не понял, что она может бороться с болью, зато он открыл кислород и получил окись углерода. Надо сказать, что Пристли, при всех его научных заслугах, был в Англии непопулярен: во-первых, он поддерживал Французскую революцию и был ярким либералом, а кроме того, будучи диссентером (священником-диссидентом), считал Иисуса человеком. В 1794 г. толпа возмущенных приверженцев более консервативных взглядов разрушила дом Пристли, после чего он эмигрировал в Америку, где получил убежище по политическим и религиозным мотивам. Как и сегодня, Новый Свет тогда охотно принимал диссидентов, а талантливых – с особенной охотой.

Открытием Пристли заинтересовался молодой химик Гемфри Дэви. Кстати, именно он стал называть закись азота «веселящим газом» – после того, как в семнадцать лет вдохнул его и, ощутив невероятную эйфорию, принялся хохотать, как сумасшедший. Позже он даже придумал специальный ингалятор для вдыхания этого газа. В 1800 г. Дэви опубликовал книгу, в которой описал результаты своих научных исследований. Почтенные коллеги молодого химика тут же назвали книгу гениальной, хотя ее автору был всего 21 год. В ней, в частности, Дэви подробно изложил химические и физические свойства закиси азота, а также его воздействие на человека. Дэви рассказывал, что когда у него разболелся зуб мудрости, он вдыхал закись азота, и боль отступала. Возможно, полагал молодой ученый, «веселящий газ» способен помочь при хирургических операциях, но поскольку Дэви не был врачом, эту мысль он развивать не стал. Тем более что у него были гораздо более увлекательные занятия. Он писал стихи, и их высоко оценивали его выдающиеся современники Ворсворт, Колридж и Саути, которые не раз развлекались с Дэви, вдыхая на вечеринках его «веселящий газ». Как-то Саути заметил, что воздух на Небесах должен непременно состоять именно из этого волшебного газа.

Прошло более сорока лет, прежде чем закись азота наконец попала в руки настоящих врачей. Первым, кто использовал «веселящий газ» в медицинской практике, стал американец Гораций Уэллс (1815–1848). Он жил в штате Коннектикут, в небольшом городке Хартфорд, был дантистом и очень сочувствовал своим пациентам, испытывавшим страшные страдания, сидя у него в кресле. Вечером 10 декабря 1844 г. Уэллс попал на сеанс общественной демонстрации эффектов ингаляции «веселящего газа», который проводил странствующий лектор Гарднер Колтон. Один из присутствовавших сильно поранил ногу, но, вдыхая газ, совершенно не чувствовал боли! Похоже, подумал Уэллс, закись азота можно попробовать при удалении зубов,

процедуре весьма мучительной. На следующее утро Уэллс отправился в гостиницу, где остановился Колтон, и попросил у него некоторое количество закиси азота. Уэллс решил испытать ее обезболивающее действие прежде всего на самом себе, и обратился к другому дантисту, Джону Риггсу, с просьбой удалить ему, Уэллсу, один здоровый зуб.

В тот же день, 11 декабря, после обеда Уэллс, Риггс, Колтон и некоторые другие дантисты Хартфорда собрались в приемной доктора Риггса. Колтон принес газ и сделал ингаляцию большой дозы Уэллсу, а Риггс, воспользовавшись наркозом, вырвал у коллеги один из коренных зубов. Очнувшись, Уэллс воскликнул: «Наступила новая эра в удалении зубов!». Так впервые анестезия была применена в стоматологии.

У Уэллса был знакомый дантист по имени Уильям Мортон. В 1844 г. он поступил в Гарвардскую медицинскую школу, где его преподавателем (и даже некоторое время старшим другом) был профессор Чарльз Джексон. Узнав об успехах Уэллса, Мортон уговорил его продемонстрировать свое открытие в Бостоне, в Гарвардском университете, на хирургическом факультете. Уэллс нисколько не сомневался в успехе. Но сегодня уже трудно разобраться, что же произошло тем январским днем 1845 г. Возможно, концентрация газа была недостаточной или слишком рано прекратили ингаляцию, а скорее всего, пациент закричал не от боли, а от страха. Но он кричал! Уэллса освистали и вышвырнули вон как жалкого мошенника. Потрясенный неудачей, причем совершенно неожиданной, в полном отчаянии он на следующее утро уехал домой в Хартфорд. Впав в депрессию, он вскоре оставил практику (несмотря на то, что провел сорок успешных стоматологических операций). Несколько лет Уэллс зарабатывал на жизнь в качестве коммивояжера, торговал ванными и плитками, а также произведениями искусства, но позже все-таки вернулся к опытам по анестезии. Однако до добра они его не довели: бывший дантист пристрастился к хлороформу и однажды в состоянии сильной интоксикации плеснул на одежду двух уличных проституток серную кислоту. Его тут же арестовали. Придя в себя, он осознал глубину своего падения и решил перерезать себе вены. Перед тем как покончить с собой, Уэллс надышался хлороформом для анестезии. Ему было всего 33 года.

А между тем некоторые врачи принялись осваивать в качестве обезболивающего средства эфир. Первым, кто использовал его в хирургии, стал американец Кроуфорд Лонг (1815–1878). Он жил и практиковал в городке Джефферсон (штат Джорджия). Лонг был замечательным врачом, к которому ехали лечиться со всей округи – его слава распространилась далеко за пределы Джефферсона. Лонг работал так много и так был внимателен к пациентам, что однажды даже опоздал на собственную свадьбу – не мог оставить

больного. Однажды он заметил, что эфир производит тот же эффект, что и «веселящий газ», и на «эфирных вечеринках» (а их любителей в этом провинциальном городке было довольно много) те, кто получал травмы при нередко возникавших потасовках, никогда не испытывали боли. 30 марта 1842 г. Лонг удалил опухоль с шеи пациента под общим наркозом. Операция прошла блестяще, и пациент был счастлив. В июле 1842 г. Лонг выполнил ампутацию пальца, а в октябре 1846 г. прооперировал под анестезией восьмерых больных. И каждый раз его операции проходили в присутствии многих свидетелей. В декабре 1845 г. Лонг впервые применил обезболивание в акушерстве. Научную статью о своих экспериментах он опубликовал лишь в 1848 г. При жизни он не получил славы открывателя анестезии, но его это мало волновало. Доктор Кроуфорд Лонг полностью посвятил себя медицине и занимался врачебной практикой до последнего дня своей жизни. 16 июня 1878 г. он принимал роды у супруги местного конгрессмена. Внезапно ему стало плохо – массивное кровоизлияние в мозг. Его последними словами были: «Сначала позаботьтесь о матери и ребенке».

Весной 1842 г. Чарлз Джексон и Уильям Мортон, несмотря на неудачи Уэллса по-прежнему верящий в возможность хирургической анестезии, посетили Джефферсона. Им, конечно, рассказали о замечательном местном докторе Лонге и о его безболезненных операциях. И Джексон, и Мортон были людьми умными, честолюбивыми, им хотелось прославиться, но при этом не мешало бы и хорошенько заработать. Они быстро поняли, что история с безболезненными операциями пахнет неплохими деньгами. Джексон, невероятно амбициозный, уверенный в своей гениальности, всегда отличался желанием присвоить себе открытия, сделанные другими. Так, возвращаясь в 1832 г. на корабле из Европы в Америку, он оказался попутчиком Сэмюэля Морзе. В один из долгих вечеров во время плавания Морзе возбужденно рассказывал публике об опытах Фарадея по электромагнетизму и о том, что это может дать людям. Когда же Морзе изобрел телеграф, Джексон тут же объявил, что именно он, Джексон, является автором этой грандиозной идеи, а Морзе бесстыдно украл ее у него. Позже он приписывал себе получение пироксилина (тринитроцеллюлозы), полученной в 1845 г. швейцарским химиком Х.Ф. Шенбейном. Вот и сейчас он решил – изобретение наркоза как раз то, что ему нужно. Вернувшись в Гарвард, Джексон принялся всем рассказывать, что еще за месяц до первой «эфирной» операции Лонга он простудился, у него заболело горло, но подышав эфира, он перестал чувствовать боль, и таким образом, открыл действие этого вещества. Он, а не Лонг! Позже Джексон утверждал, что Мортон тогда и понятия не имел об эфире и его чудодейственных свойствах, а когда он поведал

Мортону об операциях Лонга, тот спросил: «Эфир? А что это такое?» Зато Мортон истово клялся, что Джексон врет, и он, Мортон, тогда уже всю экспериментировал с эфиром, добился анестезии у собак и у себя самого, но специально держал все в секрете. Правда, позже говорили, что он все лгал и никаких опытов не делал. Но эти споры разгорелись потом, а пока Мортон и Джексон стали работать вместе. Для начала, решили они, нужно производить эфир самим – дабы получить более чистую субстанцию. Им это удалось. Затем Джексону пришлось в голову смешать эфир с ароматическими веществами, чтобы скрыть истинный состав препарата. Так появился «летеон» (от слова «Лета», река забвения).

30 сентября 1846 г. Мортон провел операцию по удалению зуба у пациента, используя в качестве наркоза «летеон». Однако в историю вошла его более поздняя операция, 16 октября 1846 г. в той же самой бостонской больнице, где не так давно был осмеян Гораций Уэллс. Уильям Мортон, чуть не сбежавший до операции (уж очень он боялся, что у него ничего не получится), публично удалил опухоль на шее пациента в тот момент, когда тот находился под действием паров эфира (на четыре года позже Лонга). Операция прошла успешно, больной не почувствовал боли. Мортон и Джексон получили патент на свое изобретение. Но тут возмутилась медицинская общественность – этот поступок называли неэтичным, ведь такое изобретение должно принадлежать всем! Джексон, дабы сохранить доброе имя (его репутация и так уже была подмочена), отказался от авторства, но заключил с Мртоном соглашение, по которому тот обязался выплатить ему пять с половиной тысяч долларов и проценты со всех будущих прибылей. А вскоре выяснилось, что главный компонент «летеона» – эфир, а он под патент не подпадал. Мортону так и не удалось разбогатеть, зато ему досталась слава – он вошел в историю медицины как один из создателей анестезии.

Между тем в медицинском мире разгорелись острейшие споры за приоритет в этом вопросе: кто же был первым – Джексон, Мортон или Уэллс? Кроуфорд Лонг пока молчал. Его занимало совсем иное – его семья и его пациенты. Он бы так и молчал, если бы в эту историю не вмешался сенатор от его штата. А вскоре Джексон и Мортон заключили мировую и объявили себя соавторами метода обезболивания в хирургии. Возможно, это тоже подтолкнуло к роковому решению несчастного Уэллса...

Но коварный Джексон никак не мог упокоиться и через несколько дней после подписания мирового соглашения с Мртоном отправил письмо во Французскую академию, где объявил себя открывателем анестезии! В итоге вопросом приоритета в 1847 г. занялся Конгресс США. Это дело, получившее название «Эфирного противоречия», рассматривалось

конгрессменами в течение 16 лет! В конце концов было признано первенство Джексона. Мортон ужасно переживал, после событий 1846 г. у него начались материальные проблемы, не ладились дела и в личной жизни. Он умер в 1868 г. в возрасте 49 лет, и причины его смерти до сих пор неизвестны. Джексон же прожил довольно долгую жизнь. Завистливый, неуравновешенный, он закончил свои дни в 1873 г. в приюте для психически больных. По иронии судьбы, и после смерти ярые соперники оказались рядом – Джексона похоронили на том же кладбище, что и Мортон.

Дискуссии по поводу приоритета продолжались, и в 1921 г. Американский хирургический колледж в Атланте назвал первооткрывателем анестезии Лонга. Тогда же была создана ассоциация имени Кроуфорда Лонга, а в 1926 г. в Капитолии ему установили памятник. С тех пор весь мир признает этого провинциального хирурга автором важнейшего открытия в истории медицины.

Постепенно выяснилось, что у эфира есть множество недостатков – он вызывал рвоту, действовал на бронхи. Вот почему поиск анестезиологических средств продолжался.

В 1831 г. американский химик Сэмюэль Гутри впервые получил хлороформ. Восемнадцатилетняя дочь Гутри зашла в лабораторию отца и неосторожно попробовала хлороформ, после чего пролежала в забытии несколько часов, и отец никак не мог ее разбудить. К счастью, для девушки все закончилось хорошо. Когда эдинбургский доктор, профессор кафедры акушерства Эдинбургского университета Джеймс Симпсон (1811–1870) попросил одного из своих друзей-химиков порекомендовать что-нибудь для анестезии, тот вспомнил про дочь Гутри и воскликнул: «Хлороформ!» Симпсон тут же опробовал хлороформ на себе и счел результаты весьма обнадеживающими. Тогда он дал хлороформ своей племяннице во время родов. Надо сказать, что старания Симпсона облегчить страдания рожениц встретили мощное сопротивление Церкви – ведь в Священном Писании говорится, что женщина должна рожать детей в муках! Но потом Симпсона пригласили помочь королеве Виктории произвести на свет наследника престола. Он привел с собой своего друга Джона Сноу. Тот был известным ученым – он усовершенствовал эфирные ингаляторы, после чего анестезиологи смогли контролировать дозу вдыхаемого пациентом эфира. Он же стал автором фундаментальной монографии, посвященной проблемам и методам анестезии. Роды состоялись 7 апреля 1853 г. Доктора дали королеве хлороформ. Успех превзошел все ожидания! Королева Виктория благополучно разрешилась от бремени и родила принца Леопольда. На следующий день все газеты мира писали о новом обезболивающем средстве, а церковь Эдинбурга навсегда оставила свои попытки бороться с анестезией при родах.

Но оказалось, что и хлороформ имеет свои недостатки – он наносит вред печени, обнаружились и другие вредные последствия его применения. В результате многие ведущие европейские врачи призвали использовать его крайне осторожно. В первой половине XX века были открыты новые вещества: в 1917 г. – трилен, в 1923 г. – этилен, а в 1931 – дивинил. Позже появились циклопропан и галотан. Очередное крупное достижение в поиске средств анестезии было связано с препаратами на основе кураре. На протяжении многих веков индейцы Южной Америки использовали этот мощнейший яд в наконечниках своих стрел. В 1935 г. химики получили чистое вещество, годящееся для анестезии, а в 1942 г. его начали применять хирурги в разных странах. Кураре расслаблял мышцы больного, что облегчало работу хирурга, а также давало возможность контролировать дыхание пациента.

В 1903 г. немецкий химик Эмиль Фишер получил несколько видов барбитуратов для инъекции. Наиболее безопасный из них, пентонал, синтезированный в 1935 г., стали использовать для погружения больных в глубокий сон, после чего можно было применить ингаляционный наркоз. С тех пор появилось множество других безопасных инъекционных препаратов, широко используемых сегодня в хирургии.

Врачи довольно быстро поняли, что не всегда требуется отключать пациента совсем – иногда достаточно местного обезболивания. Кроме того, не все пациенты легко переносят общий наркоз, и порой после него долго восстанавливаются.

Прорыв в этой области произошел на рубеже 1870–1880-х гг., а долгожданным чудо-лекарством стал кокаин!

Было известно, что индейцы Перу на протяжении столетий выполняли трепанацию черепа – чтобы дать выход злым духам или вынуть предметы, по тем или иным причинам оказавшиеся в голове. Обычно знахарь, делавший операцию, жевал листья коки, а затем сплевывал слюну на рану, и – о чудо! – больной не испытывал боли. В 1856 г. немецкий ученый и путешественник Карл Шерцер тоже пожевал коку и отметил онемение кончика языка.

Впервые кокаин из листьев коки выделил немецкий химик Альберт Ниман (1834–1861), работавший в Геттингенском университете. Это случилось в 1859 г. Ниман назвал полученное вещество «кокаин». Он так описал его действие: «Раствор при соприкосновении с языком усиливает слюноотделение и вызывает своеобразное онемение, постепенно сменяющееся ощущением холода во рту». Химически чистый кокаин Ниман получил год спустя. Надо сказать, Ниман был выдающимся химиком. В том же 1860 г. он синтезировал иприт (горчичный газ). Оба его открытия принесли человечеству множество смертей. Только в одном

1912 г. в США от употребления кокаина скончались 5000 человек, а жертвами иприта за последние два года Первой мировой войны (впервые газ был применен в июле 1917 г.), по разным данным, стали от 4000 до 12 000 человек. Но это было позже.

Долгое время кокаин мало интересовал исследователей. Впервые на него обратил внимание (в связи с анестезией) русский врач Василий Анреп (1852–1927). Это случилось в 1879 г. Анреп в то время стажировался в Вюрцбурге. Он погружал лапки лягушек в солевой раствор и раствор кокаина и обнаружил, что они по-разному реагируют на раздражение. Затем Анреп вводил себе под кожу раствор кокаина, наносил его на язык и убедился в локальном анестезирующем действии. Результаты своих исследований и рекомендации по использованию кокаина в анестезии он сформулировал в статье, опубликованной в 1879 г. в немецком медицинском журнале «Архив физиологии». К сожалению, статью Анрепа тогда практически не заметили. (Василий Анреп, автор более 50 научных работ, прожил яркую, насыщенную исследованиями и политикой жизнь. Будучи членом партии октябристов, был избран в Третью государственную думу. Как и многие другие представители интеллигенции, не нашел себе места в большевистской России и эмигрировал в 1921 г. в Европу.)

А потом кокаином заинтересовался молодой венский психиатр Зигмунд Фрейд. Попробовав это вещество в 1884 г., он был потрясен: куда-то делась его депрессия, и вернулась уверенность в себе, в своих силах. Фрейд написал даже статью «О коке», где настойчиво рекомендовал использовать кокаин как местное обезболивающее средство, а также как лекарство от астмы, расстройства пищеварения, депрессии и неврозов. Летом того же года он рассказал о кокаине своему приятелю – офтальмологу Карлу Коллеру (1857–1944), искавшему средства для местного обезболивания при операциях на глазах.

15 сентября 1884 г. Карл Коллер применил кокаин для обезболивания при операции на глазах лягушки, а затем испытал средство на себе, закапав раствор кокаина в глаз. Чтобы проверить действие препарата, Колер колол глаз иглой! Убедившись в потере глазом болевой чувствительности, молодой врач понемногу начал применять раствор кокаина в своей практике. Это был настоящий успех. Он нашел вещество, которое так долго искал!

Осенью 1884 г. Коллер сделал доклад о своем опыте использования кокаина, сославшись в нем на статью Василия Анрепа как своего предшественника. И позднее, при обсуждении проблемы приоритета, Коллер отдавал должное другим исследователям, ставя себе в заслугу лишь то, что известные свойства кокаина он первым использовал в офтальмологии.

Однако именно Коллера многие считают основоположником местной анестезии.

После выступления Коллера на международном офтальмологическом конгрессе в Гейдельберге кокаин уверенно вошел в качестве местного обезболивающего в практику врачей – его стали применять при операциях на глазах, а затем и в ротовой полости, в носу и т.д. Огромную роль в распространении кокаина сыграл американский хирург Уильям Холстед (1852–1922). Он не только давал препарат своим больным, облегчая их страдания, но и испытывал его на себе, причем не раз. Кстати, именно Холстед ввел в практику хирургов резиновые перчатки – и поначалу не ради интересов больных, а чтобы обезопасить руки жены, помогавшей ему во время операций. Только вот ни в одной из своих статей Холстед не признался, что после многочисленных опытов на себе он приобрел зависимость от кокаина. Лишь в конце жизни он рассказал своему другу Уильяму Ослеру о том, что стал настоящим наркоманом...

Надо сказать, что исследования кокаина активно поддерживались фармацевтическими фирмами – новое вещество сулило им огромные прибыли. Фрейд же написал еще семь статей о свойствах кокаина, однако в последних работах был гораздо осторожнее в высказываниях – кокаин уже показал свою гнусную сущность, и от злоупотребления кокаином умер близкий друг Фрейда Эрнст фон Фляйшль.

Между тем кокаин в то время свободно можно было купить в любой аптеке – ну как сегодня, к примеру, аспирин. В продуктовых магазинах продавалось вино с кокаином, появился и газированный напиток «Кока-Кола», в который кокаин добавляли вплоть до 1903 года!

Кокаиновый бум конца XIX века унес множество жизней, и в начале следующего столетия уже всем стало ясно, что это очень опасное вещество. В 20-х гг. XX века в большинстве цивилизованных стран кокаин был признан наркотиком и внесен в списки запрещенных препаратов. Его разрешили применять только в анестезии. Карл Коллер, которому кокаин принес славу, впоследствии стыдился своего открытия и даже не упомянул о нем в своей автобиографии. До конца жизни коллеги за глаза называли его Кока Коллером, намекая на его роль во внедрении кокаина в медицинскую практику.

После успехов кокаина в анестезии хирурги разработали замечательные методы «замораживания». В результате в 1888 г. родилась эпидуральная анестезия, позволившая вводить лекарственные препараты в эпидуральное пространство позвоночника через катетер и добиваться потери болевой чувствительности или расслабления мышц – блокады прохождения нервных импульсов (в том числе болевых) в спинной мозг. В 1899 г. немец Август Бир ввел кокаин в спинную жидкость и назвал эту процедуру спинальной анестезией. В 1897 г. другой немецкий хирург

Генрих Браун добавил к кокаину эпинефрин (адреналин), что позволило уменьшить количество кокаина и общую токсичность препарата. А в 1899 г. Альфред Эйнхорн синтезировал новокаин, который впервые был использован для анестезии в 1905 г.

В XX веке кокаин в анестезиологии заменили более безопасные препараты: прокаин, новокаин, лидокаин. Так анестезиология наконец-то стала не только эффективной, но и безопасной.

Сегодня существует множество препаратов и методов анестезии. Но в истории медицины навсегда останутся славные имена врачей, сделавших все, дабы облегчить страдания своих пациентов, и не боявшихся испытывать новые вещества и способы анестезии на себе...

ЛИТЕРАТУРА

1. Meyer Friedman, Gerald W. Friedland. Medicine's 10 Greatest Discoveries. Yale University, 1998.
2. Jon Queijo. Breakthrough! How the 10 greatest Discoveries in Medicine Saved Millions and Changed Our View of the World. FT Press Science, New Jersey, 2010.

Сведения об авторе:

Опимах Ирина Владимировна

ведущий редактор издательства «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (916) 588-7762

E-mail: opimach@yandex.ru

HISTORY

Curare, Laughing Gas, Cocaine and More. The History of Anesthesia

I.V. Opimah

For many millennia the skills of surgeons were hampered by an insuperable barrier – the pain caused by surgical interventions was unbearable. The mandrake root, opium poppy, coca leaves and alcohol were all used for anesthesia; the affected area was covered with ice before the operation (cryoanalgesia), or the carotid artery was squeezed. How was this problem eventually solved, and who contributed to the development of effective and safe anesthesia? To find out, read the following article.

KEYWORDS: methods of anesthesia, ether, nitrous oxide, chloroform, epidural anesthesia.