

Медицинские ТЕХНОЛОГИИ

оценка и выбор

Экспертное мнение
должно быть
востребовано!

№ 1 (15) | 2014

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. Омельяновский | главный редактор, д.м.н.,
профессор

М. В. Авксентьева | зам. гл. редактора, д.м.н.

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:

Г. П. Арутюнов (Москва, д. м. н., профессор)

В. В. Власов (Москва, д. м. н., профессор)

В. Герасевич (Рочестер, США, старший
преподаватель медицины, старший
преподаватель анестезиологии)

В. А. Дмитриев (Москва, к.м.н.)

А. С. Колбин (Санкт-Петербург, д. м. н.,
профессор)

М. В. Леонова (Москва, д. м. н., профессор)

Е. А. Максимкина (Москва, д. ф. н., профессор)

А. П. Мешковский (Москва, доцент)

Л. С. Намазова-Баранова (Москва, член-корр.
РАН, д. м. н., профессор)

Е. Л. Насонов (Москва, академик РАН, д. м. н.,
профессор)

О. Ю. Реброва (Москва, д. м. н., профессор)

Х. Северенс (Роттердам, Нидерланды,
профессор экономики здравоохранения)

В. Ю. Семенов (Московская область, д. м. н.,
профессор)

А. В. Соколов (Москва, д. б. н.)

И. Г. Солдатова (Москва, д. м. н.)

В. И. Стародубов (Москва, академик РАН,
д. м. н., профессор)

Н. Н. Хачатрян (Москва, д. м. н., профессор)

Д. Хоч (Торонто, Канада, профессор)

И. Е. Чазова (Москва, член-корр. РАН, д. м. н.,
профессор)

А. М. Чухраев (Москва, д. м. н., профессор)

Н. Л. Шимановский (Москва, член-корр. РАН,
д. м. н., профессор)

В. Г. Шипков (Москва, исп. директор AIPM)

Medical Technologies

Assessment and Choice

*Expert Opinion
Must Be On High
Demand!*

№ 1 (15) | 2014

FOUNDING PARTIES

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU) of Ministry of Health of the Russian Federation

Foundation for the Development of Social Policy and Healthcare "HELIOS", Moscow

With support of the Committee for Social Policy and Healthcare of the Federation Council of the Federal Assembly of Russia

EDITORIAL STAFF:

Omelyanovsky V. V. | Editor-in-Chief, holder of an Advanced Doctorate in Medical Sciences, Professor

Avxentyeva M. V. | Deputy Editor-in-Chief, holder of an Advanced Doctorate in Medical Sciences

Grozdova M. D. | Science Editor

Kozlov S. N. | Science Editor

Dorno K. I. | Managing Editor

Nefedova M. G. | Editor

Anikin A. A. | Translator

Romanov A. A. | Design

EDITORIAL OFFICE

The Address for Correspondence:

Sub/Box 88, 117335, Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 545-09-27

E-mail: journal@hta-rus.ru

<http://eng.hta-rus.ru/eng-journal/>

Certificate of media registration
PI №FS77-41344, issued on July 21, 2010.
The Federal Service for Supervision
in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications

EDITORIAL BOARD

Chairman Volodin N. N.

Holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor, Full Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, President of the Russian Association of Specialists in Perinatal Medicine

Deputy Chairman Petrenko V. A.

Member of the Federation Council Committee on Social Policy, Deputy Chairman of the Council for the Affairs of Disabled under the Chairman of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation, holder of an Advanced Doctorate in Pedagogical Science

Members of the Editorial Board:

G. P. Arutyunov (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

V. V. Vlassov (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

V. Herasevich (Rochester, MN, USA, Assistant Professor of Medicine, Assistant Professor of Anesthesiology)

V. A. Dmitriyev (Moscow, Russia, PhD, Medical Doctor)

A. S. Kolbin (Saint Petersburg, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

M. V. Leonova (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

E. A. Maksimkina (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Pharmaceutical Science, Professor)

A. P. Meshkovsky (Moscow, Russia, Associate Professor)

L. S. Namazova-Baranova (Moscow, Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

E. L. Nasonov (Moscow, Russia, Full Member of the Russian Academy of Sciences, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

O. Yu. Rebrova (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

H. Severens (Rotterdam, Netherlands, Professor of Health Economics)

V. Y. Semyonov (Moscow region, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

A. V. Sokolov (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Biology, Professor)

I. G. Soldatova (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine)

V. I. Starodubov (Moscow, Russia, Full Member of the Russian Academy of Sciences, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

N. N. Khachtryan (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

J. Hoch (Toronto, Canada, Professor)

I. E. Chazova (Moscow, Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

A. M. Chukhrayev (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

N. L. Shimanovsky (Moscow, Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)

V. G. Shipkov (Moscow, Russia, Executive Director of the Association of International Pharmaceutical Manufacturers)

Медицинские технологии оценка и выбор

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 4

МЕТОДОЛОГИЯ

Реброва О.Ю.

И вновь о качестве статистических аспектов медицинских публикаций: состояние проблемы, рекомендации, рецензирование 8

Ланг Т., Альтман Д.

Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)» 11

Леонов В.П.

Статистика в кардиологии. 15 лет спустя 17

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

Анализ решений в медицине: принципы построения дерева решений 29

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Максимова Л.В., Омеляновский В.В., Сура М.В.

Анализ систем здравоохранения ведущих зарубежных стран 37

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Мешковский А.П.

Регистрация лекарственных препаратов в Европейском союзе 46

Федяев Д.В., Максимова Л.В., Омеляновский В.В.

Финансирование инновационных технологий в здравоохранении на основе соглашений о разделении рисков 57

Гридасов Г.Н., Мокшин В.Н., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В., Русов И.А., Гехт И.А., Кузнецов С.И., Сиротко И.И.

Организация оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме в Самарской области (итоги реализации региональной программы модернизации здравоохранения) 65

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Герасимова К.В., Авхентьева М.В., Аксенов В.А., Реброва О.Ю., Доброва Н.В.

Клинико-экономический анализ лечения колоректального рака пероральными лекарственными препаратами тегафур (фторафур) и капецитабин (кселода) 72

Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Авхентьева М.В.

Анализ клинической и экономической эффективности многофакторной терапии сахарного диабета 2 типа в условиях реальной практики 81

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Опимах И.В.

Волшебная пуля, или рождение химиотерапии 88

Medical Technologies assessment and choice

NEWS DIGEST 4

METHODOLOGY

Rebrova O.Yu.

Once Again, on the Quality of Statistical Analysis in Medical Publications: Current Status of the Problem, Recommendations, Peer Reviewing 8

Lang T., Altman D.

Basic Statistical Reporting for Articles Published in Clinical Medical Journals: the SAMPL Guidelines 11

Leonov V.P.

Statistics in Cardiology. 15 Years Later 17

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

Clinical Decision Making: Principles of Building a Decision Tree ... 29

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Maximova L.V., Omelyanovsky V.V., Sura M.V.

An Analysis of the Health Care System of the Leading Countries ... 37

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Meshkovski A.P.

Marketing Authorization of Medicinal Products in the European Union 46

Fedyaev D.V., Maximova L.V., Omelyanovsky V.V.

Funding Innovative Health Care Technologies with Risk-Sharing Agreements 57

Gridasov G.N., Mokshin V.N., Hohlunov S.M., Duplyakov D.V., Rusov I.A., Geht I.A., Kuznetsov S.I., Sirotko I.I.

Organization of Health Care Provision to Patients with Acute Coronary Syndrome in the Samara Region: the Outcome of the Regional Health Care Modernization Program 65

ORIGINAL RESEARCH

Gerasimova K.V., Avxentyeva M.V., Aksenov V.A., Rebrova O.Yu., Dobrova N.V.

Clinical and Economic Analysis of Oral Formulations Tegafur (Ftorafur) and Capecitabine (Xeloda) for Colorectal Cancer ... 72

Sapozhnikova I.E., Tarlowskaya E.I., Avxentyeva M.V.

Analysis of Clinical Efficacy and Efficiency of Diabetes Mellitus Therapy in Common Practice 81

HISTORY

Opimakh I.V.

The Magic Bullet, or the Birth of Chemotherapy 88

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 ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Европейская сеть агентств по ОТЗ (EUnetHTA)

Опубликована обновленная версия базовой модели ОТЗ.

По сути, данная модель является инструментом предоставления стандартизированной отчетности при ОТЗ. В обновленной версии модели серьезно пересмотрена онтология – набор базовых понятий и отношений между ними (т.е. универсальных вопросов, на которые нужно ответить при проведении любой ОТЗ, и распределение их вопросов по различным доменам). Кроме того, приведен список руководств по методике ОТЗ и добавлено новое приложение для всесторонней оценки лекарственных препаратов (ранее была разработана ключевая модель только для краткой оценки лекарств). Онлайн-версия обновленной модели доступна по следующей ссылке: <http://meqa.thl.fi/htacore/Default.aspx>.

Источник: EUnetHTA
(<http://www.eunetha.eu/news/renewed-version-hta-core-model-available>)

Международное общество фармакоэкономических исследований и оценки

исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)

Проведено исследование **корреляции** (и возможной взаимозаменяемости) результатов двух **опросников**, касающихся **оценки качества жизни, связанного со здоровьем: EQ-5D и SF-6D** (последний разработан на основе SF-12). Данные о качестве жизни с использованием обоих опросников собирались у 7472 пациентов с ИБС в 20 европейских странах. По итогам исследования установлена статистически значимая корреляция результатов двух опросников, но при этом выявлены и существенные различия. Медианы полученных значений оценки качества жизни при различных состояниях здоровья во всех странах были статистически значимо ниже при использовании SF-6D в сравнении с EQ-5D. Также у опросника EQ-5D был выявлен эффект измерительного потолка (особенно при оценке психического функционирования). Соответственно, авторы исследования пришли к выводу, что результаты использования данных опросников не являются взаимозаменяемыми. Публикация, описывающая эту работу, доступна по ссылке: <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2813%2904384-2/abstract>.

Источник: ISPOR
(<http://www.ispor.org/pressrelease/Jan14/coronary-disease-EQ-5D-utility-measures.asp>)

Опубликована **статья**, описывающая **использование байесовского многомерного мета-анализа для синтеза данных по множественным исходам**, которые могут включать результаты измерений при помощи разнообразных инструментов и множественные суррогатные исходы. Дополнительные «внешние» данные, например, из релевантных исследований или экспертных опросов могут быть инкорпорированы в синтез доказательств с помощью байесовского подхода в форме так наз. априорного распределения. Данный подход не только обеспечивает включение в анализ всей релевантной информации, но и повышает точность оценки клинической эффективности и качества жизни, связанного со здоровьем, что, безусловно, важно при проведении экономических исследований.

Источник: ISPOR
(<http://www.ispor.org/pressrelease/Jan14/Bayesian-meta-analysis-rheumatoid-arthritis.asp>)

Список сокращений

БПРП – базовые противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни (англ. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD)

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КТ – компьютерная томография

НПТ – наилучшая поддерживающая терапия

НЯ – нежелательные явления

РКИ – рандомизированное контролируемое испытание

СД – сахарный диабет

УВО – устойчивый вирусологический ответ

PPAR-γ – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами гамма (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

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

Опубликован **окончательный отчет NICE**, по итогам которого **рекомендовано** применение препарата **терифлуномид** как одного из вариантов терапии **рассеянного склероза**. Препарат рекомендован для лечения пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом (два клинически значимых рецидива в течение предшествующих 2 лет) только в следующих случаях:

- заболевание не является активным или быстро прогрессирующим;
- производитель предоставляет терифлуномид со скидкой, оговоренной в рамках специально разработанной схемы обеспечения доступности препарата для пациентов (англ. patient access scheme).

Одной из предпосылок положительной рекомендации NICE стал тот факт, что терифлуномид может существенно улучшить качество жизни пациентов с рассеянным склерозом благодаря таблетированной форме выпуска; все альтернативные препараты применяются только инъекционно. Следует отметить, что IQWiG не выявил добавленной терапевтической ценности данного препарата при использовании его в лечении указанного заболевания в сравнении с бета-интерфероном (см. ниже).

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

Опубликован для широкого общественного обсуждения **предварительный проект отчета NICE** по применению препарата **устекинумаб** у пациентов с **активным псориатическим артритом**. NICE

оценивал клиническую и экономическую эффективность данного препарата – и в монотерапии, и в комбинации с метотрексатом – у пациентов с активным псориатическим артритом, у которых предшествующая терапия БПРП оказалась неэффективна. Предварительные выводы NICE следующие: устекинумаб является эффективным методом лечения в сравнении с традиционной терапией БПРП, однако клинических преимуществ у устекинумаба в сравнении с другими ингибиторами ФНО- α (голимумаб, адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб), которые были рекомендованы NICE для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых пациентов, не обнаружено. Также не выявлено преимуществ использования устекинумаба по критерию экономической эффективности. Предварительная версия отчета доступна по ссылке: <http://guidance.nice.org.uk/TAG/344>.

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

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

Проведен **обзор клинических исследований и рекомендаций, посвященных применению КТ-ангиографии** в сравнении с КТ при диагностике и ведении **сверхострого периода инсульта** (первые 6 ч с момента развития симптомов). По итогам данной работы выявлено, что КТ-ангиографию целесообразнее применять для дифференциации необратимо поврежденных тканей от потенциально восстанавливаемых. Также установлено, что пациенты, которым немедленно проводится диагностическая визуализация (любым методом), получают профилактическое лечение бы-

стрее, что приводит к улучшению исходов. Проведение перфузионной КТ в дополнение к КТ-ангиографии способствует выявлению пациентов, находящихся в высокой группе риска, которым показана агрессивная терапия по предотвращению острого инсульта. Выполнение КТ-ангиографии в первые 3 ч с момента возникновения симптомов рекомендовано для диагностики в сверхостром периоде инсульта, но только если это исследование не грозит чрезмерной задержкой внутривенного введения тканевого активатора плазминогена. Авторы работы, однако, отмечают, что данная рекомендация базируется на доказательствах низкого методологического качества.

Источник: CADTH
(<http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response/publication/4087>)

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

Установлена добавленная терапевтическая ценность энзалутамида при раке простаты.

В сравнении с НПТ энзатуламида эффективнее по таким критериям, как общая выживаемость (только у пациентов без метастазов во внутренних органах), снижение частоты возникновения НЯ со стороны опорно-двигательной системы (в том числе частоты переломов костей) и увеличение времени до прогрессирования болевого синдрома. Таким образом, у пациентов с раком простаты без метастазов во внутренние органы добавленная терапевтическая ценность была признана «очень значительной», у пациентов с метастазами – «существенной».

Источник: IQWiG
(https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/enzalutamide_in_prostate_cancer_hints_of_added_benefit.5348.html)

Не удалось подтвердить **добавленную терапевтическую ценность дабрафениба при меланоме** в сравнении с дакарбазином. Такое заключение IQWiG обусловлено тем, что применение дабрафениба не имело преимуществ в сравнении с указанным компаратором по критериям общей выживаемости и частоты прекращения лечения из-за НЯ. Проведение информативных сравнений данных препаратов по критериям качества жизни и смертности не представлялось возможным, т.к. дизайном исследования, представленным заказчиком для анализа, допускалась смена терапии, что, соответственно, не позволяло установить, с применением какого препарата было связано наступление того или иного исхода.

Источник: IQWiG
(https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/dabrafenib_in_melanoma_added_benefit_not_proven.5365.html)

Установлена **добавленная терапевтическая ценность регорафениба** у взрослых пациентов с **метастазирующим колоректальным раком**, у которых предшествующая терапия была неэффективна либо применение других терапевтических опций не представлялось возможным. Регорафениб оценивался в сравнении с НПТ. По результатам данного сравнения выявлено преимущество регорафениба по критерию общей выживаемости. Среди пациентов, получавших регорафениб, серьезные НЯ возникали чаще, нежели при применении НПТ, но различия в результатах между группами не были статистически значимыми. Тем не менее данный эффект был оценен IQWiG как «значительный вред», однако, по мнению исследователей, он не полностью умаляет значение преимущества регорафениба по критерию общей выживаемости.

В итоге, окончательное заключение установило «малую добавленную терапевтическую ценность» применения регорафениба у пациентов с метастазирующим колоректальным раком.

Источник: IQWiG
(https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/regorafenib_hint_of_minor_added_benefit.5367.html)

Не подтверждена **добавленная терапевтическая ценность терифлуномида при рассеянном склерозе**. Такое заключение основано на том, что при сравнении данного препарата с компаратором (интерферон бета-1) выявлена большая частота возникновения диареи и алопеции в группе, получавшей терифлуноמיד. Противоположная картина наблюдалась в группе с гриппоподобными симптомами, где при введении интерферона бета-1 у пациентов возникали реакции в месте инъекции, чего не наблюдалось в группе, получавшей терифлуноמיד, поскольку препарат предназначен для приема per os в форме таблеток. Статистически значимых различий между сравниваемыми препаратами по критерию качества жизни выявлено не было. Отмечена недостаточная длительность представленного заказчиком исследования, не позволившая провести оценку эффективности терифлуномида в сравнении с компаратором по критерию смертности. Следует заметить, что терифлуноמיד (с некоторыми оговорками) рекомендован NICE для применения при рассеянном склерозе в качестве одного из возможных вариантов лечения (см. выше).

Источник: IQWiG
(https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/teriflunomide_in_multiple_sclerosis_added_benefit_not_proven.5368.html)

Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration)

Опубликован **Кокрановский систематический обзор**, посвященный оценке препарата **трифлуоперазин** при **шизофрении**. Установлено, что трифлуоперазин является эффективным средством терапии шизофрении в сравнении с плацебо, однако было выявлено повышение частоты экстрапирамидальных НЯ при применении данного препарата. Подчеркивается необходимость проведения исследований более высокого методологического качества и с большим числом включенных пациентов в сравнении с ныне существующими работами для дополнительного подтверждения эффективности трифлуоперазина в терапии шизофрении и шизофренических заболеваний.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010226.pub2/abstract>)

Еще один **Кокрановский систематический обзор** оценивает **PPAR-γ агонисты** (к которым относятся розиглитазон и пиоглитазон) в качестве средств предотвращения **повторного инсульта** и других **сосудистых осложнений** у пациентов, ранее перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. По результатам данного обзора, применение PPAR-γ агонистов снижает частоту возникновения повторного инсульта, инсульта и не приводящего к летальному исходу ИМ, уменьшает смертность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также повышает чувствительность к инсулину и приводит к стабилизации каротидных бляшек. Выявлена хорошая переносимость данной терапии, однако объем доказательств по этому критерию ограничен. Авторы обзора призывают

с осторожностью интерпретировать сделанные заключения, учитывая тот факт, что они основаны на результатах исследований невысокого методологического качества, включавших небольшое число пациентов. Для более точной оценки эффективности и безопасности применения PPAR-γ агонистов при упомянутых клинических состояниях требуется проведение РКИ с тщательно спланированным дизайном и значительным количеством участвующих пациентов.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010693.pub2/abstract>)

Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA)

EMA не рекомендует использование препаратов **протелос/оссеор (стронция ранелат)** в терапии **остеопороза**. Ранее (апрель 2013 г.) EMA рекомендовало ограничить применение данных препаратов при остеопорозе для снижения риска поражения сердечно-сосудистой системы. Данное решение было вынесено в ходе рутинного (стандартного) анализа риска, однако уже тогда EMA отмечало необходимость более детальной и глубокой оценки, которая и была проведена. Назначение протелоса/оссеора пациентам с остеопорозом не было рекомендовано по весомым причинам: при использовании этих препаратов выявлено 4-кратное повышение – в сравнении с плацебо – частоты возникновения серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы (в том числе ИМ) и тромбоза кровеносных сосудов за 1000 пациенто-лет. Так-

же обнаружено, что применение протелоса/оссеора сопряжено с серьезными кожными реакциями, нарушениями сознания, судорожными припадками, воспалением печени и снижением числа кровяных клеток.

Источник: EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/01/news_detail_002005.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA)

За последнее время **FDA одобрены** для использования следующие препараты:

- **Софосбувир** – для лечения пациентов с **хроническим гепатитом С**. Данный препарат по результатам клинических исследований оказался эффективен по критерию частоты достижения УВО у пациентов с хроническим гепатитом С, которые ранее либо не получали лечения, либо предшествующая терапия оказалась у них неэффективна. Дополнительно следует отметить, что софосбувир (в комбинации с рибавирином) был также эффективен и у пациентов, для которых прием интерферона невозможен вследствие непереносимости.

Источник: FDA (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm377888.htm>)

- **Дапаглифозин** – для терапии **СД типа 2**. В клинических исследованиях дапаглифозин изучался как в качестве монотерапии, так и в сочетании с

такими средствами лечения СД типа 2, как метморфин, пиоглитазон, глимепирид, ситаглиптин и инсулин. Установлено, что данный препарат эффективен при СД типа 2 по критерию снижения уровня гликозилированного гемоглобина. Подчеркивается, что дапаглифозин не должен применяться при СД типа 1, диабетическом кетоацидозе, при умеренном или тяжелом поражении почек, у пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности или находящихся на диализе. Также данный препарат не должен применяться при активном раке мочевого пузыря, т.к. он вызывает дегидратацию, которая может привести к гипотензии, головокружению и/или потере сознания, почечной недостаточности.

Источник: FDA (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm>)

- **Траметиниб в комбинации с дабрафенибом** – для лечения пациентов с **распространенной меланомой** (нерезектабельной или метастатической). Следует отметить, что оба препарата были одобрены FDA в качестве монотерапии в мае 2013 г. Данная комбинация препаратов является эффективной при распространенной меланоме по критерию частоты достижения объективного ответа; исследования, оценивающие траметиниб в комбинации с дабрафенибом по критерию выживаемости при данном заболевании, в настоящее время еще продолжают.

Источник: FDA (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm381159.htm>)

И вновь о качестве статистических аспектов медицинских публикаций: состояние проблемы, рекомендации, рецензирование

О.Ю. Реброва^{1, 2}

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

² Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

Приведен краткий обзор состояния проблемы, связанной с обеспечением качества статистического анализа данных в медицинских исследованиях и представлением их результатов в публикациях. Констатируется почти полное отсутствие статистического рецензирования в отечественных научных медицинских журналах. Даны ссылки на документы и источники, содержащие рекомендации для авторов, рецензентов, редакций журналов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: статистический анализ, ошибки, рекомендации, САМПЛ.

При оценке методологического уровня исследования, помимо систематических ошибок, следует оценивать и адекватность статистического анализа данных, поскольку именно его результаты почти всегда являются основными результатами исследования. Наиболее известные опросники по методологическому качеству исследований не включают оценку данного аспекта, что представляется нам обоснованным. Ведь даже если дизайн исследования безупречен, но данные обработаны некорректно, выводы могут оказаться необоснованными или даже ложными. Американской статистической ассоциацией разработан этический кодекс статистической практики (<http://www.amstat.org/about/ethicalguidelines.cfm>), согласно которому некорректное проведение статистического анализа признается неэтичным как по отношению к пациентам, так и по отношению к коллегам, и приводит к напрасной трате разного рода ресурсов.

О качестве статистического анализа в исследовании приходится судить по публикации. Рядом авторитетных изданий и организаций проводится политика обеспечения правильности статистического анализа в научных исследованиях. Еще в 1964 г. журналом JAMA был внедрена процедура статистического рецензирования рукописей отделом биостатистики Американской медицинской ассоциации (American Medical Association), осуществляемая после основного (проблемного) рецензирования. С тех пор и до настоящего времени основной целью статистического рецензирования является оценка обоснованности выводов результатами статистического анализа [1].

Спустя более 40 лет, а именно по данным 1998 г., проблема по-прежнему оставалась острой: из 114 обследованных международных журналов только в одной трети

осуществлялось сплошное статистическое рецензирование (в журналах с тиражом более 25 тыс. экз. – в 52%), а в трети – лишь по решению редактора. Было отмечено несколько существенных проблем: с одной стороны, это высокая стоимость такого рецензирования и нехватка специалистов в данной области, с другой – недооценка редакторами важности статистического рецензирования, что сохраняет высокий уровень статистических ошибок в публикациях [2]. Так, в одном из лучших журналов – Lancet – только 54% статей были признаны приемлемыми с точки зрения статистического анализа либо сразу (в том виде, в каком они были представлены авторами), либо после незначительной переработки [3]. Ошибки статистического анализа выявляются и в настоящее время в 87% рукописей [4], причем, как ни странно, большинство ошибок возникает при использовании простых, базовых методов статистического анализа.

Между тем, давно уже опубликованы документы и статьи, содержащие *рекомендации по проведению статистического рецензирования в биомедицинских журналах и опросники для рецензентов*, например [5–7].

В российских научных медицинских изданиях процедура статистического рецензирования и сегодня является экзотикой и, по нашим сведениям, на постоянной основе ни в одной из редакций не осуществляется. Отметим, что повышение формальных редакционных требований к представляемым рукописям практически не влияет на качество публикаций [8]. Это связано с тем, что в большинстве случаев редколлегия наших журналов не производит оценку рукописей на соответствие собственным требованиям, т.е. при поступлении статьи она не рассматривается по формальным признакам. В отличие от этого в зарубежных журналах статьи, не отвечающие формаль-

ным требованиям, обычно подлежат автоматическому отклонению без рассмотрения существа исследования, что заставляет авторов строго соблюдать объявленные редакцией правила оформления рукописей. В наших медицинских журналах такой подход пока невозможен – опустеет «редакционный портфель». Тем не менее полное игнорирование собственных требований самими редколлегиями безусловно свидетельствует о существовании конфликта интересов у их членов.

По нашим данным, ошибки проведения статистического анализа и представления его результатов содержатся почти во всех публикациях в российских научных медицинских журналах. Даже в публикациях о проведенных РКИ почти все представленные результаты являются необоснованными. Так, в 2013 г. нами были проанализированы 27 российских РКИ (публикации 2004–2012 гг.), и в 26 из них описание статистических аспектов исследований было признано неприемлемым, а выводы – необоснованными. В международных журналах ситуация лучше, однако тоже далека от идеальной: по нашим оценкам, лишь около 20% зарубежных статей о РКИ имеют низкий уровень ошибок статистического анализа. По оценкам [9–10], более чем в половине публикаций результатов РКИ отсутствует необходимая информация о статистических аспектах исследования и содержатся терминологические ошибки.

Вместе с тем, в настоящее время международные журналы переходят от статистического рецензирования к еще более жестким формам контроля качества публикаций с точки зрения статистического анализа данных. Так, поскольку признано, что влияние фармацевтической индустрии на результаты исследований весьма велико, журнал JAMA в 2006 г. ввел требование проведения независимого статистического анализа для статей, представляющих результаты исследований, спонсированных бизнесом [11].

Также вполне логичным представляется введение такого требования к автору рукописи, как предоставление в редакцию журнала первичных данных своего исследования для проведения их повторного анализа в тех случаях, когда у рецензента-статистика возникают сомнения в надежности результатов и правильности статистического анализа [12].

В США с 2003 г. данные исследований, финансируемых Национальными институтами здравоохранения США (National Institutes of Health), предоставляются грантодателю в обязательном порядке (http://grants.nih.gov/grants/policy/data_sharing).

Описание типичных ошибок статистического анализа приведено в ряде публикаций [13–15].

Рекомендации для авторов по представлению статистических аспектов исследований содержатся во многих документах. Так, в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», подготовленных и постоянно обновляемых Международным

комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) (актуальная версия на англ. языке – <http://www.icmje.org/recommendations>; на русском языке требования опубликованы в разных переводах на многих веб-сайтах), сказано следующее: «Описывайте статистические методы достаточно подробно, чтобы дать возможность компетентному читателю, имеющему доступ к исходным данным, проверить представленный результат. Когда возможно, представляйте полученные результаты в количественной форме и приводите их с соответствующими ошибками измерения или неопределенности (такими, как доверительный интервал). Старайтесь не ограничиваться лишь проверкой гипотезы, приводя уровень значимости P, ведь он не дает информации о размере наблюдаемого эффекта. По возможности, при описании дизайна исследования и статистических методов следует приводить ссылки на общеизвестные источники (с указанием страниц). Давайте определения статистическим терминам, сокращениям и большинству символов. Указывайте использованное программное обеспечение».

В отношении клинических испытаний наиболее общие требования по применению статистики были установлены рекомендациями Good Clinical Practice в 1996 г. Многие вопросы, связанные со статистическими принципами и методологией, затрагиваются и в других многочисленных рекомендациях ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Наиболее важным документом являются принятые в 1998 г. рекомендации «Statistical Principles for Clinical Trials». Также следует ориентироваться на соглашение CONSORT – «Консолидированные стандарты отчета о клинических испытаниях» (www.consort-statement.org). Для нерандомизированных клинических исследований рекомендуется руководствоваться рекомендациями TREND (www.cdc.gov/trendstatement), для исследований диагностического метода – рекомендациями STARD (www.stard-statement.org), для когортных, «случай-контроль» и одномоментных исследований – рекомендациями STROBE (www.strobe-statement.org).

Общие рекомендации по представлению статистического анализа для авторов имеются на русском языке в [16]. В 2013 г. были опубликованы рекомендации SAMPL по представлению результатов статистического анализа в клинических медицинских журналах, подготовленные авторитетными специалистами T. Lang и D. Altman [17]. Эти рекомендации авторы предлагают научным журналам включать в правила подготовки рукописей статей. С разрешения авторов мы публикуем в данном выпуске журнала наш перевод этого документа и призываем к его широкому использованию как авторами при подготовке публикаций, так и рецензентами при оценке рукописей и диссертаций, а также редакторами научных медицинских журналов.

В заключение подчеркнем, что квалифицированное статистическое сопровождение медицинских исследований должно осуществляться на всем их протяжении, начиная от этапа планирования и заканчивая подготовкой публикаций и отчетов, за которые статистик несет ответственность наравне с другими авторами исследования. При этом весьма важно, как отмечают также T. Lang и D. Altman [17], представлять результаты статистического анализа в форме, пригодной для их последующего включения в мета-анализы, которые, в свою очередь, используются в процессе оценки медицинских технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schor S. Statistical reviewing program for medical manuscripts. *The American Statistician*. 1967; 21(1): 28. <http://amstat.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00031305.1967.10481788>
2. Goodman S.N., Altman D.G., George S.L. Statistical reviewing policies of medical journals. *J Gen Intern Med*. 1998; 13(11): 753–756. doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.00227.x <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1497035>
3. Gore S.M., Jones G., Thompson S.G. The Lancet's statistical review process: areas for improvement by authors. *Lancet*. 1992 Jul 11; 340(8811): 100–102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351973>
4. Šimundić A.-M., Nikolac N. Statistical errors in manuscripts submitted to *Biochemia Medica* journal. *Biochemia Medica* 2009; 19(3): 294–300. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2009.028>
5. Gardner M.J., Machin D., Campbell M.J. Use of check lists in assessing the statistical content of medical studies. *BMJ* 1986; 292: 810–812.
6. Altman D.G. Statistical reviewing for medical journals. *Stat Med*. 1998 Dec 15; 17(23): 2661–2674. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881413>
7. Petrovečki M. The role of statistical reviewer in biomedical scientific journal. *Biochemia Medica* 2009; 19(3): 223–230. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2009.020>
8. Реброва О.Ю. Динамика качества представления результатов статистического анализа в оригинальных статьях журнала «Проблемы эндокринологии» за 1999–2006 гг. *Проблемы эндокринологии*, 2007; 53(5): 31–33.
9. Hopewell S., Dutton S., Yu L.-M., Chan A.-W., Altman D.G. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010; 340: c723.
10. Charles P., Giraudeau B., Dechartres A., Baron G., Ravaud P. Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review. *BMJ* 2009; 338: b1732.
11. *BMJ Ethics Committee annual report 2006*. <http://www.bmj.com/about-bmj/advisory-panels/ethics-committee/bmj-ethics-committee-annual-report-2006>

12. Wicherts J.M., Bakker M., Molenaar D. Willingness to share research data is related to the strength of the evidence and the quality of reporting of statistical results. *PLoS One*. 2011; 6(11): e26828. doi: 10.1371/journal.pone.0026828. Epub 2011 Nov 2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22073203>
13. Lang T. Twenty statistical errors even you can find in biomedical research articles. *Croat Med J*. 2004; 45: 361–370.
14. Strasak A.M., Zaman Q., Pfeiffer K.P., Göbel G., Ulmer H. Statistical errors in medical research – a review of common pitfalls. *SWISS MED WKLY* 2007; 137: 44–49. <http://www.smw.ch/docs/pdf200x/2007/03/smw-11587.pdf>
15. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. *Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010; №11: 71–74.
16. Реброва О.Ю. Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях. В кн.: *Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций*. Под ред. С.Е. Бащинского, В.В. Власова. М.: Медиа Сфера, 2006. с. 94–105.
17. Lang T., Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. In: Smart P., Maisonneuve H., Polderman A. (eds). *Science Editors' Handbook*, European Association of Science Editors, 2013.

Сведения об авторе:

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заместитель директора Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, 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

About the author:

Rebrova, Olga Yuryevna

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; deputy director of the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPa); PhD (Doctor of Medical Sciences)

Correspondence address:

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997

Tel: +7 (495) 434-5478

Email: o.yu.rebrova@gmail.com

METHODOLOGY

Once Again, on the Quality of Statistical Analysis in Medical Publications: Current Status of the Problem, Recommendations, Peer Reviewing

O.Yu. Rebrova^{1,2}

¹ The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (RNRMU), Moscow, Russia

² The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPa), Moscow, Russia

This is a brief review of the current status of the problem of ensuring the quality of statistical analysis in medical studies and presenting their results. Peer reviewing of the statistical analysis is almost completely absent in scientific medical journals in Russia. This article contains references to documents and other sources of recommendations for authors, reviewers, and editors of scientific journals.

KEYWORDS: statistical analysis, mistakes, recommendations, SAMPL.

Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)»

Т. Ланг¹, Д. Альтман²

¹ Tom Lang Communications and Training International, США

² Центр статистики в медицине, Оксфордский университет, Великобритания

Lang T., Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. In: Smart P., Maisonneuve H., Polderman A. (eds). Science Editors' Handbook, European Association of Science Editors, 2013. This document may be reprinted without charge but must include the original citation.

Перевод с английского выполнен О.Ю. Ребровой¹ при участии Е.А. Ракиной в соответствии с любезным разрешением авторов.

Задумывались ли они, что наука, опирающаяся на результаты наблюдений, может получить дальнейшее развитие только с помощью статистики?... Если медицина не станет пренебрегать этим инструментом, этим прогрессивным методом, она откроет множество достоверных законов и будет менее уязвима для обвинений в том, что является туманной и неопределенной наукой без устойчивых принципов.
Жан-Этьен Доминик Эскироль, французский психиатр, «Ланцет», 1838 [1]

ВВЕДЕНИЕ

Первое большое исследование качества описания статистического анализа в биомедицинской литературе было напечатано в 1966 г. [2]. С тех пор опубликованы десятки подобных исследований, и результаты каждого из них указывали на то, что большинство статей содержит ошибки в применении статистических методов, анализе данных, интерпретации или описании результатов либо в дизайне или проведении исследования [например, 3–19]. Более того, эти ошибки бывают настолько серьезными, что ставят под сомнение выводы авторов [5, 18, 19]. Ситуация усугубляется тем, что большая часть таких статей опубликована в ведущих мировых рецензируемых общемедицинских и специализированных журналах.

Хотя ошибки были обнаружены и в случаях применения сложных статистических процедур [20–22], парадоксальным образом много ошибок встречается при использовании базовых, рутинных статистических методов [23]. Возможно, что продвинутые методы применяются после консультации со статистиками, которые сами же потом грамотно проводят анализ, но авторы большинства статей используют только элементарные статистические методы, если вообще их используют

[23–26]. По-прежнему статьи даже с грубыми ошибками продолжают успешно проходить через редакторов и рецензентов и потом оказываются напечатанными в ведущих журналах.

На самом деле проблема плохого описания статистики существует давно, широко распространена, потенциально опасна, касается в большей степени базовой статистики и до сих пор недооценивается большинством читателей биомедицинской литературы [27].

Более 30 лет назад О'Фаллон (O'Fallon) с коллегами рекомендовали «разработать стандарты, устанавливающие содержание и форму описания статистического аспекта исследования, с тем чтобы этими стандартами могли руководствоваться авторы при подготовке рукописей» [28]. Несмотря на то, что этот призыв был повторен и другими специалистами [17, 18, 29–32], большая часть журналов до сих пор не включила в свои инструкции для авторов подробных требований к описанию статистических методов [33]. Тем не менее, принимая во внимание то, что многие статистические ошибки касаются базовой статистики, всеобъемлющий – но доступный для восприятия – набор рекомендаций мог бы повысить качество описания статистического анализа.

В сложившейся ситуации мы предлагаем ряд рекомендаций по описанию статистики, подходящих для

¹ Адрес для переписки: o.yu.rebrova@gmail.com

включения медицинскими журналами в их инструкции для авторов. Эти рекомендации предназначены для авторов, редакторов журналов и рецензентов и содержат сведения о том, как должны описываться базовые статистические методы и результаты их применения. Хотя наши рекомендации ограничены наиболее распространенными методами статистического анализа, тем не менее их достаточно для того, чтобы избежать большей части недостатков, обычно встречающихся в научных статьях. Они также могут помочь избежать некоторых ошибок в отчетах путем привлечения внимания к ключевым моментам анализа.

В отличие от многих других рекомендаций, предлагаемых нами рекомендации по статистическому анализу и методам в публикуемой литературе (САМПЛ; англ. SAMPL) были разработаны без специальных обсуждений и согласования, однако они включают самое существенное из ранее опубликованных руководств [27, 34–37].

В дополнение к этому, всеобъемлющий обзор литературы об ошибках в описании статистического анализа выявляет почти всеобщее согласие по вопросу о том, как описывать наиболее распространенные статистические методы [27].

Статистический анализ тесно связан с дизайном и собственно проведением исследования. Однако наши рекомендации не касаются вопросов дизайна и проведения исследований. Вместо этого мы предлагаем читателям посетить веб-сайт EQUATOR Network (www.equator-network.org), где можно найти рекомендации по описанию исследований различных дизайнов, например CONSORT [38], TREND [39], STROBE [40]. Все эти рекомендации по описанию методологии исследований включают также пункты, касающиеся описания статистического анализа, однако наши, представленные ниже, рекомендации являются более конкретными и полными и не дублируют методологические рекомендации.

Мы ждем ваших откликов и предвидим потребность в своевременном обновлении настоящих рекомендаций.

Описание статистического анализа и методов в публикуемой литературе: руководство САМПЛ для биомедицинских журналов

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОПИСАНИЯ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И РЕЗУЛЬТАТОВ

В качестве первого принципа описания статистического анализа можно использовать следующий прекрасный текст из «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»

Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE): **«Описывайте статистические методы достаточно подробно, чтобы дать возможность компетентному читателю, имеющему доступ к исходным данным, проверить представленный результат.** Когда возможно, представляйте полученные результаты в количественной форме и приводите их с соответствующими ошибками измерения или неопределенностью (например, доверительным интервалом). Старайтесь не ограничиваться лишь одной проверкой гипотезы, приводя уровень значимости P , который не дает информации о размере наблюдаемого эффекта. По возможности, при описании дизайна исследования и статистических методов следует приводить ссылки на общеизвестные источники (с указанием страниц). Давайте определения статистическим терминам, сокращениям и большинству символов. Указывайте использованное программное обеспечение» [33, 41].

Второй принцип описания статистики состоит в том, что **результаты должны быть представлены настолько подробно, чтобы их можно было включить во вторичный анализ.** Этот принцип требует приведения описательной статистики, на основании которой рассчитываются другие статистические показатели – числители и знаменатели в процентных величинах, рисках, шансах и отношениях угроз. Уровня значимости (P) недостаточно для выполнения вторичного анализа – необходимо приводить описательную статистику для сравниваемых признаков, объемы групп, связанную с P величину эффекта и оценку его точности (обычно это 95% доверительный интервал).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОПИСАНИЯ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Подготовка данных

Указывайте любые формальные процедуры, использованные для преобразования исходных данных до проведения анализа, например, математическое преобразование непрерывных данных для приближения распределения к нормальному, расчет отношений и других величин, преобразование непрерывных данных в категориальные, объединение категорий.

Первичный анализ

- Укажите цель анализа.
- Приведите описательную статистику для каждого из анализируемых признаков.
- По возможности укажите наименьшие различия, которые могут считаться клинически значимыми.
- Подробно опишите основные статистические методы, используемые для достижения основных целей исследования.

- Ясно укажите, какой метод был использован для каждого анализа, а не перечисляйте все использованные методы в едином списке.
- Следите за тем, чтобы анализируемые данные соответствовали условиям применимости использованного теста. В частности, указывайте, что: 1) данные с асимметричным распределением анализировались с помощью непараметрических тестов; 2) парные данные анализировались парными тестами; 3) связи, которые анализировались с помощью линейной регрессионной модели, были линейными.
- Укажите, были ли сделаны поправки при множественных сравнениях (многократные проверки гипотез на одних и тех же данных), и если да, то каким образом.
- Укажите, каким образом обрабатывались выбросы, если таковые имелись.
- Уточните, был ли тест односторонним или двусторонним. В случае использования одностороннего теста обосновывайте его применение.
- Укажите пороговую величину α -ошибки (уровня значимости P), например 0,05, которая определяет статистическую значимость.
- Укажите название использованного статистического программного продукта.

Дополнительный (вторичный) анализ

- Описывайте методы, использованные для любого дополнительного анализа, включая анализ чувствительности, заполнение пропущенных значений или проверку условий применимости статистических методов.
- Описывайте апостериорный анализ, в том числе незапланированный анализ подгрупп пациентов, как разведочный.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОПИСАНИЯ СТАТИСТИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представление описательной статистики количественных признаков

- Приводите числовые значения – особенно результаты измерений – с соответствующей степенью точности. Для простоты восприятия округляйте настолько, насколько это обоснованно. Например, средний возраст часто может быть округлен до года без ущерба для клинического и статистического анализа. Если цена деления шкалы составляет 0,5, полученное по этой шкале значение можно представить в виде целого числа, десятые доли приводить не требуется.
- Указывайте общий объем выборки и объемы групп для каждого анализа.
- Указывайте числитель и знаменатель для всех численных процентов.

- Описательную статистику нормально распределенных данных приводите в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Используйте формат $M (SD)$, а не $M \pm SD$.
- Описательную статистику данных, распределение которых не соответствует нормальному, приводите в виде медианы и интерпроцентильного интервала или размаха (или и того, и другого). Указывайте верхнюю и нижнюю границы (для интерпроцентильного интервала) и минимальное и максимальное значения (для размаха), а не только длину этих интервалов.
- Не используйте стандартную ошибку среднего (SE) для описания вариабельности данных. Вместо нее используйте стандартное отклонение, интерпроцентильный интервал или размах.
- Отображайте данные в таблицах и на рисунках. В таблицах нужно приводить точные значения, а на рисунках представлять общую оценку данных [42, 43].

Описание рисков, темпов и отношений

- Указывайте, какой именно показатель вы приводите – показатель темпа событий (заболеваемость, выживаемость), показатель отношения (отношение шансов, отношение угроз) или же показатель риска (абсолютный риск, разность относительных рисков и др.).
- Приводя относительные величины, указывайте значения числителя и знаменателя (например, число мужчин с раком простаты, поделенное на число мужчин, у которых можно было предположить наличие рака простаты).
- Указывайте временной отрезок, к которому относится величина темпа (скорости наступления) событий.
- Указывайте множители для показателей, относящихся к популяции (например, $\times 100$ или $\times 10000$).
- Приводите меру точности – доверительный интервал – для оценок рисков, темпов и отношений.

Описание проверки гипотез

- Сформулируйте проверяемую гипотезу.
- Приведите описательную статистику для всех признаков, участвующих в анализе.
- Если возможно, укажите минимальное различие, рассматриваемое как клинически значимое.
- В исследованиях эквивалентности и неуступающей эффективности/безопасности указывайте наибольшее различие между группами, которое все еще будет считаться биологической эквивалентностью (предел эквивалентности).
- Указывайте название использованного статистического теста. Уточняйте, был ли тест одно- или двусторонним, для связанных или несвязанных групп.

- Приведите обоснование того, что данные соответствуют условиям применимости статистического теста.
- Укажите пороговую величину α -ошибки (уровня значимости P), например 0,05, которая определяет статистическую значимость.
- Хотя бы для первичных конечных точек, таких как различие или сходство групп, диагностическая чувствительность или наклон линии регрессии, приводите меру точности, такую как 95% доверительный интервал.
- Не используйте стандартную ошибку среднего (m , SE) для указания точности оценки. Стандартная ошибка среднего фактически описывает 68% доверительный интервал, вместо нее используйте 95% доверительный интервал.
- Хотя доверительный интервал предпочтительнее, все же указывайте точное значение P там, где это возможно, с двумя знаками после запятой (например, $P = 0,03$ или $0,22$, а не неравенство, например, $P < 0,05$). Не пишите «незначимый», приводите точное значение P . Наименьшее значение P , которое требуется указывать – это $P < 0,001$, за исключением исследований генетической связи.
- Укажите, была ли произведена корректировка в случае множественных сравнений, и если да, то каким образом.
- Укажите название использованного статистического программного продукта.

Описание анализа сопряженности

- Опишите изучаемую сопряженность (ассоциацию).
- Приведите описательную статистику для всех признаков, участвующих в анализе.
- Укажите название теста сопряженности.
- Укажите, был ли тест одно- или двусторонним. При использовании одностороннего теста обобщите его применение.
- Для тестов сопряженности (например, для теста χ^2), приводите вычисленное значение P (поскольку сопряженность выявляется в результате проверки статистической гипотезы).
- Для мер сопряженности (например, для коэффициента ϕ) приводите вычисленное значение этой меры и доверительный интервал. Не описывайте сопряженность как слабую, среднюю или сильную до тех пор, пока диапазоны значений этих категорий сопряженности не определены, и даже тогда подумайте, оправдано ли использование таких категорий для интерпретации их биологического или иного смысла.
- При первичном анализе данных по возможности включайте полную таблицу сопряженности в отчет.

- Укажите название использованного статистического программного продукта.

Описание корреляционного анализа

- Сформулируйте цель анализа.
- Приведите описательную статистику для всех признаков, участвующих в анализе.
- Укажите название варианта корреляционного анализа (например, Пирсона, Спирмена).
- Приведите обоснование применимости метода.
- Укажите пороговую величину α -ошибки (уровня значимости P), например 0,05, которая определяет статистическую значимость.
- Приведите значение коэффициента корреляции. Не описывайте корреляцию как слабую, среднюю или сильную до тех пор, пока диапазоны значений коэффициента корреляции для этих категорий не определены, и даже тогда подумайте, оправдано ли использование таких категорий для интерпретации биологического или иного смысла наблюдаемой корреляции.
- Описывая первичный анализ данных, приводите 95% доверительный интервал для коэффициента корреляции, независимо от того, является ли он статистически значимым или нет.
- Описание первичного анализа данных желательно дополнить графиком рассеяния. Размер выборки, коэффициент корреляции (с его доверительным интервалом) и значение P тоже могут быть приведены на таком рисунке.
- Укажите название использованного статистического программного продукта.

Описание регрессионного анализа

- Сформулируйте цель анализа.
- Приведите описательную статистику для каждого признака, участвующего в анализе.
- Приведите обоснование применимости метода. Например, в случае линейной регрессии укажите, подтверждает ли анализ остатков предположение о линейности.
- Укажите, каким образом обрабатывались выбросы, если таковые имелись.
- Укажите, как проводилась обработка пропусков.
- Приведите уравнение регрессии как в случае одномерного, так и в случае многомерного регрессионного анализа.
- В случае многомерного регрессионного анализа:
 - 1) укажите уровни значимости результатов предварительного одномерного анализа;
 - 2) укажите, были ли признаки оценены на:
 - а) коллинеарность,
 - б) взаимодействие;
 - 3) опишите процесс отбора признаков, в результате которого была разработана итоговая модель (например, прямая пошаговая процедура, лучшее подмножество).

- Приведите коэффициенты регрессии (β -коэффициенты) для каждого независимого признака, их доверительные интервалы и значения P , желательны в таблице.
- Приведите оценку качества модели (коэффициент детерминации r^2 в случае однофакторной регрессии, коэффициент множественной детерминации R^2 в случае многофакторной регрессии).
- Укажите, была ли модель валидизирована (проверена), и если да, то каким образом.
- В случае однофакторного линейного регрессионного анализа желательно привести результаты в виде графика рассеяния, показывающего линию регрессии и ее доверительные границы. Располагайте линию регрессии (и интерпретацию результатов анализа) между минимальными и максимальными значениями данных.
- Укажите название использованного статистического программного продукта.

Описание дисперсионного анализа (ANOVA) и ковариационного анализа (ANCOVA)

- Сформулируйте цель анализа.
- Приведите описательную статистику для каждого признака, участвующего в анализе.
- Приведите обоснование применимости метода. Например, укажите, подтверждает ли анализ остатков предположение о линейности.
- Укажите, каким образом обрабатывались выбросы, если таковые имелись.
- Укажите, как проводилась обработка пропусков.
- Укажите, были ли независимые признаки проверены на взаимосвязь, и если она была выявлена, как это было учтено.
- Приведите в таблице значения P для каждого независимого признака, тестовую статистику, а также число степеней свободы, если возможно.
- Приведите оценку качества модели, например, коэффициент множественной детерминации R^2 .
- Укажите, была ли модель валидизирована (проверена), и если да, то каким образом.
- Укажите название использованного статистического программного продукта.

Описание анализа выживаемости (анализ времени до наступления события)

- Сформулируйте цель анализа.
- Определите даты или события, которые соответствуют началу и концу анализируемого периода времени.
- Перечислите обстоятельства цензурирования данных.
- Укажите статистические методы, использованные для оценки выживаемости.
- Приведите обоснование применимости метода.
- Для каждой группы приведите оценки вероятностей дожития для определенных периодов наблю-

дения и их доверительные интервалы, а также число наблюдений. Часто удобнее графически представлять накопленную вероятность событий, особенно если события редкие.

- Приведите медиану времени до события, ее доверительный интервал. Это необходимо для выполнения сравнения с результатами других исследований.
- Представьте полные результаты анализа в виде графика (например, график Каплана-Майера) или таблицы.
- Укажите статистический метод, использованный для сравнения двух или более кривых выживаемости.
- Укажите уровень значимости P , полученный при проверке гипотезы в ходе сравнения двух или более групп по времени до события.
- Опишите регрессионную модель, использованную для оценки связи между независимыми признаками и выживаемостью или временем до события.
- Приведите меру риска (например, отношение угроз²) для каждого независимого признака и доверительный интервал.

Описание Байесовского анализа

- Укажите априорные вероятности (“priors”).
- Обоснуйте выбор априорных вероятностей.
- Опишите использованную статистическую модель.
- Опишите использованную технику анализа.
- Укажите название использованного статистического программного продукта.
- Кратко опишите апостериорное распределение с указанием меры центральной тенденции и байесовского доверительного интервала.
- Приведите анализ чувствительности к априорным вероятностям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Esquirol J.E.D. Cited in: Pearl R. Introduction to Medical Biometry and Statistics. Philadelphia: WB Saunders, 1941.
2. Schor S., Karten I. Statistical evaluation of medical journal manuscripts. JAMA. 1966; 195: 1123–1128.
3. Gøtzsche P.C. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Control Clin Trials. 1989; 50: 356.
4. Hall J.C., Hill D., Watts J.M. Misuse of statistical methods in the Australasian surgical literature. Aust N Z J Surg. 1982; 52: 541–543.
5. Glantz S.A. Biostatistics: how to detect, correct and prevent errors in the medical literature. Circulation. 1980; 61: 1–7.
6. Lionel N.D., Herxheimer A. Assessing reports of therapeutic trials. BMJ. 1970; 3: 637–640.
7. Altman D.G. Statistics in medical journals: developments in the 1980s. Stat Med. 1991; 10: 1897–1913.
8. White S.J. Statistical errors in papers in the British Journal of Psychiatry. Br J Psychiatr. 1979; 135: 336–342.
9. Gore S.M., Jones I.G., Rytter E.C. Misuse of statistical methods: critical assessment of articles in BMJ from January to March 1976. BMJ. 1977; 1: 85–87.

² Hazard ratio.

10. Freiman J.A., Chalmers T.C., Smith H. Jr, Kuebler R.R. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 negative trials. *N Engl J Med.* 1978; 299: 690–694.
11. Reed J.F., Slaichert W. Statistical proof in inconclusive “negative” trials. *Arch Intern Med.* 1981; 141: 1307–1310.
12. Gardner M.J., Altman D.G., Jones D.R., Machin D. Is the statistical assessment of papers submitted to the British Medical Journal effective? *BMJ.* 1983; 286: 1485–1488.
13. MacArthur R.D., Jackson G.G. An evaluation of the use of statistical methodology in the Journal of Infectious Diseases. *J Infect Dis.* 1984; 149: 349–354.
14. Avram M.J., Shanks C.A., Dykes M.H., et al. Statistical methods in anesthesia articles: an evaluation of two American journals during two six-month periods. *Anesth Analg.* 1985; 64: 607–611.
15. Godfrey K. Comparing the means of several groups. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1450–1456.
16. A survey of three medical journals. *N Engl J Med.* 1987; 317: 426–432.
17. Pocock S.J., Hughes M.D., Lee R.J. Statistical problems in the reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N Engl J Med.* 1987 Aug 13; 317(7): 426–432.
18. Murray G.D. Statistical aspects of research methodology. *Br J Surg.* 1991; 78: 777–781.
19. Yancy J.M. Ten rules for reading clinical research reports [Editorial]. *Am J Surg.* 1990; 159: 553–559.
20. Burton A., Altman D.G. Missing covariate data within cancer prognostic studies: a review of current reporting and proposed guidelines. *Br J Cancer.* 2004; 91: 4–8.
21. Mackinnon A. The use and reporting of multiple imputation in medical research – a review. *J Intern Med* 2010; 268: 586–593.
22. Schwarzer G., Vach W., Schumacher M. On the misuses of artificial neural networks for prognostic and diagnostic classification in oncology. *Stat Med* 2000; 19: 541–561.
23. George S.L. Statistics in medical journals: a survey of current policies and proposals for editors. *Med PediatrOncol.* 1985; 13: 109–112.
24. Emerson J.D., Colditz G.A. The statistical content of published medical research: some implications for biomedical education. *Med Educ.* 1985; 19(3): 248–255. DOI: 10.1111/j.1365–2923.1985.tb01315.x
25. Golden J., Zhu W., Sayre J.W. A review of the statistical analysis used in papers published in *Clinical Radiology* and *British Journal of Radiology*. *Clin Radiol.* 1996; 51(1): 47–50.
26. Lee C.M., Soin H.K., Einarson T.R. Statistics in the pharmacy literature. *Ann Pharmacother.* 2004; 38(9): 1412–1418. DOI 10.1345/aph.1D493
27. Lang T., Secic M. *How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers*, Second edition. Philadelphia: American College of Physicians, 2006.
28. O’Fallon J.R., Duby S.D., Salsburg D.S., et al. Should there be statistical guidelines for medical research papers? *Biometrics.* 1978; 34: 687–695.
29. Shott S. Statistics in veterinary research. *J Am Vet Med Assoc.* 1985; 187: 138–141.
30. Hayden G.F. Biostatistical trends in pediatrics: implications for the future. *Pediatrics.* 1983; 72: 84–87.
31. Altman D.G., Bland J.M. Improving doctors’ understanding of statistics. *J R Statist Soc A.* 1991; 154: 223–267.
32. Altman D.G., Gore S.M., Gardner M.J., Pocock S.J. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *BMJ.* 1983; 286: 1489–1493.
33. Bailar J.C. 3rd, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. Amplifications and explanations. *Ann Intern Med.* 1988; 108(2): 266–273.
34. Bond G.R., Mintz J., McHugo G.J. Statistical guidelines for the Archives of PM&R. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76: 784–787.
35. Wilkinson L. and the Task Force on Statistical Inference. Statistical methods in psychology journals. Guidelines and explanations. *Am Psychologist.* 1999; 54: 594–604.
36. Curran-Everett D., Benos D.J.; American Physiological Society. Guidelines for reporting statistics in journals published by the American Physiological Society. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287: E189–191. (plus other journals)
37. Curran-Everett D., Benos D.J. Guidelines for reporting statistics in journals published by the American Physiological Society: the sequel. *Adv Physiol Educ.* 2007; 31: 295–298.
38. Moher D., Schulz K., Altman D.G., for the CONSORT Group. CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 657–662.
39. Des Jarlais D.C., Lyles C., Crepaz N., Trend Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health.* 2004; 94(3): 361–366. PMID: 14998794
40. von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gotsche P.C., Vandenbroucke J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007; 147(8): 573–577. PMID: 17938396
41. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. www.icmje.org. Accessed December 12, 2012.
42. Schriger D.L., Arora S., Altman D.G. The content of medical journal instructions for authors. *Ann Emerg Med.* 2006; 48: 743–749, 749.e1–4.
43. Lang T. *How to Write, Publish, and Present in the Health Sciences: A Guide for Clinicians and Laboratory Researchers*. Philadelphia: American College of Physicians, 2010.

Статистика в кардиологии. 15 лет спустя

В.П. Леонов

Сайт «Биометрика» (<http://www.biometrica.tomsk.ru/>)

В 1998 г. в журнале «Кардиология» был опубликован наш обзор «Применение методов статистики в кардиологии (по материалам журнала «Кардиология» за 1993–1995 гг.)» [1]. В обзоре констатировался низкий уровень использования и описания статистики. В нынешнем обзоре представлены результаты анализа 150 статей, опубликованных в 1997–2013 гг. в журнале «Патология кровообращения и кардиохирургия» (издание НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина), а также нескольких публикаций из других журналов. Рассматривая данные анализа, мы приводим образцы отличных и хороших описаний и использования статистики, однако констатируем, что в большей части статей наблюдались весьма некорректные описания статистики. Кроме того, обсуждаются экономические аспекты квалифицированного использования статистики (раздел «Данные + Статистика = Знания + Экономика»), а также меры, направленные на повышение уровня статистического анализа кардиологических данных. Основная цель таких мер – повысить качество и экономическую эффективность использования собираемой информации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиология, биометрика, биостатистика, редакционные требования, медицинская экономика, качество медицинских технологий.

ВВЕДЕНИЕ

...Пора чудес прошла, и нам
Подыскивать приходится причины
Всему, что совершается на свете.
Вильям Шекспир

15 лет назад, в 1998 г., в журнале «Кардиология» была опубликована наша статья «Применение методов статистики в кардиологии (по материалам журнала «Кардиология» за 1993–1995 гг.)» [1]. В этом обзоре были проанализированы 426 статей кардиологической тематики. В заключение обзора говорилось: «Проблема расширения использования современных методов статистической обработки данных в медицинской науке заслуживает отдельного обсуждения. Пока же можно констатировать, что существующее в настоящее время положение в этой области не отвечает современным возможностям и не способствует максимальному извлечению информации из наблюдений и превращению их в доступное для исследователя знание». Учитывая острейшую актуальность кардиологической проблематики, а также крайне низкий уровень использования биостатистики в отечественной медицинской науке, важно оценить, как изменилась эта ситуация за прошедшие 15 лет.

В настоящем обзоре представлены результаты анализа 150 статей, опубликованных в издаваемом в НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина Минздрава России журнале «Патология кровообращения и кардиохирургия» (далее «ПКК») в период с 1997 по 2013 гг. Помимо статей из «ПКК» использованы также несколько публикаций близкой тематики из других журналов.

«Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смерти населения всех экономически развитых стран мира и стран с переходной экономикой... По прогнозам экспертов, количество смертей от ССЗ в мире возрастет за счет увеличения смертности среди мужского населения планеты с 18,1 млн в 2010 г. до 24,2 млн в 2030 г. Показатели смертности от ССЗ в Российской Федерации – одни из самых высоких в мире. Среди мужского и женского населения страны в наиболее трудоспособной возрастной группе (25–64 лет) смертность от ССЗ в целом и по отдельным нозологическим формам более чем в четыре раза превосходит таковую среди населения США, Японии, а также экономически развитых стран Европейского региона» [2]. Такое «доминирование» России наблюдается на протяжении уже нескольких десятилетий. В большинстве аналитических обзоров основной причиной высокой смертности от ССЗ называется спектр социально-экономических факторов. **В то же время такая причина, как качество отечественных кардиологических исследований в сравнении с зарубежными, вообще не рассматривается.** Качество научных доказательств в кардиологических исследованиях, являющихся по своей сути экспериментальными, можно оценить путем анализа корректности использования в них статистических методов для извлечения нового знания из собираемых данных.

Неквалифицированный статистический анализ получаемых экспериментальных данных – одно из следствий непонимания важности этой проблемы органами государственного управления, в частности того, что дилетантское выполнение этого анализа ведет к минимизации экономической эффективности исследований в отечественной кардиологии. Основной целью данного обзора

является не констатация недостатков в использовании методов статистического анализа кардиологических данных, а формулировка причин этих недостатков и мер по их устранению. Такой подход прекрасно понимается экономистами, работающими в медицине, например, экономистами НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина, чью отличную статью на эту тему мы рассмотрим в конце обзора. Повышение экономической эффективности результатов анализа собираемых кардиологических данных важно еще и потому, что себестоимость многих видов медицинских анализов весьма высока. Если провести поиск в Интернете на эту тему, то мы увидим, что стоимости отдельных анализов в расчете на одного пациента колеблются от нескольких сотен до нескольких сотен тысяч рублей.

Учитывая высокую смертность населения России от ССЗ, повышение качества научных исследований в кардиологии является приоритетной задачей для «фабрики здоровья», подобных НИИ им. акад. Е.Н. Мешалкина. Особенность таких уникальных НИИ состоит в том, что в них сконцентрированы кадры высокой врачебной и научной квалификации, благодаря огромному потоку пациентов (в указанном НИИ ежегодно помощь получают более 15 тыс. пациентов) в них концентрируются также огромные массивы ценнейшей информации, собираемой в процессе лечения. Именно эти две составляющие и являются необходимыми условиями эффективности и производительности научных исследований. Однако наличие необходимых условий, как известно, не всегда оказывается достаточным для достижения конкретных целей. Требуется еще и адекватное обобщение накопленных данных, как об этом писал Д.С. Саркисов в одной из последних своих работ: «Сегодня, накануне XXI столетия, полезно взглянуть на минувшую историю теоретической и практической медицины с тем, чтобы наметить возможные направления ее дальнейшего развития. Одним из подходов к решению этой задачи является рассмотрение взаимоотношений анализа и синтеза, то есть того, **насколько гармонично все это время сочеталось накопление новых фактов с их обобщением.** Это является одним из важных условий плодотворного развития теории медицины и ее влияния на практическую деятельность врача» [3].

ЧТО ТАКОЕ ХОРОШО

Умного на свете много,
мало – хорошего.
Александр Солженицын

Для оценки качества использования и описания статистики сформулируем основные цели публикаций в медицинских журналах:

- 1) обосновать надежность и корректность полученных автором результатов, обеспечив тем самым возможность использования этих результатов читателями;
- 2) «застолбить» приоритет автора в получении описываемых результатов;
- 3) продемонстрировать научному сообществу компетентность автора исследования.

Приоритетность каждой из этих трех целей определяется как уровнем научной квалификации авторов, так и их должностным положением. В зависимости от того, какая из перечисленных целей становится для авторов главной, изменяются соотношения объемов раздела «Материал и методы» и всех остальных разделов. Минимальные описания методов статистики, подчас сводящиеся к одной фразе типа «Полученные данные были проанализированы с помощью вариационной статистики», говорят о том, что обеспечение возможного использования описываемых результатов читателями либо в медицинской практике, либо для проведения аналогичных исследований не было для авторов главной целью.

Рассматривая публикации журналов, относящихся себя к рецензируемым изданиям, в том числе входящим в «Перечень ВАК ...», можно констатировать, что качество публикаций во многом определяется уровнем редакционных требований к рукописям статей, а также уровнем рецензирования рукописей. Например, в таких ведущих медицинских журналах как *BMJ* и *JAMA* публикуется всего лишь порядка 5% поступающих рукописей, тогда как в отечественных журналах этот показатель близок к 100%.

Обеспечение максимального доверия к публикуемым результатам исследования, что является необходимым условием для их использования, диктует соответствующие требования к структуре и описанию результатов. В частности при описании статистического анализа требуется полное и понятное изложение как перечня статистических методов, так и получаемых при этом статистических характеристик и параметров анализа. Среди проанализированных статей журнала «ПКК» за 1997–2013 гг. мы обнаружили 29 публикаций, в которых описание использованных методов статистики приведено достаточно полно, корректно, а иногда даже образцово¹.

Вот как, например, описывают статистику авторы статьи «Гендерные особенности приобретенных пороков сердца у больных старшего возраста» («ПКК», 2010, № 2:13–17) [4]. «Выполнен ретроспективный анализ результатов клинического обследования 1152 пациентов, оперированных по поводу ППС в клинике ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина». ... Проведен

¹ Электронные версии номеров журнала «ПКК» с 2010 по 2013 гг. доступны читателям по адресу URL: http://www.meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/journal/arhiv_zhurnala.html

статистический анализ полученных результатов. Количественные величины были представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Shapiro-Wilk's W. Во всех случаях распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения². При выполнении основной задачи сравнения двух независимых групп по одному признаку были использованы методы непараметрической статистики (точный критерий Фишера, классический критерий χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой Йетса). При сравнении относительных частот в двух группах применяли процедуру «Различие между двумя пропорциями». Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$ ».

Почему данное описание заслуживает положительной оценки? Во-первых, авторы конкретизируют выражения, содержащие 2 числа и соединенные знаком « \pm ». К сожалению, такая конкретизация в статьях «ПКК» встречается редко. Во-вторых, авторы сообщают, какой конкретно статистический критерий применялся для проверки нормальности распределения количественных признаков, и далее перечисляют использованные ими статистические критерии для анализа качественных признаков. Указали авторы и величину критического уровня значимости. Единственный недостаток этого описания заключается в том, что авторы не указали, каким статистическим критерием они пользовались при сравнении групповых средних количественных признаков, тогда как в тексте статьи результаты таких сравнений приводятся. Учитывая отсутствие согласия с нормальным распределением для этих признаков, авторы, видимо, использовали некий непараметрический критерий.

Ниже приведены отдельные фрагменты описаний из нескольких статей, в которых описания статистики тоже выполнены достаточно корректно.

1. «Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 8.0 (США). Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля), средней величины и доверительного интервала. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с дву-

сторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Анализ прогностических моделей провели с помощью линейной пошаговой регрессии в программе SPSS Statistics 17.0 (США). В последующем рассчитывали скорректированный коэффициент детерминации, показывающий долю объясняемой зависимости. Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней. По данным литературы, диагностически значимым является показатель, превышающий 0,70».

2. «Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения Statistica version 6.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллиефорса и Колмогорова – Смирнова. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы. Для сравнения двух групп применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Анализ выборок при повторных измерениях проводили с помощью критерия Фридмана (χ^2). Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей с нормальным распределением или без него применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$ ».

3. «Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Средние значения представлены в виде медианы и квартильного отклонения. При сравнении независимых групп использован метод Краскелла – Уоллиса. Взаимозависимость признаков определена методом Спирмена. Время до наступления изучаемого признака определено с помощью регрессионной модели Кокса».

ДИАГНОЗ: ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СТАТИСТИКА В КАРДИОЛОГИИ

Беда, коль пироги начнет печи сапожник,
А сапоги тачать пирожник,
И дело не пойдет на лад.
Иван Крылов

В полном варианте обзора, опубликованном на сайте *БИОМЕТРИКА*³, приведены примеры некачественного описания статистики более чем в 60 статьях.

² NB! Обратите внимание на то, что ВО ВСЕХ СЛУЧАЯХ не наблюдалось нормального распределения.

³ URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/stat_cardio1.htm

Их классификация позволяет выделить следующие группы наиболее часто встречающихся некорректностей.

1. Использование выражений типа « $M \pm m$ » и « $M \pm \delta$ », без указания, что за величины соединены знаком « \pm ».

2. Использование выражений типа $M \pm m$ для балльных признаков.

3. Применение t-критерия Стьюдента без проверки двух ограничительных условий.

4. Применение t-критерия Стьюдента для сравнения средних более чем в двух группах, без проверки двух ограничительных условий.

5. Проведение классического дисперсионного анализа (ANOVA) без проверки двух ограничительных условий.

6. Применение t-критерия Стьюдента к дискретным, балльным признакам.

7. Использование в тексте статей конкретных значений достигнутого уровня статистической значимости без указания статистических критериев, для которых они вычислялись.

8. Утверждение, что уровень значимости принимался более 5%.

9. Утверждение, что уровень значимости принимался более 95%.

10. Использование слова «достоверно» применительно к результатам проверки статистических гипотез.

11. Упоминание о применении многомерных методов статистического анализа без конкретизации этих методов и описания результатов их использования.

12. Применение t-критерия Стьюдента в среде пакета EXCEL, в котором нет процедуры проверки нормальности распределения.

13. Представление данных корреляционного анализа без конкретизации используемого коэффициента корреляции.

14. Использование выражений «непараметрические данные», «непараметрические признаки», «параметрические признаки».

15. Упоминание в разделе «Материал и методы» конкретных методов статистического анализа, результаты использования которых вообще не приводятся в тексте статьи.

16. Использование выражения вида « $r > 1$ », в котором, судя по контексту, величина « r » является вероятностью.

Смысл подобных некорректностей подробно рассмотрен в наших публикациях [5–22]. В качестве примера некорректного описания приведем фрагмент из статьи «Пятилетний опыт использования биологических протезов «КЕМКОР» в митральной позиции» («ПКК». 2007; №3: 7–14) [23]. «Для проведения статистической обработки полученных численных значений использовался программный пакет

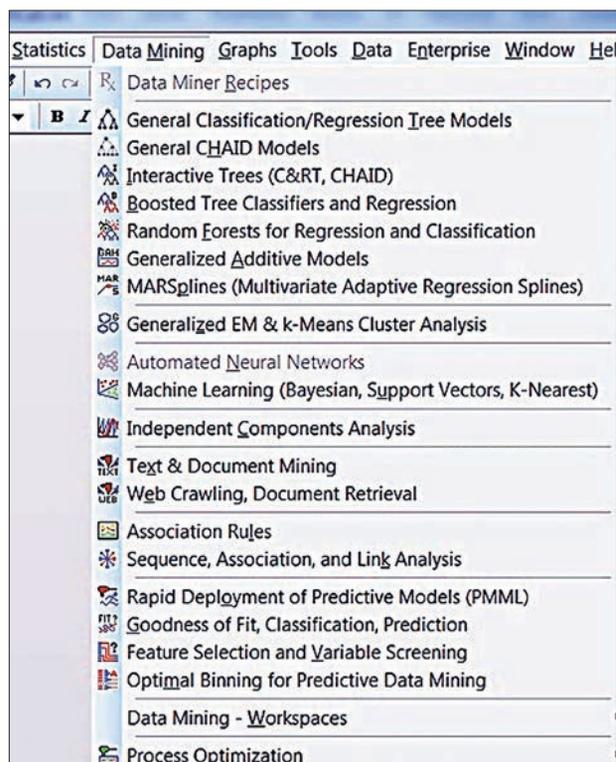


Рис. 1. Меню программы Data Mining.

«STATISTICA 6.1 Data Miner», модули описательной статистики и Data Mining, предоставленный компанией Stat Soft Russia. **Уровень значимости p принимали больше 0,05.** Далее в разделе «Результаты» авторы пишут: «Получены результаты прогнозирования вероятности развития тромботических осложнений в отдаленные сроки после изолированного протезирования митрального клапана биопротезом «Кем-Кор» с применением статистической программы Data Mining. Всего было изучено прогностическое значение 90 различных показателей (переменных)». Однако при этом авторы ничего не сообщают о том, какие конкретно методы Data Mining (в переводе на русский – *добыча данных, интеллектуальный анализ данных, глубинный анализ данных*; см. http://ru.wikipedia.org/wiki/Data_mining) были ими использованы. В то же время в статье приводится порядка сотни процентных соотношений и выражений вида $50,14 \pm 9,35$. Складывается впечатление, что эти выражения и есть результаты использования интеллектуальных процедур Data Mining. На рисунке приведено изображение меню Data Mining, из которого видно, что таких процедур довольно много. Отметим, что их использование дает весьма большое количество числовых параметров. Однако никаких конкретно числовых параметров, полученных с помощью этих процедур, авторы в своей статье не приводят.

Рассмотрим утверждение авторов «**Уровень значимости p принимали больше 0,05**». Обратимся к толкованию этого термина в «Статистическом слова-

ре» [24]. На стр. 542 читаем: «**УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ** – одна из характеристик качества критерия статистической проверки гипотез. Пусть выдвинута гипотеза H_0 (основная, или «нулевая»). **Всякое стат. решение, принимаемое на основе ограниченного ряда наблюдений, неизбежно сопровождается вероятностью ошибочного заключения.** С вероятностью альфа гипотеза H_0 может оказаться отвергнутой, в то время как на самом деле она является справедливой (ошибка первого рода), или, наоборот, с вероятностью бета может быть принята гипотеза H_0 , в то время как на самом деле она является ошибочной (ошибка второго рода)... В частности, при фиксированном объеме выборки обычно задаются величиной альфа вероятности ошибочного отвержения проверяемой гипотезы H_0 . Эту вероятность ошибочного отклонения «нулевой» гипотезы принято называть **УРОВНЕМ ЗНАЧИМОСТИ**... На практике часто пользуются следующими стандартными значениями альфа: 0,1; 0,05; 0,025; 0,01; 0,005; 0,001. Особенно распространенной является величина **УРОВНЯ ЗНАЧИМОСТИ** альфа равная 0,05. Она означает, что в среднем в пяти случаях из ста ошибочно отвергают высказанную гипотезу при пользовании данным статистическим критерием». Следуя же утверждению авторов статьи, получается, что они соглашались ошибочно отвергать нулевую статистическую гипотезу, если вероятность такой ошибки превышала 5%, т.е. составляла, например, 10, 25, 50 и даже 100%! Ведь все эти величины больше 5%. Фактически такая формулировка означает принятие ложных выводов как истинных. Иными словами, вместо корректного выражения типа «Критический уровень значимости принимался равным 5%», авторы использовали некорректную, совершенно ошибочную формулировку. Это характеризует уровень их знаний в области статистики.

Бессмыслицы в описании используемого уровня статистической значимости в медицинских публикациях очень часты, что в какой-то мере объясняется отсутствием в редколлегиях журналов сотрудников, обладающих знаниями статистики в необходимом объеме. Типичный пример такой грубой ошибки мы находим в статье «Анализ взаимосвязи полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы с клиническими проявлениями атеросклероза»; авторы М.Г. Спиридонова¹, В.А. Степанов¹, В.П. Пузырев¹, Р.С. Карпов² (¹ НИИ медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, директор – академик РАМН В.П. Пузырев; ² Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, директор – академик РАМН Р.С. Карпов); журнал «Генетика», 2000, вып. 9: 1269–1273 [25]. Цитата из статьи (с. 1270): «Для всех статистических тестов в качестве критерия статистической достоверности **рассматри-**

вался уровень значимости более 0,95». Как видим, помимо того, что два академика РАМН, два директора НИИ РАМН допустили столь грубую ошибку в описании уровня значимости, эту же ошибку допустила и редакция столь известного журнала, как «Генетика», причем один из авторов статьи, акад. РАМН В.П. Пузырев, является членом редакционной коллегии этого журнала.

Приведем далее фрагменты из статьи «Превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация или левосимендан? Что лучше у кардиохирургических пациентов высокого риска?» («ПКК», 2011, № 3: 39–46) [26]. «**Параметрические признаки** описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения (*приведены в скобках*). **Непараметрические количественные признаки** приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (*в скобках*)». Аналогичную нелепость читаем в статье «Субпопуляционный состав лимфоцитов после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения» («ПКК», 2011, № 3: 47–50) [27]. «Значимость различий **непараметрически распределенных** зависимых величин оценивали критерием Фридмана ...». Это описание говорит о том, что авторы статьи и те лица, которые одобрили публикацию этой рукописи (рецензенты и редколлегия), не понимают смысла такого термина, как «параметр». Есть непараметрические методы статистики, а непараметрических признаков нет и не может быть в принципе. Все без исключения распределения вероятностей имеют параметры, так что непараметрических распределений не бывает.

В статье «Психогенная одышка и гипокания у больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования» («ПКК», 2012, № 1; 39–42) читаем: «**По возрасту больные и здоровые не различались ($p > 1$)**» [27]. Судя по контексту, в выражении $p > 1$ символ « p » обозначает вероятность, т.е. величину достигнутого уровня статистической значимости при проверке статистической гипотезы о равенстве средних возрастов в группе больных и в группе здоровых. Видимо, авторы статьи не знают, что вероятность может принимать значения только в интервале от 0 до 1, т.е. вероятности более 1 не существует, и в этом случае выражение $p > 1$ просто бессмысленно. Эта статистическая нелепость вызывает большое недоумение еще и потому, что среди авторов статьи два доктора наук и старших научных сотрудника Института вычислительной техники СО РАН.

Некорректные описания статистики более чем в 60 проанализированных статьях позволяют поставить диагноз «патологическая статистика в кардиологии». Для ликвидации патологии любой системы необходимо следующее: 1) формулировка патологии; 2) установление причин ее появления; 3) формулировка методов оздоровления. Каковы же

причины наблюдаемой патологии в использовании и описании статистики? Во-первых, это результат дилетантского уровня выполнения статистического анализа самими медиками, не имеющими соответствующей профессиональной подготовки в области биостатистики. Такой уровень вполне объясним. Ведь медицинские вузы готовят врачей, а не специалистов в области биостатистики. Т.е. основной целью обучения в медицинских вузах является подготовка специалиста, способного лечить больных, а не заниматься научными исследованиями, в том числе с помощью сложных статистических методов. Естественно, что даже в научных медицинских организациях первостепенной задачей является лечение пациентов. Однако тот факт, что в проводимых исследованиях не участвуют профессиональные биостатистики, есть признак того, что научные исследования в перечне доминирующих целей находятся даже не на втором, а на самом последнем месте. Как следствие, исследователи в этих организациях вынуждены самостоятельно проводить статистический анализ на непрофессиональном уровне, допуская при этом массу ошибок и некорrekтностей. В итоге возникает весьма удручающая асимметрия: отличные специалисты в конкретной области медицины, проводя сбор данных по результатам своей практической и исследовательской деятельности, обесценивают эти исходные данные, теряя при этом информацию, которая по уровню ценности и будущей востребованности равна уровню их квалификации в данной области медицины. Более того, получаемая в результате некорrekтного статистического анализа информация является подчас ошибочной и потому опасной, способной наносить вред пациентам в случае ее использования в лечебной практике. Неправильное отношение руководства научных медицинских организаций к обеспечению профессионального статистического анализа собираемых исследователями данных во многом препятствует достижению основной цели – эффективному лечению пациентов. Здесь уместно привести цитату из работы А.М. Гржибовского: «Когда в статье нет указания на критерий для расчета P, вернее, искомых различий, когда, указывая критерий, не говорят о параметрах, необходимых для его применения (распределение в популяции или в выборке), тогда P и становится пресловутым мерилom метафизики, а не науки» [29]. Итак, отсутствие в организациях, занятых как лечением больных, так и наукой, лабораторий биостатистики означает минимизацию важности научной деятельности со стороны руководителей этих организаций и, соответственно, экономические потери от неэффективного извлечения информации из дорогостоящих исследовательских данных.

«Чем же можно объяснить такую терпимость к многолетнему воспроизводству статистических ошибок в российских публикациях биомедицинской тематики?»

- Основным барьером на пути уменьшения многочисленных ошибок в использовании статистических методов является не критическое отношение специалистов-медиков как к собственной исследовательской практике, так и к практике своих коллег.
- Отсутствие знаний по статистике у авторов публикаций, членов журнальных редколлегии и диссертационных советов не позволяет им осознать всю степень ошибочности выводов в таких публикациях.
- Возможная деформация цели публикации. Нередко истинной ее целью является не стремление ученого обнародовать, легализовать надежные, достоверные результаты исследования, а лишь сам факт быстрой публикации даже ненадежных выводов как доказательство «научности» результатов.
- Имеет значение отдаленность во времени и пространстве возможных негативных последствий опубликования сомнительных результатов от автора, времени и места публикации.
- Сохраняется незаинтересованность редакций периодических изданий, ректоров медицинских вузов, диссертационных советов, ВАК РФ и дирекций НИИ в повышении качества журнальных публикаций и диссертаций» [10].

Одна из важных причин указанной незаинтересованности – отсутствие общероссийских отраслевых стандартов, определяющих требования к публикациям в биомедицинских журналах. Таких стандартов нет ни в РАН, ни в РАМН, ни в Минздраве, ни в Минобрнауке, ни в ВАК и т.д. Редакционные требования большинства отечественных журналов кардиологической тематики содержат от 300 до 1300 слов. О качестве таких требований говорит, например, тот факт, что в них вместо правильного названия пакета EXCEL можно встретить такое его написание, как EXEL или EXCELL. В большинстве этих требований нет ни единого слова об описании методов статистики и результатов, полученных с помощью этих методов. Для сравнения, на сайте известного журнала JAMA редакционные требования (версия от 26.11.2013) содержат более 13 тысяч слов, в том числе только один раздел «Контрольные вопросы для проверки рукописи» («Manuscript Checklist»), включающий 21 пункт, содержит 650 слов⁴. В эти требования включены такие важные моменты как **обязательное указание автора, который берет на себя ответственность за полноту данных и точность анализа этих данных**. Там же говорится и о том, что анализ данных должен проводиться независимым биостатистиком,

⁴ URL: <http://jama.jamanetwork.com/public/instructionsForAuthors.aspx>

имеющим соответствующий уровень знаний и опыт анализа данных, и т.д. Еще больший объем занимают редакционные требования журнала ВМЖ, издающегося, как известно, уже более 170 лет. Очень подробно изложены подобные требования в книге «Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов» [30].

Отметим, что в редакционных требованиях некоторых отечественных журналов можно обнаружить фрагментарное заимствование требований, подобных приведенному выше требованию из журнала JAMA. Так, в «Правилах для авторов» журнала «Проблемы эндокринологии»⁵ (гл. редактор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов) читаем: «15. Участие авторов. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов: концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; **статистическая обработка данных**; написание текста; редактирование.

Пример:

Авт. И.И. Иванов, П.П. Петров, С.С. Сидоров

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.И. Иванов, С.С. Сидоров

Сбор и обработка материала – П.П. Петров

Статистическая обработка данных – П.П. Петров

Написание текста – С.С. Сидоров

Редактирование – И.И. Иванов».

Несмотря на подобное внимание к статистике, заявленное руководимым акад. И.И. Дедовым журналом, в его книге, написанной в соавторстве с М.В. Шестаковой, «Сахарный диабет и артериальная гипертензия» [31], встречается более 100 некорректных выражений с использованием слова «достоверно»⁶. Если же обратиться к документу ГОСТ Р 50779.10–2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения» [32], то в нем нет такого термина как «достоверность».

Обнаружилось также, что в редакционных требованиях более чем 20 журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», не дается конкретных рекомендаций по описанию статистики в рукописях статей. В то же время в редакционных требованиях многих журналов сообщается, что «в отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование»⁷. Однако в самих требованиях нет ни слова о том, как авторам описывать статистические аспекты проведенных исследований. То есть описание этого аспекта предоставляется на усмотрение самих авторов. Отсутствуют конкрет-

ные редакционные рекомендации по описанию статистики и в редакционных требованиях большинства кардиологических журналов.

Большое влияние на содержание редакционных требований оказывает то, что многие журналы издаются частными издательствами. В таких журналах за публикацию статьи с авторов взимают плату. Очевидно, что повышение уровня редакционных требований к описанию статистических аспектов проведенных исследований уменьшит число авторов, желающих публиковаться в таких журналах, поскольку для них проще будет опубликовать свои рукописи в тех журналах, где требования невысоки. Ясно, что снижение числа публикаций уменьшит доход владельцев журналов. Например, в журнале «Проблемы эндокринологии» (гл. редактор акад. И.И. Дедов) в «Правилах для авторов»⁸ нет ни слова об описании статистических методов и результатов. В то же время раздел «Конфликт интересов» довольно длинен (содержит 239 слов). Это показывает, что редколлегия не усматривает в отсутствии требований по описанию статистики конфликта интересов читателей и авторов.

Лишь единичные отечественные журналы медицинской тематики содержат достаточно полные и ясные редакционные требования к описанию статистических аспектов.

Образцом в этом отношении является журнал «Экология человека», издаваемый в Южно-Уральском государственном медицинском университете⁹. Ясные и понятные редакционные требования по описанию статистики предъявляет и «Российский аллергологический журнал». Согласно этим требованиям, авторы должны описывать: дизайн исследования, способ рандомизации, используемые методы анализа со ссылками на литературные источники; расшифровывать смысл приводимых описательных статистик; указывать название использованного для статистического анализа программного обеспечения; приводить значение критической величины уровня значимости «р» и достигнутые значения «р» при проверке статистических гипотез; для используемых параметрических методов анализа приводить результаты проверки условий их применимости; и т.д.¹⁰

Итак, можно констатировать, что несмотря на крайне низкий уровень требований к описанию статистических аспектов в большинстве медицинских журналов, все же имеются прецеденты весьма качественно составленных требований такого рода. К сожалению, для редакций кардиологических журналов эти прецеденты не становятся примерами для подражания.

⁵ URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/prendokr/pravila/>

⁶ URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/let1.htm>

⁷ URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/prendokr/pravila/>

⁸ URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/prendokr/pravila/>

⁹ URL: <http://www.chelsma.ru/nodes/8438/>

¹⁰ URL: <http://rusalljournal.ru/pravila-oformleniya-rukopisi/>

Ключом ко всякой науке является вопросительный знак.
Оноре де Бальзак

Помимо внутренних, локальных причин, порождающих в медицинских научных организациях патологическую статистику, существуют и внешние причины. В этой связи важно ответить на вопрос: присуща ли данная патология только отечественной кардиологии, или же она имеет более распространенный характер? О системном характере этого явления говорит тот факт, что такая патология наблюдалась во всей отечественной биомедицине и в гораздо более раннем периоде [5–22, 29, 33]. В нашей статье «Долгое прощание с лысенковщиной» [5], написанной 20 лет назад, мы приводим пример того, как Н.И. Ермолаева, аспирантка академика Т.Д. Лысенко, опубликовала статью, в которой с помощью статистики пыталась опровергнуть законы Менделя. Причем, будучи уверена в истинности своих результатов, она привела даже таблицу проанализированных ею данных. Что и позволило затем академику А.Н. Колмогорову провести корректный анализ этих данных и опубликовать в «Докладах Академии наук СССР» свою статью «**Об одном новом подтверждении законов Менделя**» [34].

О патологической статистике в медицинской науке говорит и книга профессора Института организации медицины А.Я. Боярского «Статистические методы в экспериментальных медицинских исследованиях», изданная в 1955 г. Автор детально проанализировал большое количество статей, опубликованных в течение нескольких лет в отечественных медицинских журналах разной тематики, и констатировал следующее: «Уже беглое ознакомление с состоянием дела показывает, что статистическая обработка экспериментальных данных является наиболее слабым местом во многих исследованиях. ... Бесспорным фактом являются и недостаточная вооруженность медиков статистическими знаниями, и недостаточно высокий научный уровень статистической методики в большинстве их экспериментальных работ» [35].

Приведем фрагмент из нашей статьи, опубликованной в 2007 г. [10]. «В известной среди медиков и биологов книге «Медико-биологическая статистика» ее автор, английский медик С. Гланц, так пишет о патологической статистике: «Врачам известно множество методов диагностики и лечения, эффективность которых была «доказана» статистическими методами и которые, тем не менее, канули в Лету, не выдержав испытания практикой. ... **Вред, приносимый ошибками такого рода, очевиден.** Исследователь заявля-

ет о «статистически достоверном» эффекте лечения, редактор помещает статью в журнал, врач, неспособный критически оценить публикацию, применяет неэффективный метод лечения. **В конце этой цепи находится больной, который расплачивается за всё,** подвергаясь ненужному риску и не получая действительно эффективного лечения. Не следует сбрасывать со счетов и ущерб от самого факта проведения бессмысленных исследований. Деньги и подопытные животные приносятся в жертву науке, **больные рискуют ради сбора ошибочно интерпретируемых данных».**

Весь предыдущий период развития цивилизации характеризовался изменением приоритетности таких основных ресурсов, как:

- материальные ресурсы,
- природные ресурсы,
- трудовые ресурсы,
- финансовые ресурсы,
- энергетические ресурсы.

Однако начиная со второй половины XX века, всё большее значение в развитии общества стали приобретать информационные ресурсы. Это объясняется растущей зависимостью экономик развитых стран как от объемов имеющейся информации, так и от эффективности средств передачи и переработки информации. Занимавшийся этой проблемой профессор Гарвардского университета А. Остингер писал: «...наступает время, когда **информация становится таким же основным ресурсом, как материалы и энергия**, и, следовательно, по отношению к этому ресурсу должны быть сформулированы те же критические вопросы: кто им владеет, кто в нем заинтересован, насколько он доступен и возможно ли его коммерческое использование». Сейчас информационные услуги обеспечивают в США более 50% доходов национального бюджета страны, а специальные службы США на сбор и обработку информации расходуют более 2/3 своего бюджета.

Процеируя данный аспект развития цивилизации на медицину, в ней мы тоже наблюдаем изменение приоритетов между этими ресурсами, включая в том числе и информацию. Учитывая междисциплинарный, философский характер этого вопроса, обратимся к книге «Философия науки и медицины» [36], автор которой – известный специалист в области истории и философии медицины и науки, заведующий кафедрой философии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, проф., Ю.М. Хрусталёв. «В связи с возникновением новых пограничных дисциплин (медицинская радиология, медицинская генетика, клиническая физиология, космическая биология и медицина) всё большее значение приобретают такие философские и методологические аспекты, как взаимосвязь физических, химических,

биологических и социальных закономерностей в жизнедеятельности организма (в норме и патологии), соотношение различных приемов исследований, **возможность и сфера применимости математических, кибернетических, статистических и других средств познания.** Это обуславливает возможность применения новых научных методик изучения, оперирующих количественными величинами и их соотношениями. ... Количественные соотношения как более сложные познаются не сразу. ... Познание количественного аспекта изучаемых систем и объектов свидетельствует о переходе на новый, более глубокий уровень познания. ... С полным основанием можно сказать, что сейчас наступает качественно новый этап в изучении и практическом использовании количественных, математически выраженных закономерностей. **Но пока уровень количественной, математической зрелости медико-биологических наук явно недостаточен** [36]. Иными словами, для учета многообразных и сложных количественных взаимосвязей и закономерностей требуются адекватные, столь же многообразные и сложные средства их познания, в том числе и сложные статистические методы. Именно поэтому их реализация должна осуществляться не дилетантами, а профессиональными биостатистиками. Отметим, что и здесь соблюдается общеизвестное соотношение между спросом и предложением. Например, многие из современных статистических методов были развиты как раз благодаря потребности в них, спросу на их использование. Если же исследователь вместо современных сложных методов статистического анализа заикливается на самых примитивных методиках, например, лишь на сравнении средних величин, то этим он демонстрирует примитивизм своего понимания и восприятия сложнейших процессов, происходящих в человеческом организме.

Понимание экономической эффективности продуктивного использования собираемых медицинских данных хорошо осознается экономистами, работающими в медицинских НИИ. В качестве примера отличной публикации на эту тему рассмотрим статью «Методы исследования операций и когнитивного анализа данных в решении задач лечебно-профилактических учреждений» («ПКК», 2011; № 4: 77–82). Авторами статьи являются Дюбанов В.В. – ведущий инженер Института математики им. С.Л. Соболева СО РАН (Новосибирск), Руднев А.С. – канд. физ.-мат. наук, ведущий инженер того же института, Павловский Е.Н. – канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник Института дискретной математики и информатики Новосибирского государственного университета, Зогуля Ю.В. – доктор экономич. наук, зам. директора по экономике и развитию ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск), Самочернова А.С. – начальник финансово-аналити-

ческого отдела того же ФГБУ, Сандер Д.С. – зам. начальника финансово-аналитического отдела того же ФГБУ. Вот что пишут три математика и три экономиста в этой статье. «Тщательный анализ поступающих потоков информации и эффективное управление ресурсами представляет собой наиболее перспективный путь развития в направлении решения озвученных проблем. ... В настоящее время не во всех медицинских учреждениях решена проблема автоматизации первичного учета данных. Однако даже в тех ЛПУ, где ведется учет первичных данных в автоматизированном режиме, существующие решения... не закрывают всех актуальных потребностей в обработке поступающей информации... Это происходит из-за того, что **нарабатываемый большой объем данных требует мощных наукоемких аналитических решений** (в частности для верификации того, что первичный учет проводится корректно, и для многих других задач). ... Многократно возросшие потоки разнородной информации – катастрофа для ручных методов обработки и учета, но благодатная почва для решения задач научного поиска, **основанных на применении новейших достижений в области анализа данных. Основной информацией, позволяющей решать широкий спектр задач анализа в здравоохранении, является статистика** пролеченных пациентов. ... Многочисленные мировые исследования показали, что в среднем от 15 до 20% проводимых диагностических тестов не являются необходимыми. Другими словами, издержки ЛПУ на этапе постановки диагноза могут быть существенно сокращены за счет более разумного выбора схемы диагностики. ... Для этого следует обратиться к накопленной ранее статистике, выявить основные закономерности, например, между возрастом, полом пациента, регионом проживания, сезоном обращения, набором жалоб, результатами предварительных обследований и наиболее вероятным набором необходимых тестов, и применить их к новой ситуации. ... Если закономерности, выявленные в процессе анализа, достаточно устойчивы, что зависит от объема статистики и от качества анализа, то на множестве обследованных пациентов подобный подход будет оправдан. **Выявление закономерностей, представленных в статистике, является одним из наиболее эффективных инструментов научного поиска.** ... Использование в медицине новых методов анализа для изучения накапливаемой статистики, проведенных курсов лечения по множеству разнообразных факторов: диагноз, тактика лечения, состояние пациента, его данные (пол, возраст, наследственность), факторы окружающей среды и т. п. – может стать благодатной почвой для новых научных открытий. ... Стоит понимать, что **цель анализа накопленной статистики** по пролеченным пациентам состоит не в том, чтобы вместо врача лечить пациента, подобный

уровень автоматизации вряд ли допустим, а в том, чтобы предоставить врачу простой и удобный доступ к опыту, накопленному специалистами многих лечебных учреждений. Это позволит ему сосредоточиться на наиболее значимых моментах, требующих его экспертного внимания, и не упустить из виду некоторых не типичных, но существенных в данном конкретном случае нюансов» [37].

Повышение производительности труда в медицине за счет использования современных статистических технологий, о чем пишут авторы данной статьи, в настоящее время становится более актуальным еще и по другой причине. В 2016 г. Минфином планируется снижение федеральных расходов на здравоохранение. Так, в 2014 г. планируется выделить 515 млрд руб., а в 2016 г. уже только 360 млрд руб. (снижение на 34%). А с учетом инфляции снижение будет еще более значительным. Значит, к этому времени необходимо в полной мере реализовать предлагаемые авторами меры, а именно – существенно повысить эффективность статистического анализа данных, собираемых в медицинских НИИ. Насколько эффективно удастся это реализовать, будет определяться отношением руководителей медицинских НИИ к проблеме повышения уровня использования биostatистики в проводимых в этих НИИ исследованиях, а также повышением уровня редакционных требований в медицинских журналах. Очевидно, что это возможно лишь в результате осознания руководителями Минздрава и медицинских НИИ необходимости дополнительного обучения исследователей методам биostatистики и привлечения в проводимые исследования профессиональных биostatистиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Единственная настоящая ошибка
– не исправлять своих
прошлых ошибок.

Конфуций

Где необходимость,
там и возможность

Пифагор

Наукометрический анализ медицинских публикаций второй половины XX века показал, что в отечественной медицинской науке доминирующей является сдвиговая парадигма [14–15]. Это проявляется в преобладании в публикациях статистических процедур сравнения групповых средних. Наглядно это можно представить как проверку гипотез о том, что температура тела популяции больных выше температуры тела популяции здоровых. Неуклонное развитие сов-

ременных методов биostatистики приводит к росту потенциальных возможностей их использования в медицинской науке. Так, автор этих строк, занимаясь биostatистикой уже более 30 лет, все эти годы осваивал новые методы статистического анализа. И по сей день появляются новые методы биostatистики, позволяющие извлекать из биомедицинских данных весьма ценное знание. Системный подход к медицинской науке, реализующий упомянутую Д.С. Саркисовым гармонию накопления фактов и их обобщения, возможен только при переходе от сдвиговой парадигмы к парадигме «человек = система». Это означает, что кроме вычисления средних величин в группах и их сравнения, необходимо учитывать и такую ценную информационную компоненту, как структура взаимосвязей между всеми изучаемыми признаками. А для этой цели необходимо использование разнообразных многомерных методов биostatистики.

Обязательным элементом повышения экономической эффективности медицинской науки путем использования современных методов биostatистики должно стать скорейшее обновление архаичных редакционных требований в медицинских журналах [38]. В новых версиях редакционных требований должно быть ясное и подробное изложение правил описания статистики в предлагаемых для публикации рукописях статей. Целесообразна также организация рецензирования поступающих рукописей специалистами по биostatистике, для чего следует вводить таких специалистов в состав журнальных редколлегий. Для повышения качества использования статистики в медицинских публикациях нужна практика периодического написания аналитических обзоров статей [39]. Руководителям медицинских журналов следует также понимать, что практика публикации статей с высоким уровнем использования статистики приведет к повышению уровня использования биostatистики и в других представляемых работах. Опубликованные образцы для подражания станут не только «маяками» для будущих авторов, но также и средством распространения знаний о методах биostatистики среди читателей. Как пишут авторы работы [40], «одним из принципов доказательной медицины является положение о том, что принятие решений о применении тех или иных медицинских технологий должно быть основано на комплексном анализе всех имеющихся научных доказательств их эффективности и безопасности, а не на мнении экспертов и личном клиническом опыте врачей». Из этого следует, что грамотное использование статистического анализа данных необходимо для оценки и, соответственно, повышения качества медицинских технологий. Результатом всех указанных мер должно стать существенное улучшение показателей отечественного здравоохранения, представленных в Докладе ООН [41].

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонов В.П. Применение методов статистики в кардиологии по материалам журнала «Кардиология» за 1993–1995 гг. Кардиология. 1998. №1. С. 55–58. URL: http://biometrika.tomsk.ru/Cardiology_1998_1.pdf
2. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. В кн. «Федеральный справочник. Здоровоохранение России». Т. 13. С. 257–264. URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/IV/Oganov.pdf>
3. Саркисов Д.С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последнее столетие. Клиническая медицина. 2000; №7: 4–8.
4. Семенова Е.И., Астапов Д.А., Шматов Д.В., Семенов И.И. Гендерные особенности приобретенных пороков сердца у больных старшего возраста. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010; № 2: 13–17.
5. Леонов В.П. Долгое прощание с лысенковщиной [Электронный ресурс]. Биометрика. URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/lis.htm>
6. Леонов В.П., Ижевский П.В. Об использовании прикладной статистики при подготовке диссертационных работ по медицинским и биологическим специальностям. Бюллетень ВАК РФ. 1997; № 5: 56–61. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/leonov_vak.htm
7. Леонов В.П. Общие проблемы применения статистики в биомедицине, или что разумнее: ДДПП или ДППД? [Электронный ресурс] URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/problem.htm>
8. Леонов В.П. Когда нельзя, но очень хочется, или Еще раз о критерии Стьюдента. [Электронный ресурс] URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/student.htm>
9. Леонов В.П. Обучение медиков статистике: попытка системного подхода к проблеме. Международный журнал медицинской практики. 2006; № 2: 17–22. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/leonov_2006.htm
10. Леонов В.П. Ошибки статистического анализа биомедицинских данных. Международный журнал медицинской практики. 2007; № 2: 19–35. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/error_10.htm
11. Леонов В.П., Ижевский П.В. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Ч. 1. Описание методов статистического анализа в статьях и диссертациях. Международный журнал медицинской практики. 1998; № 4: 7–12. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/leonov_1998.htm
12. Леонов В.П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Ч. 2. История биометрики и ее применения в России. Международный журнал медицинской практики. 1999; № 4: 7–19. URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/history.htm>
13. Леонов В.П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Ч. 3. Проблемы взаимодействия автор – редакция – читатель. Международный журнал медицинской практики. 1999; № 12: 7–13. URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/problem1.htm>
14. Леонов В.П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Ч. 4. Наукометрия статистической парадигмы экспериментальной биомедицины. Международный журнал медицинской практики. 2002; № 3: 6–10. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/part_4.htm
15. Леонов В.П. Наукометрия статистической парадигмы экспериментальной биомедицины По материалам публикаций. Вестник Томского государственного университета. Серия «Математика. Кибернетика. Информатика». № 275. Апрель 2002: 17–24. URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/paradigma.htm>
16. Леонов В.П. Доказательная или сомнительная? Медицинская наука Кузбасса: статистические аспекты. Доказательная медицина и статистика. [Электронный ресурс] URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/kuzbass2.htm>
17. Леонов В.П. Статистическая вампукизация, она же всеобщая стьюдентизация. [Электронный ресурс] URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/kuzbass5.htm>
18. Леонов В.П. Современные проблемы информатики. Введение в семиотику информационных технологий: Учебное пособие. Томск: Изд-во НТЛ, 2011. 248 с. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/lib/books/leonov_2.pdf
19. Леонов В.П. Логистическая регрессия в медицине и биологии. Биометрика. [Электронный ресурс] URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm
20. Леонов В.П. Зачем нужна статистика в доказательной медицине? Армянский медицинский реферативный журнал. 2012. Вып. 9: 184–193. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/erevan_3.html
21. Леонов В.П. Почему и как надо учить медиков статистике? Доклад на международной конференции по доказательной медицине в Ереване 18–20.10.2012. [Электронный ресурс] URL: http://biometrika.tomsk.ru/erevan_4.html
22. Фадеев В.В., Леонов В.П., Реброва О.Ю., Мельниченко Г.Л. Доказательная медицина и отечественная медицинская наука. Проблемы эндокринологии. 2003; № 5: 55–60. URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/naukoved/fadeev.htm>
23. Семенов И.И., Железнев С.И., Шматов Д.В., Назаров В.М., Астапов Д.А., Железчиков В.Е. и др. Пятилетний опыт использования биологических протезов «КемКор» в митральной позиции. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007; № 3: 7–14.
24. Статистический словарь. Под ред. Королева М.А. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Финансы и статистика, 1989. 623 с.
25. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П., Карпов Р.С. Анализ взаимосвязи полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы с клиническими проявлениями атеросклероза. Генетика. 2000. Вып. 9: 1269–1273. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/kk/index_3.htm#33
26. Ломиворотов В.В., Бобошко В.А., Чернявский А.М., Корнилов И.А., Князькова Л.Г. Превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация или левосимендан? Что лучше у кардиохирургических пациентов высокого риска? Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011; № 3: 39–46.
27. Субботовская А.И., Козырева В.С., Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Сергеевичев Д.С., Субботовский А.П., Сидельников С.Г. Субпопуляционный состав лимфоцитов после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011; № 3: 47–50.
28. Гришин О.В., Аверко Н.Н., Жилина Н.Н., Гришин В.Г., Коваленко Ю.В. Психогенная одышка и гипокания у больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012; № 1: 39–42.
29. Гржибовский А.М. Использование статистики в российской биомедицинской литературе. Экология человека. 2008; № 12: 55–64. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/Isp_Stat.pdf
30. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.
31. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 344 с.
32. ГОСТ Р 50779.10–2000 (ИСО 3534-1-93). Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения. М.: Госстандарт России, 2005. 41 с. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/GOST_50779.pdf
33. Орлов А.И. О применении статистических методов в медико-биологических исследованиях. Вестник Академии медицинских наук СССР. 1987; № 2: 88–94. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/orlov_3.htm
34. Колмогоров А.Н. Об одном новом подтверждении законов Менделя. ДАН СССР. 1940. Т 27. С. 38–42.
35. Боярский А.Я. Статистические методы в экспериментальных медицинских исследованиях. Медгиз, 1955. 262 с.
36. Хрусталева Ю.М. Философия науки и медицины: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 784 с. URL: http://vmede.org/sait/?page=1&id=Filosofija_u4_xrustalev_2009&menu=Filosofija_u4_xrustalev_2009
37. Дюбанов В.В., Руднев А.С., Павловский Е.Н., Зозуля Ю.В., Самочернова А.С., Сандер Д.С. Методы исследования операций и когнитивного анализа данных в решении задач лечебно-про-

- филактических учреждений. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011; № 4: 77–82. URL: http://www.meshalkin.ru/upload/cat_mag/4_2011.pdf
38. Сайгилов Р.Т. Эффективность редакционной деятельности при подготовке рукописей, содержащих результаты оригинальных работ: итоги рандомизированного контролируемого исследования. URL: http://osdm.org/wp-content/uploads/2013/12/Редакционная_деятельность-VSP_6_2010.pdf
39. Воробьев К.П. Формальные критерии качества и ценности клинической информации. Укр. Мед. Часопис. 2013; №6 (98): XI/XII, 70–78. URL: http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2013/12/98_70-78.pdf
40. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; №4: 10–24. URL: http://medpro.ru/groups/sistemy_otsenki_dostovernosti_nauchnykh_dokazatelstv_i_ubeditelnosti_rekomendatsii_sravnitel
41. Доклад о человеческом развитии 2013. Опубликовано для Программы развития Организации Объединенных Наций (ПРООН). [Электронный ресурс] URL: http://biometrica.tomsk.ru/PROON_2013_RU.pdf

Сведения об авторе:**Леонов Василий Петрович**редактор сайта «Биометрика» (<http://www.biometrica.tomsk.ru/>), канд. техн. наук, доцент**Адрес для переписки:**

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (495) 921-1089**E-mail:** leo.biostat@gmail.com**About the author:****Leonov, Vasily Petrovich**Editor of the website “Biometrica” (<http://www.biometrica.tomsk.ru/>), PhD, associate professor**Correspondence address:**

117335, Moscow, p/o 90

Tel: +7 (495) 921-1089**Email:** leo.biostat@gmail.com

METHODOLOGY**Statistics in Cardiology. 15 Years Later****V.P. Leonov**Biometrica website (<http://www.biometrica.tomsk.ru/>)

In 1998 our review «Application of statistical methods in cardiology (based on publications in «Cardiology» journal in 1993–1995)» has been published in the journal «Cardiology». Low level of statistics use and the description was ascertained. In this review we present results of the analysis of 150 articles published in another cardiology journal «The pathology of blood circulation and cardiosurgery» during 1997–2013. Also some publications from other medical journals are analysed. Examples of excellent and good statistical methods description and use are given. However incorrect description of statistical methods was found in most articles. Economic aspects of statistical methods improvement are considered in the special section of the article («Data + Statistics = Knowledge + Economy»). The measures aimed at the improvement of the statistical analysis in cardiology are proposed. Better quality and efficiency of the collected data implementation is the goal for such measures.

KEYWORDS: cardiology, biometrics, biostatistics, editorial requirements, medical economy, quality of medical technologies.

Анализ решений в медицине: принципы построения дерева решений

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

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

В статье обсуждены основные элементы моделирования путем построения дерева решений для проведения экономической оценки медицинских технологий. Рассмотрены основные этапы построения дерева решений. Показан пример расчета ожидаемой ценности альтернативных решений при лечении больных немелкоклеточным раком легких и представлен анализ чувствительности для проверки правильности решения. Сделан обзор рекомендаций по построению дерева решений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анализ решений, дерево решений, вероятностный узел, ожидаемая ценность, вероятность, исходы, анализ чувствительности.

Методика построения и анализа дерева решений (decision tree) используется во многих секторах экономики, где необходим интеллектуальный анализ данных. В медицине эта методика помогает сделать правильный выбор варианта действий при решении клинической проблемы, особенно если имеющиеся варианты сопровождаются высокими затратами и рисками. При построении дерева решений, выполняемом графическим методом, сравниваются альтернативные варианты и результаты медицинских вмешательств, полученных путем анализа затрат, рисков и полезности. В данной статье показана роль анализа решений в медицине, представлена методология построения дерева решений, приведены примеры расчета ожидаемой ценности альтернативных решений и анализа чувствительности результатов моделирования к вариации исходных параметров, а также дан обзор рекомендаций по правильному построению дерева решений.

АНАЛИЗ РЕШЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ

Принятие решений в медицине требует от врача не только знания контекста болезни, но и способности из нескольких способов лечения выбрать такой вариант, который бы способствовал максимальному повышению качества жизни пациента. Для обеспечения правильного выбора используется метод анализа клинических решений, основанный «...на разложении сложной проблемы на более мелкие составляющие, их детальном анализе и последующем комбинировании логическим путем для определения оптимального решения» [1]. Цель анализа решений – дать количественную оценку ожидаемых исходов при различных вариантах действий с учетом всех возможных последствий (expected outcome). Лица, принимающие решения (ЛПР), в данном случае врачи, должны определить вариант, который имеет мак-

симальную ожидаемую ценность (expected value), которая, в свою очередь, представляет собой усредненный ожидаемый результат выбранного варианта. К примеру, если исход от принимаемого решения будет выражен в числе лет сохраненной жизни, то ЛПР выберет вариант с наибольшей ожидаемой ценностью, если же исход выражается в затратах, то ЛПР выберет вариант с наименьшей ожидаемой ценностью.

Моделирование с использованием метода анализа решений включает три основные задачи:

1. Построение дерева решений.
2. Расчет ожидаемой ценности каждого альтернативного решения.
3. Использование анализа чувствительности для проверки правильности выбора решения.

К важным компонентам анализа решений относятся: выбор параметра, посредством которого будет оценена успешность принятого решения; определение возможных вариантов решения и всех возможных исходов принятых решений; оценка вероятности последствий и величины потенциальных исходов.

Построение дерева решений

Построение дерева решений состоит из целого ряда последовательных шагов.

Шаг 1. Определение клинической проблемы

Прежде чем приступить к решению поставленной задачи, необходимо очень четко, избегая неясностей, представить клиническую проблему. Решение, принимаемое в медицине, в значительной степени зависит от факторов, лежащих в основе структуры анализа, таких как характеристики пациентов и наличие ресурсов. В целях конкретизации задачи можно принять определенные допущения и ограничить анализ более узкой популяцией больных и лишь отдельными ме-

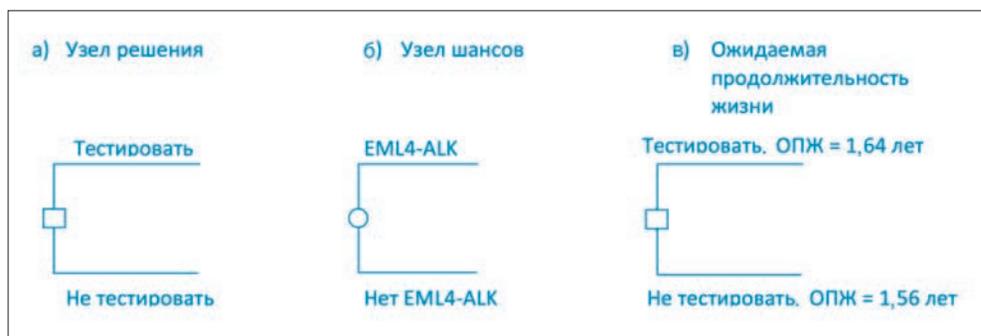


Рис. 1. Узлы решения и шансов древа решений.

Таблица 1. Клинические исходы и ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) больных раком легких в стадии метастазов

Альтернативные решения	Клинические исходы	Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ), лет
Генетическое тестирование и таргетное лечение	Побочный эффект от лечения ALK(+) больных кризотинибом (Criz)	1,6
	Отсутствие побочного эффекта от лечения ALK(+) больных кризотинибом	2,0
	Побочный эффект от лечения ALK(+) больных пеметрекседом (Pem)	1,4
	Отсутствие побочного эффекта от лечения ALK(+) больных пеметрекседом	1,8
Лечение всех больных Пеметрекседом (Pem) без генетического тестирования	Побочный эффект от лечения ALK(+) больных пеметрекседом (Pem)	1,4
	Отсутствие побочного эффекта от лечения ALK(+) больных пеметрекседом	1,8

Примечание. Приводятся гипотетические данные; на практике источником данных служат обзоры литературы.

тодами диагностики и терапии. Например, нами для экономической оценки генетического теста и последующего лечения кризотинибом пациентов с раком легких в стадии метастазов и с наличием мутации EML4-ALK была использована следующая характеристика пациентов, позволившая значительно сузить масштабы проблемы и упростить анализ: «Когорта больных несквамозным немелкоклеточным раком легких (ННРЛ) (Non-Squamos Non Small Cell Lung Cancer) в стадии метастазов (показатель ECOG¹ ≤ 2) [2]».

Шаг 2. Определение альтернативных решений

Этот шаг включает определение всех возможных вариантов решений имеющейся проблемы. Самыми частыми альтернативами в медицинской практике являются разные варианты медикаментозного лечения или хирургических операций. На рис. 1 (а) так называемый узел решения изображен (decision nodes) в виде квадрата, а каждое альтернативное решение – в случае генетического теста это будет «тестировать» или «не тестировать» – в виде линии, подведенной к этому квадрату.

Таким образом, в нашем примере сравниваются два решения:

1. Провести генетическое тестирование всех больных ННРЛ с последующим назначением лекарственной терапии в зависимости от результатов теста.

2. Лечить всех больных ННРЛ пеметрекседом, не проводя генетическое тестирование.

Шаг 3. Определение возможных клинических исходов при альтернативных решениях

Возможные клинические исходы при альтернативных решениях представлены в табл. 1.

Перечень возможных исходов составляется врачом, исходя из известных последствий альтернативных решений.

Шаг 4. Определение последовательности событий

Следующим этапом является построение древа решений. Вне зависимости от того, какое альтернативное решение анализируется, клинические исходы определяются серией последовательных событий. Места, где древо «разветвляется», предусматривая различные варианты развития событий, каждое из которых приводит к своему исходу, называют **вероятностными узлами** (chance node). Вероятностный узел в древе решений определяет, с какой вероятностью возможен данный исход, и, как показано на рис. 1 (б), обозначается кружком, а каждый исход возможных событий, представлен линией, выходящей из вероятностного узла («ветвь» древа). Возможными событиями

¹ ECOG – показатель общего состояния онкологического больного; используется для оценки прогрессирования болезни и ее влияния на повседневную активность.

ями могут быть результаты лечения или диагностики/ тестирования. Дерево решений строится слева направо – от узла решения к вероятностным узлам и далее к соответствующим последовательным событиям, которые определяют исходы [3].

В нашем примере решение о проведении генетического теста означает, что больных с мутацией EML4-ALK будут лечить кризотинибом, а остальных пациентов (не имеющих мутации) – пеметрекседом. Кроме того, таргетная терапия может сопровождаться или не сопровождаться побочными эффектами у определенной группы больных. Вероятность побочных эффектов существует и при лечении всех больных пеметрекседом. Различия между двумя видами лечения заключаются в учете доли больных – носителей рассматриваемой мутации и в частоте развития побочных эффектов (рис. 2). В данном примере предполагается отсутствие летальных исходов.

Шаг 5. Определение временного горизонта модели

При построении дерева решений важно определить промежутки времени, в течение которого будет осуществляться принимаемое решение. Этот промежуток времени принято называть «временным горизонтом». Дерево решений в медицине должно включать все возможные события, происходящие с пациентом до самой смерти.

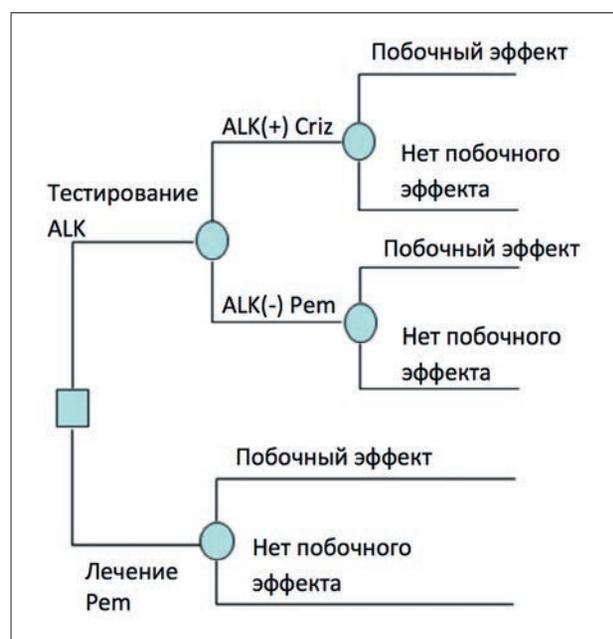


Рис. 2. Дерево решений; сравнение частоты побочных эффектов при таргетной терапии и при лечении без предварительного генетического тестирования.

Примечания:
 Pem – Pemetrexed
 Criz – Crizotinib
 ALK(+) – наличие мутации
 ALK(-) – отсутствие мутации
 Источник: собственная разработка авторов.

Однако при сильной разветвленности дерева решений его использование для оценки медицинских технологий (ОМТ) становится чрезвычайно сложным. Вследствие этого временной горизонт должен быть относительно коротким, чтобы дерево решений включало все возможные события без чрезмерной разветвленности.

Например, простудные заболевания обычно вылечиваются за несколько дней, редко недель, тогда и временной горизонт будет охватывать только этот промежуток времени. Если необходимо, можно использовать более продолжительный временной горизонт при условии удаления, или «обрезки» ненужных ветвей, не имеющих отношения к решаемой задаче. При онкологических заболеваниях последней стадии наиболее приемлемой продолжительностью наблюдения для ОМТ считается временной горизонт равный продолжительности жизни.

Шаг 6. Определение вероятности событий

Следующий шаг в создании дерева решений – определение вероятности каждого события. Для этого используются данные опубликованных ранее исследований либо экспертные оценки клиницистов. В нашем гипотетическом примере с генетическим тестированием больных ННРЛ вероятность наличия мутации ALK составляет 0,3 (наблюдается у 30% пациентов); соответственно, вероятность отсутствия данной мутации оценивается как $1 - 0,3 = 0,7$ (70% пациентов) (рис. 3). Далее вероятность события определяется по каждому клиническому исходу, приведенному в табл. 1. При определении вероятности события следует помнить,

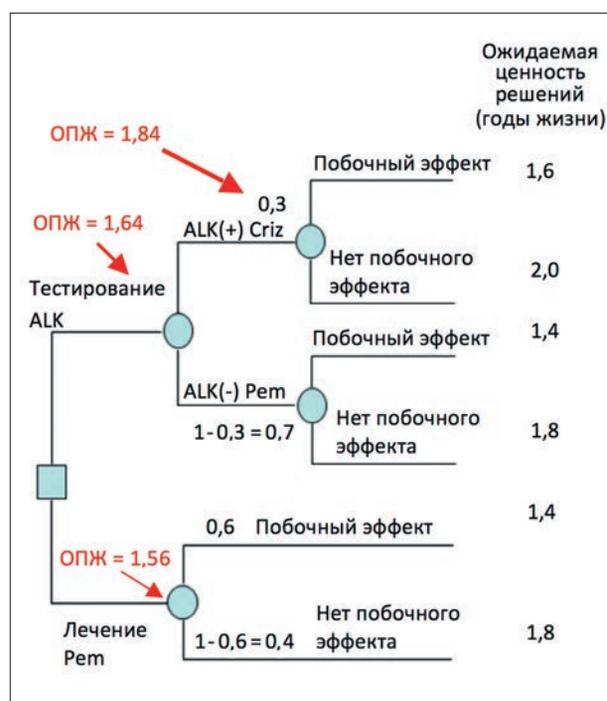


Рис. 3. Определение вероятности событий и расчет ожидаемой ценности решений (расчеты авторов).

Таблица 2. Анализ чувствительности влияния вероятности генетической мутации ALK на ожидаемую продолжительность жизни

Вероятность ALK	1%	5%	10%	20%	30%	50%	70%
Ожидаемая продолжительность жизни, годы	1,56	1,57	1,59	1,62	1,64	1,70	1,76

Источник: расчеты авторов.

что сумма вероятностей событий, представленных в виде исходящих из вероятностного узла ветвей древа решений, должна равняться 1.

Шаг 7. Определение величины каждого исхода

Тип исхода, используемый при ОМТ, зависит от поставленной задачи. Чаще всего используют такие показатели, как число лет качественной жизни (ЧЛКЖ; quality-adjusted life years, QALY) и число лет сохраненной жизни (ЧЛСЖ; life years saved, LYS). В нашем случае используется ЧЛСЖ или, другими словами, продолжительность жизни пациента после наступления определенного события. Например, ожидаемая продолжительность жизни пациента с мутацией ALK при наличии побочного эффекта от лечения кризотинибом, составляет 1,6 года (см. табл. 1).

Расчет ожидаемой ценности каждого из альтернативных решений

Расчет ожидаемой ценности каждого из альтернативных решений необходим для определения оптимального решения поставленной задачи. Используя данные систематических обзоров литературы, для проведения анализа выбирают лучшие и наиболее надежные показатели вероятности событий и клинических исходов. Такой подход получил название «основного» (base case). Учитывают также нижний и верхний пределы показателей, которые будут использоваться при вероятностном анализе чувствительности модели.

Ожидаемая ценность рассчитывается с помощью метода, известного как «обратный ход» (rolling back). Процесс обратного хода начинается с конечных точек (замыкающих узлов) ветвей древа решений и движется к его «корням», т.е. к узлу принятия решения. Например, для расчета ожидаемой продолжительности жизни пациентов с ННРЛ, тестируемых на мутацию ALK, нужно начать от конечных ветвей древа решений (завершающихся т. наз. предельными узлами), относящихся к пациентам с мутацией ALK, которые получают кризотиниб, вызвавший побочные эффекты (ПЭ). Ожидаемая продолжительность жизни будет рассчитываться путем умножения продолжительности жизни (ПЖ) при каждом из исходов (с ПЭ и без ПЭ) и последующего суммирования полученных величин.

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов, у которых обнаружили мутацию (ALK), и получивших лечение кризотинибом рассчитывается следующим образом:

Ожидаемая ПЖ (ALK+) = В(ПЭ) × ПЖ(ПЭ) + В(Отсутствие ПЭ) × ПЖ(Отсутствие ПЭ) = 0,4 × 1,6 + 0,6 × 2,0 = 1,84 лет

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов, не несущих мутации ALK и получающих пеметрексед, рассчитывается следующим образом:

Ожидаемая ПЖ(ALK-) = 0,6 × 1,4 + 0,4 × 1,8 = 1,56 лет

Тогда ожидаемая ПЖ пациентов, которых протестировали на наличие мутации ALK, составит:

Ожидаемая ПЖ (ALK тест) = 0,3 × 1,84 + 0,7 × 1,56 = 1,64 лет.

Таким образом, рассматривая альтернативные режимы лечения, ЛПП выбирает вариант с наибольшей ожидаемой ценностью, в данном примере – ожидаемой продолжительностью жизни. В нашем случае это вариант с тестированием ALK (ОПЖ = 1,64 года), ожидаемая ценность которого выше, чем варианта «лечение всех больных без тестирования» (ОПЖ = 1,56 года). Зная ожидаемую ценность каждого из альтернативных решений, древо решений можно представить в упрощенной форме (см. рис. 1 (в)).

Анализ чувствительности для проверки правильности решения

Заключительным этапом построения древа решений является анализ чувствительности. Метод анализа чувствительности используется для проверки обоснованности выводов, сделанных из анализа решений, так как позволяет определить, насколько чувствительны результаты древа решений к возможным изменениям величины параметров. Пределы изменений каждого параметра (интервал значений) можно установить, обратившись к данным систематических обзоров и оценкам экспертов. При выполнении анализа чувствительности величину параметра модели меняют несколько раз в интервале возможных вариантов и далее рассчитывают ожидаемую ценность каждого из альтернативных решений. Если ожидаемая ценность решения изменяется в широком диапазоне значений, то данное решение имеет значительную чувствительность к этому параметру. Например, в нашей модели анализ чувствительности показал, что результаты моделирования чувствительны к изменению вероятности мутации ALK у больных с ННРЛ. При снижении вероятности ALK до 1% ожидаемая ценность тестирования становится такой же, как при альтернативном решении – не проводить тестирование, а лечить всех больных пеметрекседом (табл. 2).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОСТРОЕНИЮ ДРЕВА РЕШЕНИЙ

Построение дерева решений в медицине требует соблюдения определенных правил. Представленные ниже рекомендации, разработанные A.S. Detsky, et al, позволяют правильно построить дерево решений, проверить модель на наличие ошибок с помощью анализа чувствительности и обосновать достоверность результатов анализа [4].

1. Наличие баланса в дереве решений

Использование медицинской технологии для решения клинической проблемы представляет собой компромисс между возможными рисками и выгодами. Поэтому и структура исходов, включенных в анализ решения проблемы, должна отражать этот компромисс. Если одно из решений содержит только риски, а выгоды отсутствуют, или наоборот, то в этом случае либо метод построения дерева решений не применим к решению данной клинической проблемы, либо эта проблема не требует использования анализа решения.

К примеру, сравним две стратегии: 1) лечить больных ННРЛ кризотинибом и 2) не лечить никого из пациентов. Результаты модели включают позитивный исход (имеется в виду стабильность или улучшение состояния пациента), а также негативный исход (про-

грессирование болезни или смерть). Если дерево решений построено таким образом, что у пациентов, находящихся на лечении, вероятность негативных исходов будет выше, чем у больных, не получающих лечение и потому не подверженных каким-либо негативным последствиям лечения (побочные эффекты, назначение неподходящего лекарства), то в этом случае говорят, что в дереве решений отсутствует баланс (рис. 4 (а)).

Как видно на рис. 4 (б), баланс в дереве решения возник благодаря введению дополнительного исхода лечения, а именно – побочного эффекта (например, ухудшения зрения в результате применения кризотиниба). Кроме того, в зависимости от наличия или отсутствия побочных эффектов будет меняться качество жизни пациента, определяющее полезность (utility) лечения. В итоге каждая ветвь дерева решения имеет свои преимущества и недостатки, требующие определенного клинического анализа. Такого рода дерева решения являются сбалансированными.

2. Узел возможностей: должен иметь только две исходящих ветви

Лечение пациентов с ННРЛ имеет три наиболее вероятных исхода: смерть, побочный эффект лечения и отсутствие побочного эффекта лечения. Графическое изображение вероятностного узла с тремя исходами

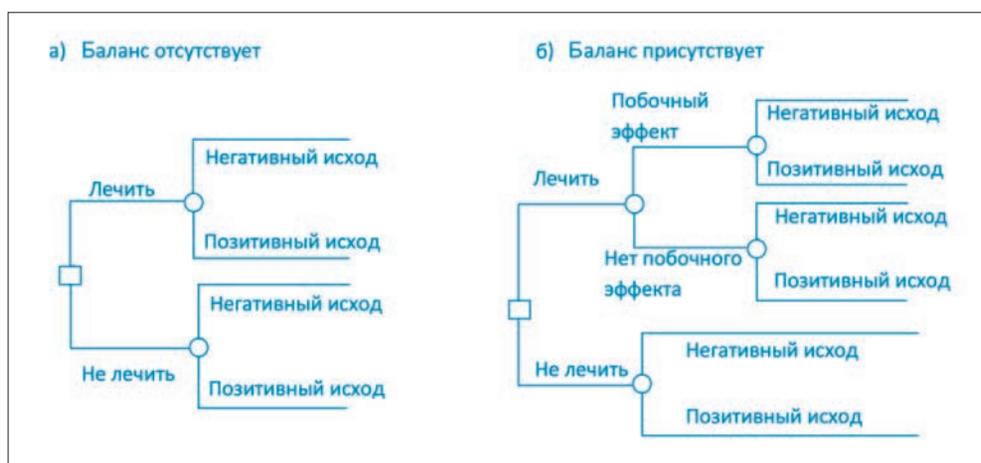


Рис. 4. Баланс в дереве решений.

Источник: Detsky A.S., et al. [4]

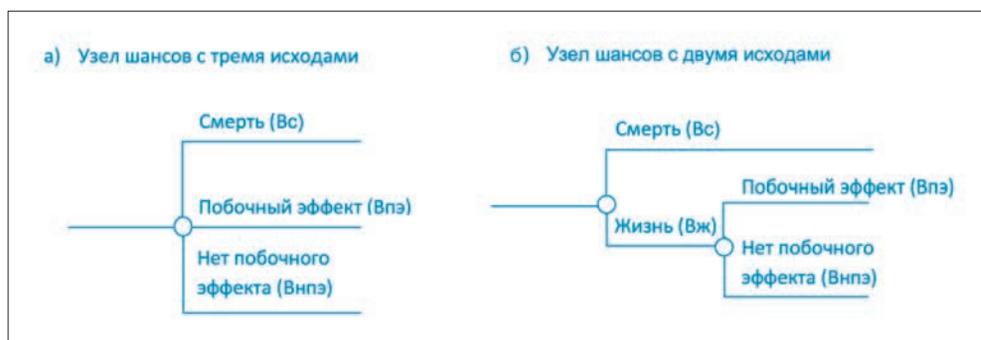


Рис. 5. Узел шансов с различными исходами.

Источник: Detsky A.S., et al. [4]

показано на рис. 5 (а). Как было отмечено ранее, сумма вероятностей, исходящих из вероятностного узла, должна равняться 1. Поэтому с точки зрения логики и структуры модели использование трех исходов на уровне вероятностного узла могло бы быть оправдано лишь тогда, когда сумма исходов не превышает 1 и вероятности не дублируются (т.е. взаимоисключаются).

Однако проблемы возникают, когда проводится анализ чувствительности. Даже если при основном варианте сумма вероятностей не превышает единицы, то при использовании анализа чувствительности параметра с интервалом значений $\pm 20\text{--}30\%$ сумма вероятностей превысит 1, что приведет к искажению результатов модели. Для того чтобы сумма вероятностей не превышала 1, при построении модели рекомендуется использовать только два исхода для каждого вероятностного узла. При этом вероятность одного из исходов (B_1) должна выражаться как $B_1 = 1 - B_2$ (B_2 – вероятность второго исхода). Следует иметь в виду, что вероятность в конечной ветви древа решений зависит от вероятности предыдущих событий. Например, допустим, что вероятность смерти пациента в результате медицинского вмешательства (B_c) составит 0,1 (10%), тогда вероятность того, что пациент останется жить, составит $B_{ж} = (1 - 0,1)$

$= 0,9$ [рис. 4 (а)]. Если вероятность побочного эффекта $B_{пэ} = 0,2$ (20%), то вероятность отсутствия побочного эффекта составит $B_{опэ} = 1 - 0,2 = 0,8$. Однако следует учесть, что риск побочного эффекта будет существовать только для 90% пациентов, оставшихся в живых. Тогда вероятность побочного эффекта в конечной точке древа принятия решений будет $0,9 \times 0,2 = 0,18$; этот конечный результат называют «условной вероятностью» (conditional probability). Представленные выше вероятности – $B_{ж} = 0,9$ и $B_{пэ} = 0,2$ – называют «безусловной вероятностью» (unconditional probability).

3. Вложенные узлы принятия решения: как их избежать

В примере, представленном на рис. 2, все пациенты, не участвовавшие в генетическом тестировании, получали пеметрексед. Рассмотрим сценарий, когда определенная доля пациентов, не подвергнутых тестированию, не получает лечение. При этом лечащий врач сталкивается с проблемой: нужно или же не нужно лечить пациентов, не прошедших тестирование (нижняя часть древа решений). В принципе, построение древа с вложенным узлом принятия решения не является ошибкой. Существует немало исследований,

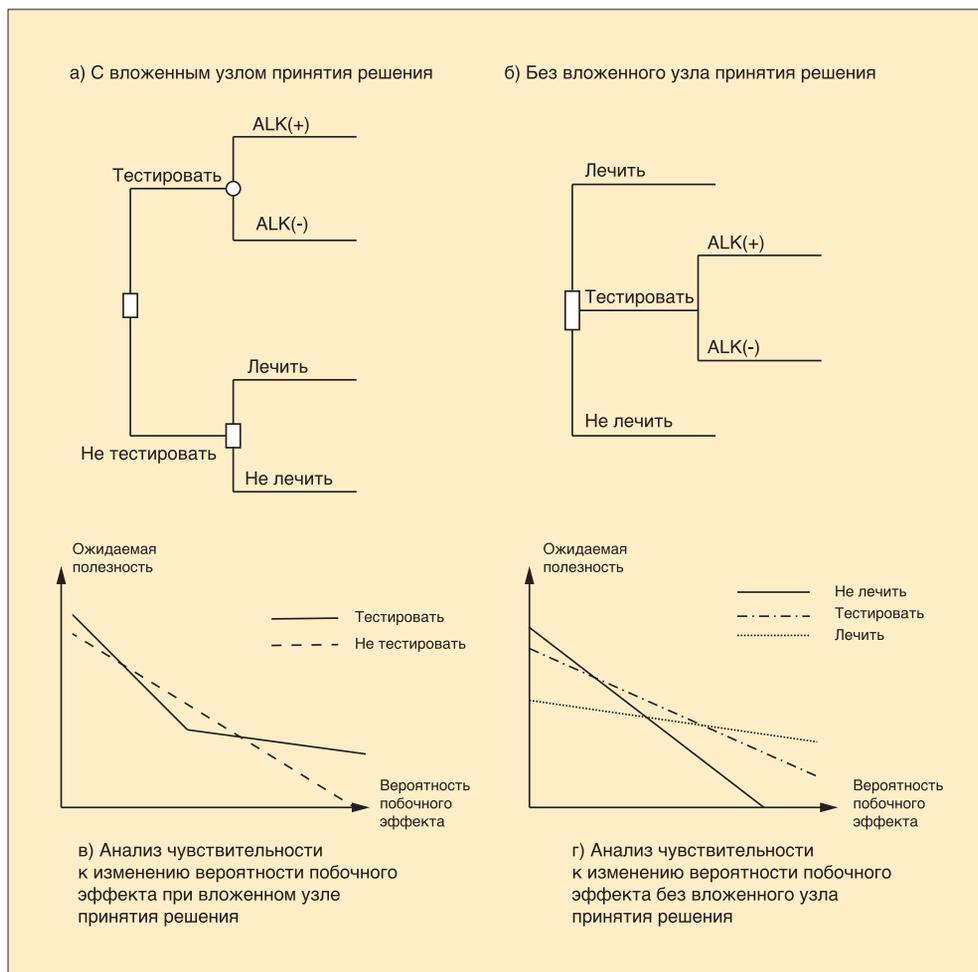


Рис. 6. Два древа решений. Использование вложенного узла принятия решения может влиять на результаты анализа чувствительности.

Источник: Detsky A.S., et al. [4]

успешно использующих данный метод при решении клинической задачи [5–8]. Проблемы возникают при интерпретации результатов анализа чувствительности такой модели.

Приведем пример из работы A.S. Detsky, et al. [4], демонстрирующий влияние вероятности побочного эффекта на ожидаемую полезность каждой ветви дерева с вложенным узлом принятия решения. Известно, что ожидаемая полезность снижается, когда вероятность побочных эффектов увеличивается. Анализ чувствительности оцениваемого параметра при наличии в древе решений вложенного узла принятия решения показан на рис. 6 (а). Интерпретация результатов анализа существенно затруднена из-за отсутствия в них логики: 1) при низкой вероятности побочных эффектов предпочтителен вариант без тестирования, 2) при средних значениях вероятности лучшим оказывается вариант с тестированием, однако 3) при высокой вероятности лучшим вариантом снова становится отсутствие тестирования. Такое поведение ожидаемой полезности вызывает сомнения в правильности построенной модели.

Рассмотрим древо решений без вложенного узла принятия решения [рис. 6 (б)]. В этом случае имеются три возможных решения:

- 1) лечить всех пациентов с ННРЛ без тестирования,
- 2) тестировать и лечить только пациентов с мутацией,
- 3) не лечить никого из пациентов.

Подобный подход к построению древа решений позволяет решить проблему, связанную с вероятностью побочного эффекта и ожидаемой полезностью, возникшую при использовании вложенного узла принятия решения.

Результаты анализа чувствительности модели легко интерпретировать: при низкой вероятности побочных эффектов лучшим вариантом будет стратегия без лечения и лечение после тестирования, в то время, как при высокой вероятности побочных эффектов наилучшим вариантом становится лечение всех пациентов без тестирования, что вполне логично. Таким образом, интерпретация результатов анализа чувствительности не представляет труда при единичном узле принятия решения. Увеличение числа таких узлов усложняет интерпретацию результатов. Поэтому при наличии нескольких терапевтических стратегий рекомендуется использовать только один узел принятия решения.

4. Ветви должны быть связаны и симметрия должна быть соблюдена

Все параметры ветвей модели должны быть связаны между собой. Например, вероятность исходов должна быть связана с эффективностью.

Рекомендуется использовать так называемый модификатор эффекта (effect modifier) для изменения ве-

роятностей в различных ветвях древа принятия решений. Допустим, что у пациента имеется вероятность негативного исхода при отсутствии лечения (Вни). Негативный исход может иметь место также и при лечении. При построении древа вероятность можно выразить двумя путями: введя другую переменную, например (Внил – вероятность негативного исхода при лечении), либо используя модификатор эффекта (m), отражающий степень риска. Тогда вероятность негативного исхода при лечении можно выразить как $Вни \times m$. Такой подход считается более практичным и удобным, например, когда эффект выражается снижением относительного риска «е» (relative risk reduction), т.е. $m = 1 - e$, или эффект является относительным риском (r), т.е. $m = r$ [9].

В древе решений, где соблюдена симметрия, все возможные состояния здоровья, которые могут повлиять на исходы, должны быть представлены во всех ветвях. Отдельные секции древа решений могут повторяться (клонироваться) в стратегически важных ветвях (рис. 4 (б)). При соблюдении симметрии легче проводить анализ чувствительности и поиск возможных ошибок.

Последовательность ветвей древа решений не обязательна, так как ожидаемая ценность каждой ветви определяется путем «обратного хода». Математически этот процесс можно представить как перемножение всех вероятностей вдоль ветвей древа вплоть до предельного его узла. Полученное средневзвешенное произведение вероятности и показателя эффективности (полезности) определяет ожидаемую ценность исходов каждой ветви. Другими словами, от перестановки мест множителей произведение не меняется: $a \times b = b \times a$.

В заключение следует отметить, что древо решений имеет много преимуществ по сравнению с другими методами. Во-первых, графическая презентация альтернативных решений, возможных исходов и событий позволяет понять зависимости и последствия сложных решений. Во-вторых, древо решений легко модифицировать и показать влияние новых данных на результат модели. В-третьих, можно сравнивать различные альтернативы в плане возможных рисков и вероятной ценности принятых решений. В-четвертых, древо решений может быть использовано в дополнение к другим методам анализа, таким как модель Маркова, при ОМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thornton J.Q. Decision analysis in medicine. *BMJ*: 1993; 304: 1099–1103.
2. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., Shaw A.T., et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 Oct 28; 363(18): 1693–1703.
3. Sox H., Blatt M., Higgins M., Marton K. *Medical Decision Making*. 2nd ed American College of Physicians; Philadelphia: 2007. Ch. «Expected Value Decision Making». P. 147–168.

4. Detsky A.S., Naglie G., Krahn M.D., Redelmeier D.A., Naimark D. Primer on medical decision analysis: Part 2. Building a tree. *Med Decis Making*. 1997 Apr-Jun; 17(2): 126–135.
5. Alagoz O., Hsu H., Schaefer A.J., Roberts M.S. Markov Decision Processes: A Tool for Sequential Decision Making under Uncertainty. *Med Decis Making* 2010; 30: 474–483.
6. Goeree R., O'Brien B., Hunt R., Blackhouse G., Willan A., Watson J. Economic evaluation of long term management strategies for erosive oesophagitis. *Pharmacoeconomics*. 1999 Dec; 16 (6): 679–697.
7. Arias M., Dez F.J. Cost-effectiveness analysis with sequential decisions. Working paper. June 14, 2011. URL: <http://www.cisiad.uned.es/techreports/cea-multidec.pdf>
8. Paulden M., Franek J., Pham B, Krahn M. Cost-effectiveness of oncotype-DX guided treatment in early breast cancer. Toronto Health Economics and Technology Assessment Collaborative. 2010. 62 p. URL: http://old_theta.phm.utoronto.ca/papers/OncotypeDX_THETA_Report_May_2013_note.pdf
9. Bayomi A. Intermediate Modeling Course. Lecture slides [unpublished]. University of Toronto. Institute of Health Policy, Management & Evaluation. 2008, Sep 28.

Сведения об авторах:

Джалалов Санджар Чингизович

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

Джалалова Дильфуза Хамидовна

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

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

Телефон: 416-864-6060 ext. 2194

E-mail: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

Authors' information:

Sandjar Chingizovich Djalalov

senior Analyst, Pharmacoeconomics Research Unit, Cancer Care Ontario, Doctor of Economics

Dilfuza Khamodovna Djalalova

research Assistant, Pharmacoeconomics Research Unit, Cancer Care Ontario, Candidate of Pedagogy

Jeffrey Stewart Hoch

director of Pharmacoeconomics Research Unit, Cancer Care Ontario, Associate Professor, University of Toronto, Ph. D

Contact information:

30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department
M5B 1W8 Toronto Canada

416-864-6060 ext. 2194

Email: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

METHODOLOGY

Clinical Decision Making: Principles of Building a Decision Tree

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

Cancer Care Ontario, Canadian Cancer Agency, Toronto, Canada

This paper discusses the key elements of decision modeling for the economic evaluation of health interventions. The main stages of building a decision tree are considered. An example of the expected value calculation for treating patients with Non-Small Cell Lung Cancer along with sensitivity analysis to test for the robustness of the correct decision are shown. A review of recommendations for building decision trees is also conducted.

KEYWORDS: decision analysis, decision tree, chance nodes, expected value, probability, outcomes, sensitivity analysis.

Анализ систем здравоохранения ведущих зарубежных стран

Л.В. Максимова^{1,2}, В.В. Омеляновский^{1,2}, М.В. Сура¹

¹ Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

² Центр финансов здравоохранения Научно–исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, Москва, Россия

Статья посвящена характеристике трех основных моделей здравоохранения, применяемых в ведущих странах, анализу их преимуществ и недостатков. В частности, рассматриваются используемые в зарубежных странах системы государственных гарантий медицинской помощи, основные и дополнительные источники финансирования здравоохранения, включая частное медицинское страхование, а также соплаты населения за медицинские услуги и технологии. Показано, как различные типы организации медицинской помощи и разные формы собственности поставщиков медицинских услуг влияют на качество этих услуг и эффективность использования ресурсов здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системы здравоохранения, модели здравоохранения, финансирование и организация оказания медицинских услуг, частнопрактикующие врачи, государственные и частные больничные учреждения, формы оплаты стоимости медицинских услуг, индикаторы здравоохранения, повышение эффективности затрат на здравоохранение.

ВВЕДЕНИЕ

Одновременное достижение финансовой устойчивости и равного доступа населения к передовым методам лечения и медицинским технологиям – важная задача, с которой сталкивается здравоохранение большинства стран мира. Это актуально не только для бедных и развивающихся государств с переходной экономикой, но и для развитых стран, которые тратят на здравоохранение существенно больше необходимого минимума, рекомендованного ВОЗ (5–6% от ВВП). Однако, к сожалению, даже в этих странах существенная часть ресурсов, выделяемых на здравоохранение, расходуется неэффективно.

Даже по самым консервативным оценкам, доля подобных расходов в мире составляет от 20 до 40% [1].

Улучшению здравоохранения способствуют новые медицинские технологии, позволяющие эффективно бороться с такими серьезными проблемами, как хронические заболевания, онкология и редкие болезни. Как следствие, растет спрос на новые услуги и инновационные методы лечения, возрастают требования к их качеству, появляются дополнительные финансовые риски, повышаются ожидания пациентов. В последние годы в большинстве развитых стран наблюдается увеличение продолжительности жизни и, соответственно, доли пожилого населения (старше 65 лет). Согласно данным ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития), в 2010 г. доля пожилых граждан в совокупной численности населения 15 ведущих стран в среднем составляла около 16%, достигая максимума в 23% в Японии. Это является важным фактором роста расходов на здра-

воохранение. Практически во всех развитых странах эти расходы на душу населения в 2010 г. превышали 3 тыс. долл., а США тратили рекордные 8233 долл. в год. Темпы роста расходов на здравоохранение повсеместно были выше 2% в год, но в ряде стран, например, в Нидерландах и Новой Зеландии, они приближались к 6% [2].

В условиях замедления темпов экономического роста системам здравоохранения практически всех ведущих стран приходится решать такие проблемы, как поиск дополнительных источников финансирования, повышение качества медицинской помощи и внедрение более эффективных форм ее организации. Каждая страна подходит к решению указанных проблем, опираясь на сложившуюся модель здравоохранения. В развитых странах получили распространение три основные модели здравоохранения, в основе которых лежат разные способы финансирования и формы организации оказания медицинских услуг. Остановимся более подробно на особенностях этих моделей.

ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РАЗВИТЫХ СТРАН

Системы здравоохранения складывались под влиянием конкретных исторических, экономических, социальных и политических факторов. Но с определенной долей условности все существующие системы подразделяются на три основных модели:

- 1) бюджетная (система Бевеиджа);
- 2) социально-страховая (система Бисмарка);
- 3) частная.

В основе такого деления лежат, в первую очередь, различия в источниках финансирования медицинской помощи (налоговые поступления, взносы на медицинское страхование, частные средства), а также способы ее организации (централизованная или децентрализованная) и формы собственности поставщиков услуг здравоохранения (государственная, частная некоммерческая и частная коммерческая). Основным источником финансирования **бюджетной модели** служит государственный бюджет, точнее – налоговые поступления. Государство практически полностью покрывает медицинские услуги для всего населения и управляет системой оказания медицинской помощи. Доминирующую роль играют государственные лечебные учреждения.

Наиболее яркий пример бюджетной модели – система здравоохранения Великобритании, которая финансируется главным образом из налоговых поступлений граждан. Ключевым поставщиком медицинских услуг является Национальная служба здравоохранения (National Health Service, NHS), подчиняющаяся департаменту (министерству) здравоохранения. Она обеспечивает жителей практически всем набором необходимых медицинских услуг, лекарственными препаратами в стационарах и медицинскими изделиями бесплатно. Что касается обеспечения рецептурными препаратами амбулаторного отпуска, то в стране действует сбалансированная система возмещения стоимости этих препаратов, включающая соплатеж (7,85 фунтов стерлингов за один рецепт) для трудоспособного населения. Для социально уязвимых и малоимущих групп населения установлены льготы по соплатежам. Так, граждане, не достигшие 16 лет, в возрасте 60 лет и старше, студенты очных отделений в возрасте до 19 лет, пациенты с заболеваниями, входящими в специальный перечень, военные пенсионеры и инвалиды войн полностью освобождаются от соплатежей за лекарства. Умеренные соплатежи распространяются на офтальмологические и стоматологические услуги. Государство оплачивает проезд до места лечения для малоимущих, а также предоставляет ряд других важных льгот в области медицинских услуг.

Другим примером бюджетной модели является Австралия, где федеральное правительство обеспечивает основную долю ресурсов здравоохранения, финансируя две ведущие общенациональные государственные программы – систему обязательного медицинского страхования Медикейр (Medicare) и схему возмещения стоимости лекарств (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS). Медикейр покрывает 75% стоимости услуг стационарной помощи и от 85 до 100% стоимости амбулаторных услуг. В рамках PBS обеспечивается вакцинация и оплата 80% стоимости рецептурных лекарств. Кроме того, федеральное

правительство выделяет средства на поддержку государственных больниц и региональных программ медицинской помощи, а также субсидии на оказание услуг по долговременному уходу для престарелых и инвалидов. Совместно с правительствами штатов и территорий финансируются программы общественного здравоохранения, психиатрическая помощь, часть стоматологических услуг, медицинское обслуживание сельского населения, коренных жителей и ветеранов. Правительство регулирует рынки лекарств, медицинских изделий и частного медицинского страхования. Частное медицинское страхование играет лишь вспомогательную роль, обеспечивая доступ к услугам частных больничных учреждений, а также к немногочисленным услугам, не охваченным государственным финансированием. Государство оказывает поддержку гражданам, покупающим полисы частного медицинского страхования, предоставляя специальные бюджетные субсидии и налоговые льготы [3].

Бюджетная модель здравоохранения используется также в Греции, Дании, Ирландии, Испании, Исландии, Италии, Новой Зеландии, Норвегии, Португалии и Швеции.

В отличие от бюджетной **социально-страховая модель** финансируется не из налогов, а из взносов работодателей и работников на медицинское страхование. Так же, как и бюджетная модель, она обеспечивает доступ к услугам здравоохранения для всего или почти всего населения. Разница заключается в том, что в оказании медицинских услуг участвуют организации различных форм собственности, а государство играет роль гаранта в обеспечении граждан этими услугами. В Европе социально-страховая модель наиболее развита в Германии и Франции, но также используется и другими странами, включая Нидерланды, Австрию, Бельгию, Швейцарию, Канаду и Японию.

В Германии 90% населения охвачены национальной системой обязательного медицинского страхования (ОМС; *англ.* SHI, Statutory Health Insurance), состоящей из приблизительно 150 фондов медицинского страхования (больничных касс). Основными источниками их финансирования являются взносы работодателей и наемных работников в размере 15,5% от дохода застрахованного, причем этот суммарный взнос делится между ними примерно поровну. Каждый житель имеет право менять страховую организацию по крайней мере раз в год без временных затрат и бумажной волокиты. Строго соблюдается принцип солидарности, согласно которому здоровый житель платит за больного, молодой – за пожилого, работающий – за безработного. При этом система ОМС покрывает практически все необходимые услуги, лекарства и медицинские изделия, а соплатежи населения составляют незначительную долю.

Во Франции все население страны, включая даже нелегальных иммигрантов, охвачено системой обязательного медицинского страхования (Assurance Maladie Obligatoire, АМО). Финансирование данной системы на 90% обеспечивается за счет взносов на социальное страхование, оставшаяся часть покрывается за счет налогов и акцизов. Во Франции жестко соблюдается принцип свободы выбора для пациента: каждый житель страны имеет право получить направление на консультацию к любому конкретному специалисту по своему выбору. Существует несколько подсистем (схем) медицинского страхования. Самой большой (около 80% населения) является общая схема, которая охватывает наемных работников и их семьи. Есть схемы, распространяющиеся на частных фермеров и индивидуальных предпринимателей, а также государственных служащих. Малоимущие граждане и безработные застрахованы по специальной программе для лиц с годовым доходом, не превышающим 8774 евро [4].

Особенность **частной модели** – отсутствие единой системы государственного медицинского обслуживания или страхования. Медицинская помощь предоставляется преимущественно на платной основе, за счет частного страхования или из кармана самого потребителя медицинских услуг, а главным инструментом обеспечения потребностей в медицинских услугах является рынок. Государство берет на себя финансирование только тех потребностей общества, которые не могут быть удовлетворены рынком (медицинские услуги для малообеспеченных слоев населения, пенсионеров и безработных). Самый известный пример такой модели – США, где отсутствует национальная система здравоохранения, охватывающая все население. США остаются единственной промышленно развитой страной, в которой гарантии государства в области медицинской помощи распространяются лишь на ограниченный круг граждан, а доступ к услугам здравоохранения носит фрагментарный характер. Основу системы здравоохранения страны составляет платная медицина при доминирующей роли частного медицинского страхования, отличающегося большим разнообразием планов. Государственное медицинское страхование доступно отдельным категориям населения в рамках федеральных и смешанных федерально-штатных программ, таких, например, как Медикейр (Medicare) и Медикейд (Medicaid). Существенная доля населения (50 млн человек, или 16%) не охвачена никакими видами медицинского страхования.

В чистом виде ни одна из моделей не существует нигде. Невзирая на то, что и французская, и германская модели являются социально-страховыми, государство и в том и в другом случаях выделяет существенные средства на здравоохранение непо-

средственно из бюджета страны, что стало особенно актуально в последние годы в связи нехваткой ресурсов здравоохранения. В Великобритании не все потребности NHS финансируются из общих налоговых поступлений: за их счет формируется 76% ее бюджета. Остальные 24% покрываются взносами работодателей и работников на медицинское страхование (19%), а также прочими взносами и сборами (5%) [5].

Другим характерным примером сочетания двух разных подходов является канадская модель здравоохранения. Ее, как правило, считают социально-страховой, однако во многом она схожа с государственной моделью. В Канаде универсальный доступ к услугам здравоохранения для 99% населения обеспечивает система всеобщего государственного медицинского страхования Медикейр, в управлении которой важную роль играют страховые медицинские планы десяти провинций и трех территорий. Главным источником финансовых средств Медикейр служат не взносы работодателей и работников на медицинское страхование, а налоговые поступления федерального правительства и провинций, как это имеет место в бюджетной модели.

Важная особенность систем здравоохранения, основанных на моделях Бисмарка и Бевериджа, состоит в том, что страны, использующие эти модели (европейские страны, Австралия, Канада и Япония), тратят весьма существенные средства на здравоохранение – не менее 9–11% своего ВВП. При этом 70 и более процентов совокупных затрат финансируется из общественных средств, что позволяет решать вопрос о всеобщем охвате населения гарантированными медицинскими услугами надлежащего качества. Для повышения эффективности и устранения дублирования затрат применяется преимущественно одноканальное финансирование (бюджет или средства медицинского страхования), но в целях придания системе здравоохранения финансовой устойчивости повсеместно используются различные дополнительные источники.

Иная картина наблюдается в США, где на здравоохранение тратится более 17% ВВП, но доля государства в финансировании здравоохранения не достигает 50%. Низкая доля государственного финансирования компенсируется системой частного медицинского страхования для трудоспособного населения, которая опирается на мощную финансовую поддержку работодателей. США – лидер по финансированию, разработке и производству инновационных лекарств и других медицинских технологий. По количеству магнитно-резонансных томографов на 1 млн жителей они уступают только Японии, а по числу диагностических исследований с применением магнитно-резонансной томографии занимают первое место в мире,

обгоняя Германию. Тем не менее США существенно уступают большинству европейских стран по эффективности расходов здравоохранения, демонстрируя более низкие по сравнению с Европой показатели и индикаторы качества оказания медицинской помощи, такие как продолжительность жизни и младенческая смертность. В то же время по показателю пятилетней выживаемости больных раком молочной железы – одного из важнейших индикаторов качества здравоохранения, используемых ОЭСР, – США находятся на первом месте.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что с позиций политики здравоохранения и социальной ответственности государства традиционная классификация систем здравоохранения на модели Бисмарка и Бевериджа теряет смысл [6]. Более важным является достижение всеобщего охвата населения услугами здравоохранения надлежащего качества, а также устранение дублирования затрат. Успешность реформ здравоохранения зависит не столько от источников финансирования, сколько от доступности ресурсов, их рационального распределения и более эффективного использования, а также улучшения качества оказываемых медицинских услуг. При этом неважно, какие источники используются для их оплаты: будут ли это средства бюджета либо обязательного или даже добровольного медицинского страхования. Неслучайно даже в США, где социальные гарантии государства традиционно слабее, чем в Европе, Канаде и Австралии, проводится реформа, нацеленная на расширение охвата населения гарантированными медицинскими услугами. Предполагается, что благодаря реформе к 2019 г. медицинским страхованием смогут воспользоваться 32 млн человек, ранее не имевших страховки [7].

ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ГАРАНТИИ И РОЛЬ ЧАСТНОГО СТРАХОВАНИЯ И СОПЛАТЕЖЕЙ ПАЦИЕНТОВ

Ни одна развитая страна мира не может обеспечить всех потребностей в медицинских услугах, лекарствах и других технологиях исключительно из общественных средств без привлечения программ частного страхования и соплатежей. Объем программ государственных гарантий оказания медицинской помощи неодинаков в разных странах, нередко гарантии в отношении оказания конкретных видов медицинской помощи, обеспечения лекарствами и медицинскими изделиями не прописаны или нечетко прописаны в нормативных документах. Однако во всех развитых странах на практике обеспечивается равный доступ всех граждан к необходимым услугам здравоохранения, предоставляются льготы для широких групп социально незащищенного населения.

Так, в Германии государство гарантирует доступ граждан к установленному законом набору медицин-

ских услуг и продуктов высокого качества. Страховые планы больничных касс стандартизованы, а их стоимость контролируется государством. Более эффективно работающие страховые фонды могут использовать высвободившиеся средства на возврат части страховых премий либо на расширение страхового покрытия за пределы стандартного набора услуг и медицинских продуктов.

В Швеции после принятия Закона о здоровье и медицинских услугах 1982 г. все население (кроме нелегальных иммигрантов) получило равный доступ к услугам здравоохранения, финансируемым государством. В стране нет законодательно утвержденного пакета медицинских услуг, подлежащих обязательному покрытию из общественных средств. В то же время в рамках государственной системы оказания медицинской помощи оплачивается весьма широкий круг услуг, включая:

- общественное здравоохранение, в том числе вакцинацию;
- профилактику;
- первичную медицинскую помощь;
- амбулаторную и стационарную специализированную медицинскую помощь;
- скорую медицинскую помощь;
- психиатрическую помощь;
- реабилитацию;
- поддержку лиц с ограниченными возможностями;
- транспортировку пациентов к месту лечения;
- уход на дому и долговременный уход, в том числе в домах престарелых;
- стоматологическую помощь детям и молодым гражданам в полном объеме;
- стоматологическую помощь взрослым гражданам (частично);
- обеспечение амбулаторными и стационарными рецептурными лекарствами.

Поскольку охват государственными услугами здравоохранения значителен, только 4% жителей Швеции покупают дополнительные частные страховые планы [8].

В Канаде тоже отсутствует законодательно утвержденный пакет медицинских услуг, подлежащих обязательному покрытию из общественных средств. На национальном уровне в рамках Медикейр для всего населения покрываются расходы на необходимые услуги, включая помощь семейных врачей, оказание большинства видов специализированной медицинской помощи, а также лекарственное обеспечение и лечение в стационарах. В Канаде круг возмещаемых в рамках ОМС услуг и технологий более узкий: не покрываются услуги стоматологов, офтальмологов, андрологов, помощь и уход на дому, а также (вопреки распространенному мнению) амбулаторные рецептурные лекарства. Как следствие,

эти лекарства, а также услуги указанных специалистов оплачиваются в рамках частных страховых планов, из средств самих пациентов и благотворительных фондов.

В некоторых странах законодательно закреплён приоритет ОМС над частным. Так, в Германии частное медицинское страхование может использоваться как единственный вид страхования только состоятельными гражданами, чей доход превышает установленный законом уровень в 49 950 евро в год (2010 г.). Остальные граждане имеют право использовать услуги частных страховщиков только в качестве дополнения к обязательному медицинскому страхованию для улучшения качества услуг [9].

Частное страхование используется для покрытия расходов на пребывание в частных больницах и получение дополнительных услуг, не охваченных государственными гарантиями, а также на покрытие обязательных соплатежей населения за субсидируемые государством медицинские услуги. Этот вид страхования позволяет ускорить получение медицинских услуг и доступ к услугам повышенного качества. Государство, как правило, регулирует соплатежи населения при оплате медицинских услуг, принимая специальные меры по обеспечению их доступности для уязвимых категорий граждан (табл. 1). Регулирование соплатежей осуществляется в форме установления максимального или стандартного потолка

Таблица 1. Частное страхование, софинансирование медицинских услуг со стороны населения и льготы для социально незащищенных граждан в системах здравоохранения 15 стран-членов ОЭСР [10]

Страна	Использование частного страхования	Регулирование соплатежей за медицинские услуги, возврат части израсходованных средств (в долларах США), налоговые льготы	Льготы для социально незащищенных граждан
Австралия	Используется почти половиной населения для покрытия пребывания в частных больницах и получения дополнительных услуг, не охваченных государственными гарантиями	Государство по окончании года возвращает 80% расходов пациента на услуги, если они превышают невозмещаемый потолок в 1247 долл. в год	Для пожилых и малообеспеченных граждан устанавливаются более низкие уровни софинансирования стоимости услуг
Канада	Около 67% населения используют частное страхование для получения дополнительных услуг, не охваченных государственным страхованием	Не используются	По программе Медикейр медицинские услуги покрываются полностью, без соплатежей. По другим видам медицинской помощи (амбулаторным лекарствам) размеры соплатежей варьируют в разных провинциях
Дания	Около 55% населения используют частное страхование для покрытия соплатежей, дополнительных услуг, не охваченных государственными гарантиями, и для оплаты пребывания в частных больницах	В целом регулирование максимального потолка соплатежей на медицинские услуги не проводится. В отдельных случаях государство снижает размеры соплатежей для граждан с высоким уровнем произведенных расходов на лекарства	Устанавливается потолок расходов на лекарства для хронически больных в размере 585 долл. США, а также предоставляется финансовая помощь для малоимущих и пациентов на терминальной стадии заболеваний
Великобритания	Около 11% населения используют частное страхование для оплаты пребывания в частных больницах	Граждане, нуждающиеся в постоянном приеме лекарств, получают право вносить в качестве предоплаты за лекарства не более 3,2 долл. в неделю	От соплатежей освобождаются лица с низкими доходами, пожилые граждане, дети, беременные женщины, инвалиды и больные рядом хронических заболеваний; государство оплачивает проезд к месту лечения для лиц с низкими доходами
Франция	90% населения покупают или получают у государства ваучеры для покрытия соплатежей, а также для получения дополнительных услуг, не охваченных государственными гарантиями	Устанавливается налоговый вычет на покупку услуг и консультаций в размере 64 долл.	От соплатежей освобождаются малоимущие, хронически больные, инвалиды и дети (т.е. их родители / опекуны)
Германия	Около 20% населения покупают частную страховку для покрытия соплатежей и оплаты пребывания в учреждениях долговременного ухода. Для примерно 10% населения это единственный вид страхования	Максимальный потолок соплатежей в целом составляет 2% от дохода гражданина, для хронически больных и малоимущих – 1%	От соплатежей освобождены дети
Исландия	Частное медицинское страхование используется только в период 6–месячного ожидания вида на жительство	Максимальные потолки соплатежей устанавливаются для 4 социально уязвимых групп населения в зависимости от возраста, инвалидности и занятости	От соплатежей освобождены дети до 18 лет и беременные женщины

Страна	Использование частного страхования	Регулирование соплатежей за медицинские услуги, возврат части израсходованных средств (в долларах США), налоговые льготы	Льготы для социально незащищенных граждан
Италия	Около 15% жителей используют частное страхование для доступа к частным больницам и получения услуг более высокого качества и в более короткие сроки	Для оплаты амбулаторной помощи установлен стандартный соплатеж в размере 59 долл.	От соплатежей освобождены пожилые лица с низкими доходами, дети, беременные женщины, пациенты с хроническими и редкими заболеваниями и инвалиды
Япония	Большинство населения покупает частную страховку для покрытия соплатежей / получения денежных выплат	Как только общие расходы на лечение, произведенные пациентом, достигают 999 долл. в месяц, соплатеж сокращается до 1%	Установлен максимальный ежемесячный соплатеж для малоимущих в размере 441 долл. США, отдельные льготные потолки соплатежей устанавливаются для детей младшего возраста и пожилых граждан
Нидерланды	90% населения используют частное страхование для получения дополнительных услуг, не покрываемых государственными гарантиями	Установлен ежегодный налоговый вычет в размере 282 долл. на соплатежи	От соплатежей освобождаются дети; применяются пониженные ставки страховых премий для малообеспеченных граждан
Новая Зеландия	33% населения покупают частную страховку для покрытия соплатежей, доступа к специалистам, проведения хирургических операций в частных клиниках	Выплачиваются субсидии лицам, у которых за год насчитывается более 12 визитов к врачу и более 20 лекарственных назначений	Снижены соплатежи для малоимущих и лиц с рядом хронических заболеваний; от соплатежей освобождаются дети
Норвегия	Покупают частную страховку менее 5% населения для доступа к услугам частных больниц	Установлен максимальный потолок соплатежей в размере 346 долл. США	Освобождаются от соплатежей дети младше 16 лет с соматическими заболеваниями
Швеция	Покупают частную страховку менее 5% населения для доступа к услугам частных больниц	Установлены максимальные потолки соплатежей за услуги (164 долл.) и лекарства (328 долл.)	От соплатежей освобождаются дети и беременные женщины
Швейцария	Используется для получения услуг, не покрываемых гарантиями, а также для доступа к услугам более высокого качества в более короткие сроки	Установлен максимальный потолок соплатежей в размере 742 долл. США	Существуют скидки по страховым премиям для низкооплачиваемых граждан, а для других лиц – в зависимости от уровня дохода; от соплатежей освобождаются дети и беременные женщины
США	Частным страхованием охвачено 56% жителей, в первую очередь через работодателей	Не используются	Предоставляются льготы в рамках Медикейд для малообеспеченных граждан и Медикейр – для пожилых лиц

софинансирования за счет пациента, возврата части израсходованных на услуги средств по истечении определенного периода времени, а также в форме предоставления налоговых льгот. Льготы носят прозрачный характер, распространяются на широкий круг граждан.

ФОРМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

Модели здравоохранения зависят от типа организации медицинской помощи и форм собственности поставщиков услуг. В странах с бюджетной и социально-страховой моделями медицинская помощь находится под управлением правительственных учреждений федерального и регионального уровней. В США система оказания медицинской помощи децентрализована и контролируется частными страховыми медицинскими организациями. Однако правительства штатов участвуют в регулировании деятельности страховых компаний, которые обязаны пройти аккре-

дитацию в Национальном комитете по обеспечению качества (National Committee for Quality Assurance), предоставив отчетность по 30 показателям и доказательства соответствия своей деятельности принятым стандартам в 60 различных областях.

Практически во всех развитых странах оказанием медицинской помощи занимаются учреждения обеих форм собственности, что способствует развитию конкуренции и, соответственно, повышению качества медицинских услуг.

Первичную медицинскую помощь повсеместно оказывают частные врачи либо частные врачебные практики. Исключение составляет Исландия, где доминирующую роль в оказании первичной медицинской помощи играют врачи, являющиеся государственными служащими, а также отчасти Швеция, где сложилась смешанная система. В Швеции из 1100 центров по первичной помощи только одна треть являются частными. Контроль за открытием и аккредитацией новых центров осуществляют областные

советы (ландстинги). Требования по аккредитации государственных и частных медицинских практик стандартизованы, применяются одинаковые методы и уровни оплаты услуг, независимо от формы собственности поставщика.

В Австралии большинство врачей общей практики, а также специалистов являются индивидуальными предпринимателями. Специалисты имеют право совмещать работу в государственных и частных больницах. Австралийское правительство реализует ряд программ, нацеленных на укрепление центров первичной медицинской помощи и их взаимодействия с другими поставщиками медицинских услуг. В частности, в рамках Программы развития клиник общей практики высшего уровня правительство оказывает финансовую поддержку многопрофильным центрам медицинской помощи. В рамках другой программы оказывается поддержка местным объединениям врачей общей практики численностью от 100 до 300 человек. В соответствии с Соглашением о национальной реформе здравоохранения 2011 г., правительство предоставляет поставщикам услуг первичной медицинской помощи гранты на создание локальных групп Медикейр (Medicare Locals), целью которых является улучшение координации и устранение пробелов в оказании первичной медицинской помощи на местах.

В США первичная медицинская помощь, как правило, оказывается частнопрактикующими семейными врачами, которые работают либо самостоятельно, либо в составе групп. Семейные врачи составляют одну треть от общего количества врачей в стране. Большинство частнопрактикующих врачей первичной медицинской помощи заняты в небольших клиниках, штат которых не превышает 5 человек. Пациенты имеют право свободного выбора врача в рамках сети зарегистрированных поставщиков услуг. Для получения услуг специалиста предварительное посещение семейного врача в большинстве случаев не требуется. Врачи-специалисты могут совмещать индивидуальную практику и работу в больницах.

В США государство и частные страховые компании активно поддерживают всевозможные инициативы, направленные на совершенствование обслуживания пациентов. В последние годы широкое распространение получили модели оказания медицинской помощи по принципу «медицинский дом, ориентированный на пациента» (“patient-centered medical home”). Согласно этому принципу, пациент является центральной фигурой и должен получать доступную, непрерывную и сфокусированную исключительно на его потребности помощь своего семейного врача. Предполагается, что такой подход должен способствовать укреплению института первичной медицинской помощи как за счет большего внимания к профилактике и эффективности лечения, так и за счет устранения неоправданных расходов и повышения роли самих пациентов.

В странах с бюджетной моделью большинство больниц находится в государственной собственности. Однако ситуация меняется. В Великобритании в последние годы появились частные больницы, работающие в системе NHS. В Италии и Испании, где преобладают государственные больницы, ряд частных некоммерческих учреждений тоже активно участвует в оказании медицинской помощи в рамках государственной системы здравоохранения.

В странах со страховой моделью доля частных некоммерческих и коммерческих больниц значительна и может составлять 50% и даже достигать 100%. Так, в Нидерландах практически все больницы частные, но они занимаются оказанием медицинских услуг в рамках системы обязательного медицинского страхования.

В США на частные некоммерческие больницы приходится 70% всего коечного фонда, на частные коммерческие и государственные – по 15%. Государственные больницы имеют право обслуживать частных пациентов. Услуги больниц независимо от формы собственности оплачиваются одинаковым образом – методом платы за услугу или за день пребывания на койке.

Универсальный доступ к услугам здравоохранения в сочетании с независимостью и инициативой частных поставщиков не только способствует развитию конкуренции и повышению качества услуг, но и позволяет странам с бюджетной и страховой моделями добиваться сбалансированности расходов на здравоохранение и сокращать управленческие издержки. Однако в условиях преобладания какого-то одного канала финансирования нередко возникает проблема излишней бюрократизации, что в ряде стран (Канада, Великобритания) приводит к неоправданно большим очередям на получение медицинских услуг и тем самым стимулирует спрос на частное страхование.

Кардинально отличается модель США, которая мало подходит для европейских и других стран с глубокими традициями социального государства. В США при чрезвычайно высоких расходах отсутствует целостная система здравоохранения, а значительная часть населения не имеет гарантированной медицинской помощи. В то же время потребителям (но не всем) предоставляется большая свобода выбора, доступ к самым передовым технологиям и более высокое качество медицинской помощи.

Как видно из данного обзора, ни одна из рассмотренных моделей здравоохранения не может претендовать на универсальность. Хотя, как указывалось выше, большинство исследователей сходятся во мнении, что традиционная классификация систем здравоохранения сегодня теряет смысл, тем не менее изучение сильных и слабых сторон каждой из них представляет существенную ценность при реформировании и оптимизации существующих моделей. Особое значение

это имеет для Российской Федерации, находящейся в поиске оптимальной модели здравоохранения. Именно такой анализ позволяет сделать выводы, которые, как нам представляется, необходимо учитывать при проведении реформ здравоохранения в нашей стране.

Так, в соответствии с описанными подходами, при формировании системы одноканального финансирования важно четко определиться с источником наполнения средств в системе ОМС – через налоги, взносы работника и работодателя или из обоих источников. Другой вопрос – это участие частных и государственных, в том числе ведомственных, учреждений, в оказании медицинской помощи по программе госгарантий. При распределении финансовых ресурсов этой программы между учреждениями различных видов собственности нужно учитывать существующий конфликт интересов у государства, которое является «собственником» большинства лечебных учреждений и призвано контролировать их эффективность. Однако предоставление значительных объемов медицинской помощи частными и ведомственными учреждениями и «увод» ими денег грозит «обескровливанием» государственных ЛПУ, а это неизбежно повлечет за собой снижение их эффективности и качества оказания медицинской помощи.

Таким образом, с одной стороны, возникает необходимость в регулировании объемов участия медицинских организаций различной формы собственности в оказании медицинской помощи населению, а с другой приобретают особую актуальность разработка и внедрение в систему здравоохранения моделей государственно-частного партнерства. Как указывалось выше, сегодня ни одна развитая страна мира не может обеспечить всех необходимых средств для оказания медицинских услуг исключительно из бюджетных средств без применения механизмов соплатежей. Этот, безусловно, болезненный для нашей страны вопрос лежит в плоскости политических решений. Однако существующие экономические трудности и бюджетный дефицит системы здравоохранения неизбежно приведут к необходимости его решения. И чем раньше мы приступим к решению этого вопроса, тем быстрее сможем обеспечить создание более эффективной системы финансирования и организации российского здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Финансирование систем здравоохранения. Путь к всеобщему охвату населения медико-санитарной помощью. Всемирная организация здравоохранения, 2010 г., с. XI.
2. OECD StatExtracts. Complete database available via OECD's iLibrary. OECD, 2014. http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#
3. International Profiles of Health Care Systems, 2012. Australia, Canada, Denmark, England, France, Germany, Iceland, Italy, Japan, the Netherlands, New Zealand, Norway, Sweden, Switzerland, and the United States. Edited by S. Thomson, R. Osborn, D. Squires, M. Jun. The Commonwealth Fund, November 2012, p. 11–12.
4. <http://www.ispor.org/HTARoadMaps/FranceMD.asp>
5. <http://www.ispor.org/HTARoadMaps/UKDiagnostics.asp>
6. Реформы финансирования здравоохранения. Опыт стран с переходной экономикой. Под ред. J. Kutzin, C. Cashin, M. Jakob. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения, 2011, с. 15–16.
7. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Финансирование систем здравоохранения. Путь к всеобщему охвату населения медико-санитарной помощью. Всемирная организация здравоохранения, 2010 г., с. 7.
8. International Profiles of Health Care Systems, 2012. Australia, Canada, Denmark, England, France, Germany, Iceland, Italy, Japan, the Netherlands, New Zealand, Norway, Sweden, Switzerland, and the United States. Edited by S. Thomson, R. Osborn, D. Squires, M. Jun. The Commonwealth Fund, November 2012, p. 93.
9. <http://www.ispor.org/HTARoadMaps/GermanyMD.asp>
10. International Profiles of Health Care Systems, 2012. Australia, Canada, Denmark, England, France, Germany, Iceland, Italy, Japan, the Netherlands, New Zealand, Norway, Sweden, Switzerland, and the United States. Edited by: S. Thomson, R. Osborn, D. Squires, M. Jun. The Commonwealth Fund, November 2012, p. 6.

Сведения об авторах

Максимова Людмила Валериевна

ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института министерства финансов РФ, канд. экон. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института министерства финансов РФ, д-р мед. наук, профессор

Сура Мария Владимировна

ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС

Адрес для переписки:

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

About the authors

Maximova, Ludmila Valeryevna

Leading researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), senior researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD

Omelyanovsky Vitaly Vladimirovich

Director of the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, head of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Sura Maria Vladimirovna

Leading researcher at the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Tel: +7 (495) 921-1089
Email: maksimova@hta-rus.ru

INTERNATIONAL EXPERIENCE

An Analysis of the Health Care System of the Leading Countries

L.V. Maximova^{1,2}, V.V. Omelyanovsky^{1,2}, M.V. Sura¹

¹ The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

² Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of Russia, Moscow, Russia

This article describes three major health care models found in the leading countries and analyzes their respective strengths and drawbacks. In particular, we review the systems of national health insurance implemented in different countries, the principle and additional sources of funding for health care, including private health insurance, and consumer copayments for medical services and technologies. We demonstrate the impact of various forms of organizing health care and various ownership rights of health care providers on the quality of medical services and the effectiveness of allocating health care resources.

KEYWORDS: health care system, health care models, funding and organization of health care provision, private health care practitioners, state-owned and private hospitals, methods of paying for medical services, health care indicators, improving the effectiveness of health care spending.

Регистрация лекарственных препаратов в Европейском союзе

А.П. Мешковский

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

Рассмотрены подходы к регистрации лекарственных препаратов в Европейском союзе. Описаны участвующие в процессе регистрации учреждения союзного уровня, а также различные межгосударственные процедуры рассмотрения заявок: централизованная, децентрализованная и по взаимному признанию. Отмечены различия в требованиях к заявкам в зависимости от категорий препаратов. Представлен Общий технический документ ИСН как гармонизированный формат заявки на регистрацию. В заключение прокомментированы наиболее важные отличия принятого в ЕС порядка регистрации лекарственных средств от отечественной практики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: регистрация лекарственных препаратов, регистрационное удостоверение, заявка на регистрацию, формат заявки, досье, Общий технический документ.

ИСХОДНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ

В отечественном фармацевтическом секторе уже не первый год предпринимаются попытки улучшить принятый в 2010 г. закон «Об обращении лекарственных средств» [1]. В 2013 г. эти действия особенно активизировались: головное ведомство предлагало новые версии поправок в среднем через каждые два месяца. Однако добиться поддержки заинтересованных сторон и специалистов отрасли не удалось. При этом большая часть возражений прямо или косвенно касалась порядка оценки и регистрации препаратов.

Известно, что современная национальная практика регулирования лекарственного рынка основана на принципах и подходах, определяемых международной политикой в данной области. В российских отраслевых документах можно встретить упоминания о гармонизации с международными нормами и правилами. Однако на практике действующий закон и предлагаемые поправки к нему представляют собой комбинацию элементов, заимствованных из зарубежного опыта, и собственных предложений, не всегда имеющих аналоги в мировой практике. С учетом этого представляется своевременным обратиться к опыту Европейского союза, достигшего определенных успехов в сфере регулирования обращения лекарственных средств.

Если говорить о вопросах допуска новых препаратов в оборот, практический интерес представляют такие элементы как формат регистрационного досье и общая схема рассмотрения заявок, особенности составления и рассмотрения заявок для отдельных категорий препаратов, отчет об оценке препарата, а также роль инспекторов по надлежащей практике производства (good manufacturing practice, GMP). Другие механизмы этого сложного процесса, такие как многосторонние процедуры регистрации лекарственных средств, применимы лишь в рамках региональных межгосударственных организаций. Безуслов-

но, они могут учитываться при формировании порядка регулирования лекарственного рынка в пределах Таможенного союза и Единого экономического пространства.

ОБ ОПЫТЕ РАБОТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СЕКТОРА ЕС

В настоящее время в Европейский союз входят 28 стран, к которым примыкают 4 государства: Исландия, Лихтенштейн, Норвегия и Швейцария, имеющие соглашения с ЕС об экономическом сотрудничестве. Общая численность населения указанных стран – около 500 млн человек.

Правовые акты, нормативы и правила, регулирующие работу фармацевтического сектора Евросоюза, направлены на облегчение доступа потребителей к лекарственным средствам надлежащего качества, доказанной эффективности и гарантированной безопасности. Вместе с тем для достижения этой цели принимаются меры, не создающие излишних затруднений в сфере разработки, испытания, производства и реализации лекарственных средств.

Важнейшие элементы механизма регулирования лекарственного рынка в ЕС согласовываются в рамках Международной конференции по гармонизации (International Conference on Harmonization, ICH) с другими государствами, например, США, Японией, Канадой. Более того, опыт Сообщества в этой части оказывает влияние на фармацевтическую программу ВОЗ, а также на практику государств Восточного Средиземноморья, Латинской Америки, Юго-Восточной Азии и ближайших соседей России (Украина, Белоруссия, Казахстан). В данном направлении российское правительство уже ряд лет ведет переговоры с ЕС о гармонизации требований к нормативной базе по обращению лекарственных средств.

Многие российские специалисты знакомы с нормативными документами зарубежного фармацевтического

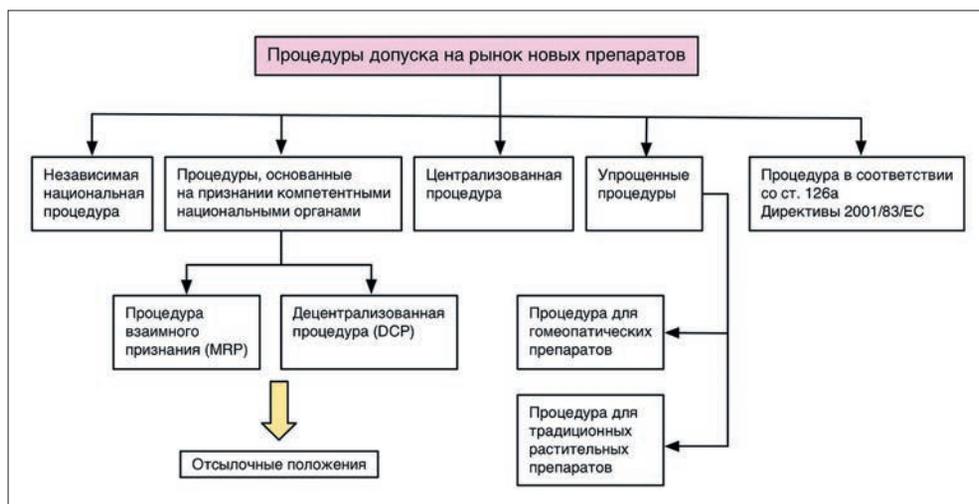


Рис. 1. Процедуры выпуска лекарственных средств на рынок.

го сектора, первоначально по публикациям украинских коллег [2, 3], затем и по другим источникам, включая Интернет [4, 5]. К сожалению, некоторые источники информации могут содержать неточные или ошибочные сведения. Так, в Интернете имелись сведения о том, что цель Европейского агентства лекарственных средств заключается в оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее. Очевидно, авторы этого утверждения рассматривают Агентство как региональный аналог отечественного Росздравнадзора.

На самом деле Агентство, в отличие от нашего Росздравнадзора, занято оценкой только новых препаратов. В этом плане, безусловно, учитываются требования Европейской Фармакопеи, однако это происходит лишь в части наличия ссылок на нее в регистрационных заявках, а не в плане надзора за рынком. Что касается самой функции последующего контроля качества лекарственных средств в ЕС, то она не централизована (не входит в компетенцию Агентства) и осуществляется уже на уровне отдельных стран Союза.

В других случаях опубликованная информация не содержит конкретных деталей и поэтому мало пригодна для практического использования [6]. Можно также отметить, что в истекшем году была начата реорганизация Европейского агентства лекарственных средств и пересмотр целого пакета методических указаний ЕС в отношении процедур выдачи регистрационных удостоверений лекарственных продуктов. В связи с этим имевшаяся ранее информация по данной проблеме быстро устаревает.

ПРАВОВАЯ ОСНОВА

Правовая основа регулирования лекарственного рынка была создана в 1965 г. в форме Директивы 65/65/ЕЕС Европейского экономического сообщества «О сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных пре-

паратов». В последующие годы она активно развивалась путем принятия десятков других директив, решений и постановлений руководящих органов Сообщества (в дальнейшем, Союза). В начале нового тысячелетия ранее существовавшие нормативные акты были пересмотрены и заменены единым кодексом [7], или сводом законов (Директива 2001/83/ЕС от 6 ноября 2001 г.).

С данного момента европейское законодательство в фармацевтическом секторе продолжало совершенствоваться быстрыми темпами. В этой связи следует упомянуть изменение формата заявки на регистрацию новых препаратов (2003 г.) и уточнение системы регистрации (2004 г.). Дальнейшие изменения законодательства касались биоаналогов и препаратов из растительного сырья (2005 г.), педиатрических препаратов (2007 г.), инновационных видов терапии (2007 г.), новых правил внесения изменений в регистрационные заявки (2010 г.), фармаконадзора и мер борьбы с распространением фальсифицированных препаратов (2011 г.).

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ ПРЕПАРАТОВ В ЕВРОСОЮЗЕ

В странах ЕС лекарственный препарат может поступить на рынок лишь при наличии либо регистрационного удостоверения (marketing authorization), выданного государством-членом Сообщества применительно к своей территории (национальное удостоверение), либо удостоверения межгосударственного уровня, выданного в соответствии с нормативно-правовыми актами Евросоюза. Система регистрации новых препаратов в Евросоюзе достаточно сложна. Она включает ряд процедур разного уровня (рис. 1), различные формы регистрационных заявок и особые положения.

В каждой стране ЕС имеется один или несколько национальных регуляторных органов, которые осуществляют регистрационные процедуры национального уровня, соответствующие практике других стран, таких как США, Канада, Австралия. Следует, однако, учиты-

вать, что с введением многосторонних процедур сфера применения национальных процедур резко сузилась. В настоящее время они рассматриваются либо как первый этап многосторонних процедур, либо используются лишь в отношении препаратов, которые не планируется реализовывать за пределами одной страны.

В многосторонних процедурах регистрации участвуют региональные структуры: Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА), научные комитеты и Европейская комиссия, которые тесно взаимодействуют с национальными регуляторными органами и с экспертным сообществом. Из других особенностей следует отметить связь с требованиями Европейской Фармакопеи (ЕФ)¹, специфические формы контроля качества АФИ (Сертификат ЕФ, мастер-файл активных фармацевтических ингредиентов – европейский вариант), а также правило «остановки часов» и включение в регистрационную заявку заключений экспертов по основным разделам досье.

Делегирование части полномочий стран союзным структурам может происходить не только в отношении формы допуска препаратов на рынок, но также и в случаях расхождения оценок стран касательно безопасности или эффективности уже разрешенных лекарственных средств. В соответствии с «отсылочными положениями» (referrals) Еврокомиссия или держатель регистрационного удостоверения при необходимости могут передать («отослать») спорный вопрос на рассмотрение Комитета по лекарственным препаратам.

НЕСКОЛЬКО СЛОВ О ТЕРМИНОЛОГИИ

В нормативно-правовых актах и методических документах ЕС по данной проблеме ключевым являются термины «medicinal product» и «marketing authorisation», которые переводятся в отечественных документах как «лекарственный препарат» и «регистрационное удостоверение», что отвечает российскому законодательству. Вместе с тем следует учитывать, что в документах ЕС термин «registration» означает упрощенный порядок допуска на рынок некоторых категорий препаратов (гомеопатических, традиционных средств растительного происхождения). Этот порядок применяется вместо стандартного порядка, соответствующего выдаче «marketing authorisation».

Из документов, содержащихся в регистрационном досье, особую важность имеют: краткая характеристика препарата (SmPC), тексты маркировки и аннотации, а также материалы из раздела «Качество» (см. ниже).

В документах фармацевтического сектора ЕС встречается термин «глобальное регистрационное удо-

стоверение». Он означает не регистрацию по всему миру, а объединение в один разрешительный документ первичного регистрационного удостоверения с последующими изменениями и дополнениями. Очень важно подчеркнуть, что внесение изменений и дополнений не продлевает срок действия первичного удостоверения.

Ниже вкратце рассматриваются лишь наиболее важные элементы опыта ЕС в сфере регистрации лекарственных препаратов.

РАБОЧИЕ СТРУКТУРЫ

Европейское агентство лекарственных средств

Агентство было сформировано в 1995 г. под названием Европейское агентство по оценке медикаментов. Новое название было присвоено в 2004 г. В штате агентства свыше 600 специалистов, являющихся сотрудниками международной гражданской службы. Эти специалисты работают на условиях полной занятости и выполняют функции внутренних экспертов.

Структура Агентства представлена на рис. 2. За последние 15 лет она значительно усложнилась. Если в конце 90-х годов прошлого столетия в составе Агентства имелось всего 4 отдела, в т.ч. два главных: по лекарственным средствам медицинского назначения и по ветеринарным препаратам [2], то в настоящее время число структурных подразделений превышает 20. При этом значительная часть из них занимается вопросами управления.

Несмотря на внешнее сходство с национальными структурами, такими как FDA в США или MHRA в Великобритании, Агентство является научным органом, а не регуляторным. При рассмотрении этой организации необходимо также учитывать ее виртуальный характер. Официальный адрес Агентства – Лондон, однако его деятельность опирается на 45 профильных национальных структур, расположенных во всех государствах ЕС, и на широкую сеть экспертов европейского уровня.

В составе Агентства имеется отдел инспектирования, осуществляющий общую координацию деятельности стран-членов Союза в сфере проверки соблюдения правил надлежащей производственной и клинической практики (GMP и GCP). Инспекторы отдела вместе со специалистами Рабочей группы по качеству (QWP) и во взаимодействии с национальными регуляторными органами готовят проекты гармонизированных нормативных и методических документов, касающихся функционирования инспекторов. Основной объем работ по инспектированию осуществляется на уровне отдельных государств.

Комитеты экспертов

Научные комитеты европейского уровня работают в тесном контакте с Агентством. Важнейшим из них является Комитет по лекарственным препаратам медицинского назначения (CHMP). В его состав, ут-

¹ Европейская Фармакопея выпускается не Евросоюзом, а в рамках другой региональной организации: Совета Европы. Профильные структуры двух европейских организаций тесно сотрудничают друг с другом.

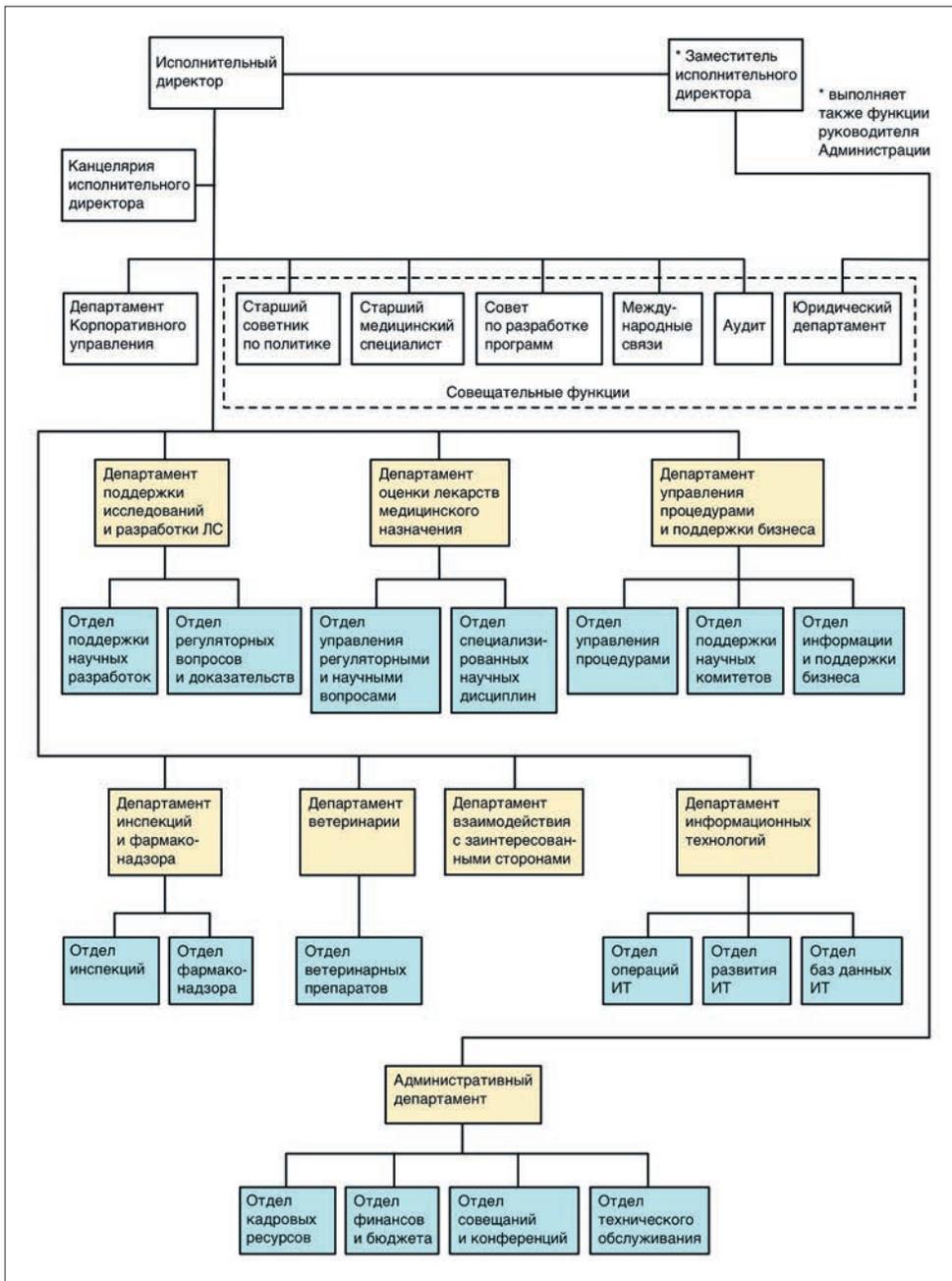


Рис. 2.
Организационная структура ЕМА (вступила в силу 16 сентября 2013 г.)

верждаемый Руководящим правлением ЕМА, входит по одному представителю от каждой из стран-членов Союза. Аналогичная структура создана для рассмотрения заявок на лекарственные средства для ветеринарии (CVMP). Фактически указанные комитеты принимают окончательное решение в части оценки регистрационных заявок.

Учитывая особенности регистрации препаратов определенных категорий, функционируют специализированные комитеты по орфанным препаратам (COMP), традиционным средствам растительного происхождения (HMCP), а также по препаратам для педиатрии (PDCO) и по инновационным методам терапии (CAT). На Комитет по оценке рисков в рамках фармаконадзора (PRAC) возложена функция coordi-

нации работ по контролю безопасности находящихся в обороте лекарственных средств.

Как на национальном, так и на союзном уровне комитеты экспертов являются независимыми структурами. Они формируются из специалистов высшей квалификации, предварительно завоевывавших авторитет своей научной или практической деятельностью. В отличие от сотрудников Агентства, работающих на постоянной основе, эксперты собираются лишь периодически для участия в заседаниях комитетов. Агентство и комитеты опираются в своей работе на широкую сеть европейских экспертов (в настоящее время свыше 4500 человек). Из них создаются рабочие или экспертные группы для рассмотрения вопросов, требующих специализированных знаний.

Роль Комиссии ЕС

Комиссия ЕС соответствует исполнительной ветви власти в национальных структурах и поэтому располагает административными полномочиями. В данной сфере Комиссия выполняет роль не профессиональной организации, а политической надстройки, обеспечивающей возможность каждой страны-члена Союза влиять на окончательные решения через систему апелляций.

ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ РЕГИСТРАЦИИ

Ниже описаны три многосторонние процедуры регистрации препаратов: централизованная, децентрализованная и процедура взаимного признания. Для всех процедур установлены четкие этапы рассмотрения заявок. Следует особо подчеркнуть, что в ЕС во всех процедурах, как национального, так и регионального уровня, этапы допуска препаратов на рынок и разрешения клинических исследований (КИ) разделены и осуществляются на основании различных директив и других нормативно-правовых актов. В поддержку заявки на разрешение КИ представляется досье на исследуемый препарат.

Особенностью национальных процедур является тесное взаимодействие административного состава регуляторных органов с внутренними экспертами и с научными комитетами в ходе всего процесса рассмотрения заявок. Ответственность за результаты допуска препаратов на рынок несут, в соответствии с локальным законодательством, либо руководители регуляторных структур, либо руководство ведомств охраны здоровья населения стран.

Централизованная процедура обязательна в отношении особо важных или инновационных препаратов. Она предназначена, в частности, для противоопухолевых, противовирусных, и противодиабетических средств, препаратов для лечения (профилактики) иммунных и нейродегенеративных расстройств. Препараты, содержащие новые АФИ, а также биотехнологические препараты, получаемые методами ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, гибридным методом и методом моноклональных антител, также должны регистрироваться по этой процедуре. По желанию заявителей ее можно использовать для регистрации других инновационных препаратов, например, имеющих существенные новые показания, или использующих новые системы доставки действующих веществ к рецепторам. На определенных условиях допускается ее использование и в отношении дженериков.

Централизованная процедура также обязательна для орфанных препаратов. Следует, однако, подчеркнуть, что препарат должен быть отнесен к категории орфанных на основании соответствующего ходатайства до подачи заявки на регистрацию [9].

В рамках централизованной процедуры заявитель направляет в Агентство уведомление о намерении подать регистрационную заявку примерно за 7 мес. до предполагаемого момента подачи. Это позволяет провести предварительные консультации в форме личных встреч со специалистами, которые затем будут рассматривать заявку. В результате сокращаются сроки регистрации. При этом рассматриваются такие вопросы, как выбор наименования препарата, отнесение его к той или иной категории, требующей особого порядка рассмотрения (дженерик, орфанное или гомеопатическое средство и т.п.). За это же время Агентство выбирает специалистов, которые будут координировать работу по рассмотрению заявки: докладчика и содокладчика (см. ниже).

На регистрацию в Европейское агентство лекарственных средств подается одна заявка в формате Общего технического документа ICH (OTД, см. ниже). Для ее рассмотрения формируется бригада специалистов, которая обеспечивает привлечение соответствующих экспертов и информирование национальных органов государств-членов Союза. Для координации такой работы Агентство назначает на роль кураторов двух членов Комитета по лекарственным препаратам (докладчик и содокладчик).

Общая схема рассмотрения заявки соответствует практике национальных регуляторных органов и рекомендациям ВОЗ. Она включает предварительную проверку заявки, составление проекта отчета об ее оценке штатными сотрудниками регистрационного органа, рассмотрение проекта независимым комитетом экспертов и учет замечаний заявителя.

Конкретные этапы процедуры применительно к препаратам медицинского назначения можно представить следующим образом:

- Предварительная проверка заявки на пригодность для рассмотрения (validation). Этот этап считается вспомогательным. Его продолжительность не учитывается при определении общего срока рассмотрения заявки.
- Рассмотрение заявки по существу внутренними экспертами Агентства и подготовка проекта отчета по оценке препарата (70-й день).
- Составление и направление заявителю перечня вопросов с целью уточнения и дополнения материалов заявки (120-й день, «остановка часов»).
- Получение ответов от заявителя («пуск часов»), доработка проекта отчета по оценке препарата и представление окончательного текста этого документа на рассмотрение Комитета по лекарственным препаратам (150-й день).
- Заслушивание устных разъяснений заявителя по вопросам, требующим уточнения, при наличии таковых (180-й день).
- Формирование заключения (по официальной терминологии «мнения») Комитета о принятии или отклонении заявки (210-й день).

- Представление заключения Комитета в Комиссию ЕС и получение окончательного решения Комиссии. Обычно на это уходит около 65 дней, включающих время на перевод важнейших документов на языки стран-членов ЕС, рассылку этих материалов в страны на согласование, получение и рассмотрение возражений в рамках специализированного Постоянного комитета.

Рассмотрение регистрационной заявки на всех этапах осуществляется во взаимодействии сотрудников Агентства с членами Комитета, а также с инспекторами по GMP (см. ниже). При необходимости поддерживаются контакты с национальными регуляторными органами.

Вся процедура, с учетом времени на подготовку ответов заявителя («остановка и пуск часов»), а также на рассмотрение апелляций отдельных государств на решение Комиссии в случае их подачи, может занять 300 и более календарных дней. Вместе с тем следует отметить, что установленные европейскими директивами сроки исполнения отдельных этапов регистрационных процедур являются максимальными. В реальной жизни они, как правило, короче.

В рамках централизованной процедуры при необходимости в интересах общественного здравоохранения может быть выдано «условное регистрационное удостоверение» до получения всех данных в отношении эффективности и безопасности препарата. Такой порядок предназначен для препаратов, применяемых в лечении/профилактике особо опасных и тяжелых заболеваний, либо используемых в чрезвычайных ситуациях, а также в отношении орфанных препаратов.

В этом случае заявитель обязуется продолжить изучение препарата и собрать полный пакет требуемых данных. Предполагается, что после этого условное регистрационное удостоверение будет заменено на стандартное. Такой подход позволяет сократить сроки изучения препарата и ускорить его поступление к больным. По этой причине его можно рассматривать как ускоренную процедуру допуска препарата на рынок.

В случае положительного решения Комиссия выдает одно регистрационное удостоверение, действительное на территории всех государств-членов Союза и четырех государств, связанных с ним экономическими соглашениями. Несмотря на то, что окончательное решение выносится Комиссией ЕС, ответственность за результаты процедуры рассмотрения заявок возложена на Комитет по лекарственным препаратам.

Срок действия удостоверения – 5 лет при условии его поступления в продажу в течение трех лет после даты выдачи разрешения. По истечении 5-летнего периода разрешение подлежит пересмотру; в случае продления оно приобретает бессрочный характер.

Одновременно утверждается единый текст краткой характеристики препарата в переводе на 22 языка.

Этот документ отражает показания, противопоказания, возможные побочные действия, меры предосторожности и т.п. и служит основой для всех информационных и рекламных материалов о его лечебных (профилактических) свойствах. Утверждается также общая маркировка, включающая, как правило, единое торговое наименование. Зарегистрированный подобным образом препарат получает 10-летнюю защиту прав интеллектуальной собственности.

В случае использования централизованной процедуры все полномочия государств-членов Союза делегируются наднациональным органам, и порядок регистрации напоминает таковой в одной стране. При возникновении разногласий между странами Агентство при поддержке Комитета по лекарственным препаратам выступает в роли арбитра.

Важнейшим преимуществом данной процедуры является возможность одновременного вывода препарата на рынки всех стран Сообщества. К ее недостаткам относят высокий регистрационный взнос, измеряемый сотнями тысяч евро. Отмечают также отсутствие возможности для заявителя выбирать координаторов регуляторного процесса: докладчика и содокладчика. Такую возможность предоставляют процедуры, основанные на взаимном признании (см. ниже).

Процедуры, основанные на взаимном признании

Как отмечено выше, централизованная процедура не предназначена для рассмотрения заявок на все виды препаратов. К тому же далеко не всегда заявитель намерен одновременно начать реализацию своего препарата во всех странах ЕС. С учетом этого существуют две другие процедуры, позволяющие вывести препарат одновременно на рынки нескольких стран. Они во многом схожи. Так, эти процедуры не предназначены для инновационных, а также для орфанных препаратов; могут быть инициированы как регуляторным органом одной из стран, так и самим заявителем. Обе процедуры можно использовать повторно для расширения круга стран, зарегистрировавших препарат. Основная разница касается наличия или отсутствия регистрационного удостоверения хотя бы в одной стране ЕС на момент подачи заявки.

Заявитель должен представить идентичную заявку, основанную на стандартизованном формате досье (ОТД), во все страны, в которых он хотел бы реализовать свой препарат («заинтересованные страны»). Последние, по получении заявки, знакомятся с ней и оценивают ее приемлемость (validation).

В рамках *децентрализованной процедуры* [10] рассылается заявка на новый препарат, не имеющий регистрации ни в одной из стран Сообщества. После предварительной оценки заявки начинается первый этап ее детального рассмотрения, максимальный общий срок которого – 120 дней. По ходатайству заяви-

теля регуляторный орган одной из заинтересованных стран («референтная страна») принимает на себя роль ведущего. Он рассматривает заявку, в срок до 70 дней составляет предварительную версию отчета об оценке и рассылает его заинтересованным странам на отзыв (в копии заявителю).

Заинтересованные страны представляют свои замечания референтной стране в согласованные с ней сроки. Полученные замечания доводятся до сведения заявителя, которому предоставляется возможность подготовить ответ на них. На этом этапе процедуры «часы останавливаются». Иначе говоря, время, затраченное заявителем на формулирование своей позиции по замечаниям стран, не включается в общий контрольный срок для данного этапа. Однако этот срок, как правило, не должен превышать три месяца.

По получении ответа заявителя «часы пускают вновь». С учетом позиции заявителя референтная страна составляет проекты отчета об оценке досье, краткой характеристики препарата и текста маркировки. Указанные документы рассылаются заинтересованным странам, как указано выше, в срок до 120 дней с начала первого этапа оценки и без учета периода времени, на который останавливались часы. С этого момента начинается второй этап оценки продолжительностью не более 90 дней. Заинтересованные страны рассматривают документы и, в отсутствие возражений, подтверждают свое согласие с ними. После этого в срок до 30 дней референтная страна и все заинтересованные страны выдают национальное регистрационное удостоверение.

Процедура взаимного признания [11] применяется в тех случаях, когда препарат уже зарегистрирован хотя бы в одной из стран ЕС. Эта страна выступает в роли «референтной». В этом случае в срок до 90 дней с момента завершения предварительной оценки референтная страна готовит или обновляет уже имеющийся отчет по заявке и направляет его заинтересованным странам с ходатайством о признании первоначальной положительной оценки. Заинтересованные страны в срок до 90 дней рассматривают отчет. В отсутствие возражений эти страны, как и в предыдущем случае, выдают национальное регистрационное удостоверение.

В ходе использования двух последних процедур между странами могут возникать разногласия. Для их рассмотрения создана Координационная группа (CMDh), включающая по одному представителю от каждой страны ЕС. В ее работе могут участвовать эксперты, приглашенные представителями стран, а также представители Еврокомиссии и Агентства в качестве наблюдателей.

ОСОБЫЕ КАТЕГОРИИ ПРЕПАРАТОВ

Для регистрации *воспроизведенных препаратов* (дженериков) не требуется представления результатов

собственных доклинических и клинических исследований (модули 4 и 5 ОТД). Вместо этого представляются ссылки на публикации, касающиеся изучения референтного, как правило, оригинального препарата, а также данные, подтверждающие биоэквивалентность заявляемого препарата референтному. Для подготовки материалов по качеству (Модуль 3 и Общий обзор по качеству Модуля 2) используются результаты собственных НИОКР.

В ряде случаев препарат не полностью отвечает понятию дженерика в части дозировки, фармацевтической формы, пути введения или его терапевтическая эквивалентность референтному препарату не может быть подтверждена исследованиями биодоступности. Для регистрации таких препаратов могут потребоваться результаты некоторых собственных доклинических и/или клинических исследований. Регистрационные заявки, содержащие экспериментальные данные вместе с библиографическими, именуются *смешанными*.

Если *биологический лекарственный препарат*, подобный референтному препарату, не отвечает определению дженерика, например, в связи с различиями в исходных материалах, в технологическом процессе, необходимо представление результатов доклинических исследований и клинических испытаний в объеме, установленном для этой категории препаратов. При этом не требуется представления публикаций, касающихся изучения референтного препарата.

В отношении *традиционных препаратов растительного происхождения* применяется упрощенная процедура регистрации, в рамках которой не требуется представление материалов, подтверждающих эффективность и безопасность. Такой препарат должен находиться в обращении в течение, как минимум, 30 лет, в т.ч. 15 лет в странах Сообщества. Аналогичный подход используется для *гомеопатических средств*. В обоих случаях, однако, существуют ограничения в использовании упрощенной процедуры регистрации.

Не требуется представления доклинических и клинических исследований в отношении препаратов, содержащих АФИ, *широко использовавшиеся* в странах Сообщества в течение, как минимум, 10 лет, признанные эффективными и достаточно безопасными. В этих случаях достаточно представления ссылок на научные публикации.

Держатель регистрационного удостоверения может разрешить использование содержащихся в досье данных при последующей оценке заявки на другой препарат аналогичного качественного и количественного состава в идентичной лекарственной форме. Эта форма заявки (*по согласию*) используется в отношении препаратов, предназначенных для про-

изводства другим юридическим лицом по лицензии держателя регистрационного удостоверения.

Препараты, разработанные специально для лечения детей, допускаются на рынок на основании особой процедуры. Заявка в этом случае должна соответствовать заранее согласованному с ЕМА плану педиатрических исследований (PIP). Полученное разрешение (PUMA) дает заявителю определенные льготы в форме удлиненного периода защиты данных или защиты фармацевтического рынка.

В целях повышения доступности лекарственных средств в малых странах *статьей 126а Директивы 2001/83/ЕС* предусмотрена возможность допуска на рынок препаратов в интересах общественного здравоохранения без регистрации при условии наличия регистрационного удостоверения этого препарата в другой стране Союза.

ВИДЫ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ЗАЯВОК

В зависимости от категорий препаратов используются различные виды заявок на регистрацию. Различают следующие виды:

- Полная (для оригинальных препаратов).
- Для воспроизведенных препаратов.
- Смешанная.
- Для биоподобных препаратов.
- Для препаратов, хорошо изученных на практике.
- Для комбинаций фиксированного состава.
- Для аналогов по согласованию с держателем регистрационного удостоверения на оригинальный препарат.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗАЯВИТЕЛЯ

Заявитель несет юридическую ответственность за поступающий в оборот препарат и потому должен быть зарегистрирован в одной из стран Сообщества. Тот факт, что государственный или наднациональный орган разрешил допуск, не снимает полностью эту ответственность с заявителя. Последний делит ответственность с производителем, если производитель – другое юридическое лицо.

ТРЕБОВАНИЯ К ЗАЯВИТЕЛЯМ И РЕГИСТРАЦИОННЫМ ЗАЯВКАМ

Заявитель должен иметь лицензию на производство лекарственных средств. Заявка должна сопровождаться документами, подтверждающими качество, безопасность и эффективность препарата. Совокупность этих документов обозначается как «досье к заявке», «техническое досье» или просто «досье».

Введение многосторонних процедур регистрации оказалось возможным в значительной степени благодаря принятию единого для всех стран-членов Сообщества формата регистрационных досье. Первый вариант согласованных требований к заявкам

на регистрацию был включен в Директиву 65/65/ЕЕС. Затем требования неоднократно уточнялись. Начиная с 2003 г. в ЕС досье необходимо представлять в формате Общего технического документа ICH (ОТД)² [12]. Формат ОТД (рис. 3) применим к любым видам заявок на получение регистрационного удостоверения (полным, сокращенным и т.п.), вне зависимости от процедуры рассмотрения (национальной, взаимного признания, децентрализованной или Союзной).

При подготовке регистрационных материалов необходимо учитывать методические руководства, утвержденные научными комитетами и опубликованные в сборнике правил, регулирующих обращение лекарственных средств в Сообществе.

Досье, составленное в соответствии с ОТД, четко структурировано. Его разделы и подразделы имеют единую цифробуквенную систему обозначения до 5-го уровня. Это облегчает поиск и обсуждение конкретных данных как внутри предприятия, так и между заявителями и регуляторами.

Общий технический документ (ICH M4)

Общий технический документ (см. рис. 3) состоит из 5 разделов-модулей:

- Модуль 1 – региональная административная информация о препарате и его производителе.
- Модуль 2 – Резюме и обзоры по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям.
- Модуль 3 – Качество.
- Модуль 4 – Отчеты о доклинических исследованиях.
- Модуль 5 – Отчеты о клинических исследованиях.

Следует уточнить, что резюме суммирует содержание соответствующего раздела досье от имени заявителя, тогда как обзор содержит интерпретацию представленных данных, при необходимости в сопоставлении с данными других разделов, от имени независимого эксперта. Эксперт также представляет информацию о характере и уровне своей квалификации и о взаимоотношениях с заявителем, что важно для определения риска конфликта интересов. Эта информация включается в Модуль 1 ОТД.

Первоначально под независимым экспертом понимали внешнего эксперта, не состоящего в штате фирмы-заявителя. Однако эта трактовка не была поддержана партнерами Евросоюза по ICH – США и Японией. В результате в настоящее время независимым экспертом может быть сотрудник фирмы, не принимавший участия в составлении досье.

² ОТД используется не только в странах-участницах ICH, но и в ряде других государств. ВОЗ рекомендует его применение в отношении препаратов, предназначенных для международных программ здравоохранения, и в других случаях выхода препарата в продажу в различных регионах мира.

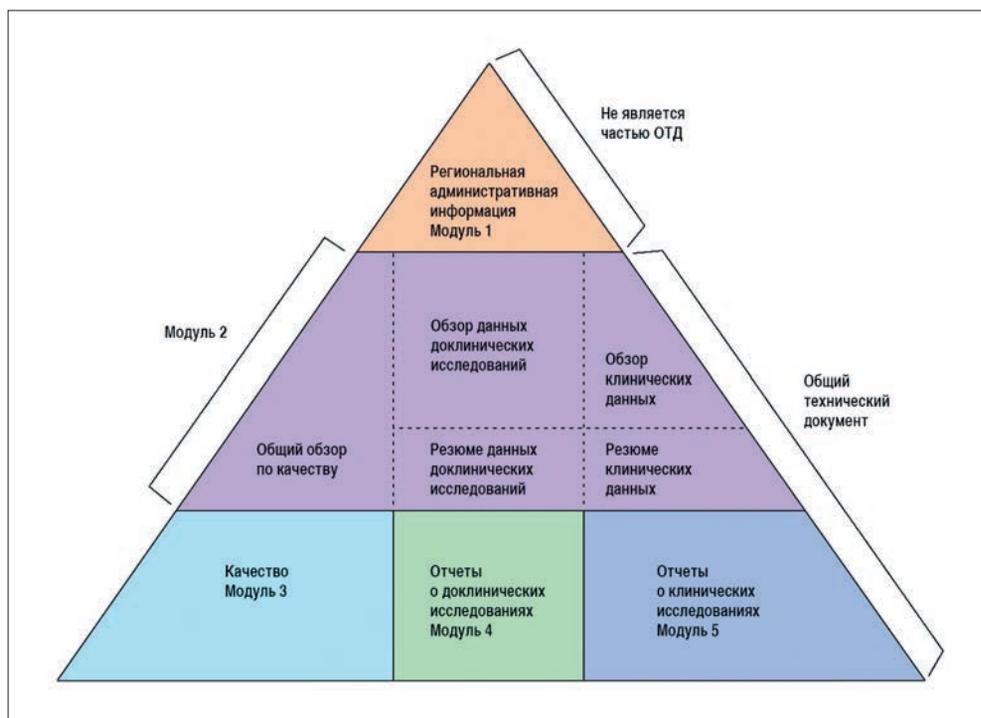


Рис. 3. Общий технический документ ICH.

Все упомянутые в регистрационном досье субстанции, препараты и лекарственные формы, на которые имеются статьи Европейской Фармакопеи, должны отвечать требованиям этой фармакопеи. В отношении других субстанций страны могут предусматривать требования, отраженные в национальных фармакопеях.

Необходимо отметить существенные различия в характере и использовании материалов, содержащихся в разных частях заявки. Содержание Модуля 1 не полностью гармонизировано между Евросоюзом, США и Японией, в связи с чем содержащаяся в нем информация может рассматриваться, как не входящая в ОТД. В Модуле 2 подраздел «Общий обзор по качеству» содержит как обобщенные данные Модуля 3, так и оценку соответствия этих данных официальным требованиям. В отличие от этого в отношении разделов «Безопасность» и «Эффективность» имеется по два документа: резюме и обзор.

Модуль 3 занимает особое место в пакете регистрационных документов. После регистрации препарата все материалы раздела «Качество» считаются утвержденными и не подлежат изменению без согласования с регистрационным органом. Эти материалы являются руководством к действию для производителей и основанием для контроля со стороны регуляторных органов. Они, следовательно, используются на основном этапе жизненного цикла продукта: серийное производство и реализация. В отличие от этого материалы Модулей 4 и 5 используются только на этапе оценки досье. После регистрации эти материалы сохраняют лишь архивную ценность.

Немаловажное различие между модулями состоит и в том, что Модули 1 и 3 вместе с «Общим обзором

по качеству» Модуля 2, должны включаться в заявки на регистрацию любых категорий препаратов, тогда как Модули 4 и 5 с соответствующими разделами Модуля 2 представляются лишь в отношении инновационных продуктов. Эти материалы не требуются при регистрации дженериков, ряда растительных препаратов и гомеопатических средств.

На основании изложенного можно сделать вывод о том, что материалы Модуля 3 являются важнейшим разделом пакета регистрационных документов.

СВЯЗЬ МЕЖДУ РЕГИСТРАЦИЕЙ И ПРАВИЛАМИ GMP

Представляется, что многие работники отечественной фармацевтической отрасли недооценивают элементы зарубежного опыта, касающиеся связи между процедурой регистрации препаратов и правилами GMP. Эта проблема заслуживает отдельного рассмотрения. В рамках настоящей статьи можно отметить лишь основные моменты.

В практике стран с развитой отраслевой регуляторной системой, в число которых входят государства-члены ЕС, инспекторы по GMP активно участвуют в рассмотрении разделов «Качество» регистрационных досье. В структуре ОТД ICH это «Общий обзор по качеству» Модуля 2 и весь Модуль 3. С учетом этого на национальном уровне инспекторат по GMP в подавляющем большинстве случаев входит вместе с регистрационным органом в состав единого регуляторного агентства. В случаях разобщения этих функций неизбежно возникают сложности в части доступа инспекторов к регистрационным досье.

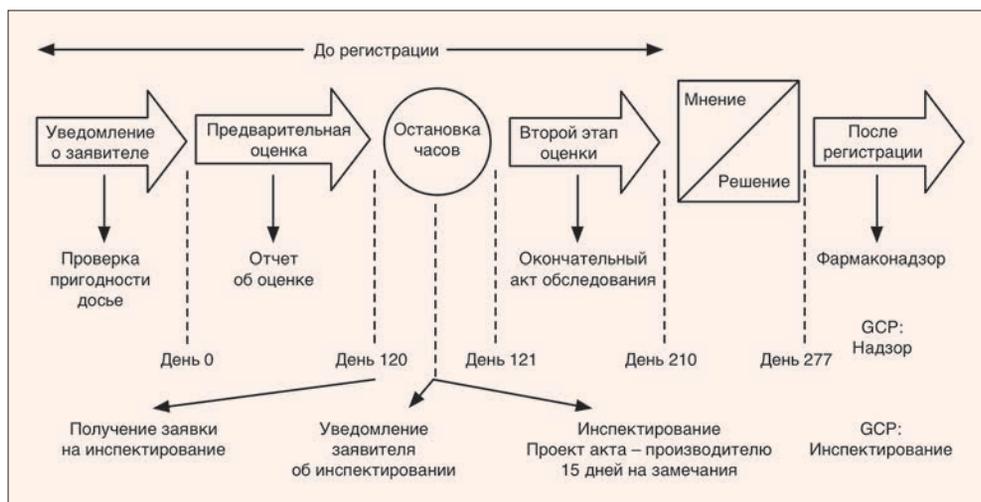


Рис. 4. Инспектирование – часть процедуры регистрации.

В рамках централизованной процедуры инспекторы привлекаются на всех ее этапах. В ходе консультации с представителями фирмы до подачи заявки инспекторы дают рекомендации в части регуляторных и технических аспектов соблюдения правил GMP. На этапах предварительной проверки заявки и составления отчета они участвуют в оценке представленных материалов и решают вопрос о необходимости пред-регистрационного обследования. Мнение инспекторов учитывается при обсуждении проекта отчета и в ходе выработки отзыва Комитета по регистрационной заявке.

Сотрудники ЕМА выделяют 3 фазы в процессе рассмотрения заявки по показателю «качество готового препарата»:

1. Оценка досье.
2. Формирование на этой основе прогноза о возможности заявителя обеспечить последовательный выпуск серий препарата надлежащего качества.
3. На основе результатов обследования по GMP подтверждение обоснованности прогноза.

С учетом этого широко распространена практика предрегистрационных обследований производственных площадок, на которых планируется начать производство нового препарата в случае его регистрации. Поскольку в странах ЕС налажен достаточно эффективный контроль за соблюдением производителями правил GMP, нет необходимости инспектировать заявителей в связи с каждой заявкой. Как показано на рис. 4, вопрос о проведении обследования будущего производителя решается в ходе рассмотрения регистрационной заявки.

О ВЫВОДАХ

Представляется важным отметить, что в большинстве случаев заявитель может обойти свой национальный регуляторный орган, подав заявку либо в Европейское агентство, либо в соответствующий орган другой страны-члена ЕС. Из этого следует, что все агентства, включая европейское, находятся в состоянии конкуренции

между собой. Учитывая высокий уровень регистрационных взносов, каждое из них стремится получить как можно больше заявок. В этих целях все они вынуждены максимально сокращать сроки рассмотрения заявок при гарантировании высокого качества оценки материалов досье. Стоимость услуги также должна определяться с учетом условий, предлагаемых конкурентами. Практика показала, что контроль долларом (в данном случае – евро) является весьма эффективной формой обеспечения качества работы. В этих условиях ни одно агентство не может позволить себе затягивание сроков рассмотрения заявок, принятие необоснованных решений или завышение уровня регистрационных взносов.

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ

При сопоставлении европейского опыта с отечественными нормативными документами следует отметить отсутствие в последних возможности определить ответственность участников регистрационной процедуры. В странах ЕС заявитель формирует досье и потому несет ответственность за его полноту и пригодность к рассмотрению. Общую ответственность за допуск препарата на рынок по централизованной процедуре несет Комитет по лекарственным препаратам. В случаях использования других процедур ответственность остается за национальными правительствами.

В России заявитель не формирует досье. Он представляет разрозненные документы, из которых досье «формируется» в соответствии с действующим законодательством (Закон №61-ФЗ, ст. 18, п. 3), очевидно, само по себе. Допуск на рынок включает две процедуры: регистрацию (осуществляет Минздрав) и экспертизу (осуществляет экспертное учреждение). При этом Минздрав не отвечает за регистрацию, поскольку последняя осуществляется «по результатам экспертизы» (Закон № 61-ФЗ, ст. 13, п. 3)

По логике вещей экспертное учреждение не может нести юридической ответственности за свои доку-

менты, поскольку не является властным органом и не обладает «административным ресурсом». В этой связи положения Закона № 61-ФЗ (ст. 14, п. 16, п. 10) об ответственности экспертов вызывают вопросы. Очевидно, эти вопросы должны в будущем прояснить юристы.

Отметим попутно еще одну любопытную деталь отечественного порядка допуска препаратов на рынок. Какой из двух официально признанных процедур является предварительный этап проверки досье на полноту и достоверность? Он не может быть частью регистрации, поскольку последняя осуществляется «по результатам экспертизы», которая на этом этапе еще не выполнялась. Но он не может также быть и частью экспертизы, т.к. экспертиза выполняется экспертным учреждением, а предварительная проверка досье – Минздравом. Дополнительная проблема возникает в связи с отсутствием критериев оценки «достоверности» материалов досье.

С учетом отмеченных моментов можно говорить о недостаточной проработке существующего в России порядка допуска препаратов на рынок по сравнению с ЕС. Однако есть надежда, что данный порядок будет пересмотрен и скорректирован, поскольку в этом заинтересованы все – заявители, регуляторы и потребители лекарственных средств. Наша практика регистрации лекарственных препаратов неизбежно станет гармонизированной с международной практикой в соответствии с требованием времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [Принят Гос. Думой 26 марта 2010 г. с изменениями и дополнениями по состоянию на 6 декабря 2011 г.] // Российская газета – Федеральный выпуск № 5157. 12.04.2010.
2. Усенко В.А., Спасокукоцкий А.Л. Лицензирование в Европейском союзе: фармацевтический сектор. Киев, Морион, 1998.
3. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС. Киев, Морион, 2002.
4. Applying for EU marketing authorization. For medicinal products for human use. 22/05/2013. European Medicines Agency. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104233.pdf
5. Береговых В.В. с соавторами. Системный подход к регистрации лекарственных средств в России и за рубежом. М., 2013.
6. Губер Л. Анализ элементарных примесей в сертифицированных фармацевтических лабораториях. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; № 4: 179–180.
7. Consolidated Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use as amended by Directive 2002/98/EC, Directive 2004/24/EC, Directive 2004/27/EC, Regulation 1901/2006, Directive 2008/29/EC. // EUR-Lex [официальный сайт] URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=CONCLEG:2001L0083:2012116:EN-PDF>.
8. Referral procedures. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0
9. Orphan medicinal products designation. European Medicines Agency. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf
10. Decentralized Procedure. EUROPEAN COMMISSION. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf.
11. Mutual Recognition Procedure. EUROPEAN COMMISSION. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf.
12. M4: The Common Technical Document. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. URL: <http://www.ich.org/products/ctd.html>

Сведения об авторе:

Мешковский Андрей Петрович

доцент кафедры промышленной фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес для переписки:

117418, Москва, Нахимовский пр., д. 45

Телефон: +7 (916) 312-9747

E-mail: meshkovskij@mail.ru

About the author:

Meshkovsky, Andrey Petrovich

Associate professor at the Department of Industrial Pharmaceutics of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Correspondence address:

45 Nahimovsky Pr., Moscow 117418

Tel: +7 (916) 312-9747

Email: meshkovskij@mail.ru

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Marketing Authorization of Medicinal Products in the European Union

A.P. Meshkovski

The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

General approaches to marketing authorization of medicinal products in the EU are reviewed. European institutions involved in the process are listed. Procedures such as Centralized, Decentralized and Mutual Recognition are described in some details. ICH Common Technical Document is presented as a harmonized application format. Application requirements for different product categories are discussed. Finally major differences in approaches to medicines registration between EU and Russian Federation are pointed out.

KEYWORDS: marketing authorization of medicinal products, application for MA and requirements for, application format, Common Technical Document.

Финансирование инновационных технологий в здравоохранении на основе соглашений о разделении рисков

Д.В. Федяев^{1,2}, Л.В. Максимова^{1,2}, В.В. Омеляновский^{1,2}

¹ Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

² Центр финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, Москва, Россия

Статья посвящена вопросам финансирования инновационных медицинских технологий для лечения дорогостоящих и редких заболеваний с использованием соглашений о разделении рисков. Рассмотрены концептуальные аспекты таких соглашений и их классификация, проанализированы различия между моделями соглашений, основанными на достижении финансовых показателей и клинического результата. Показано, как разные типы соглашений позволяют по-разному подойти к проблеме сдерживания расходов на дорогостоящую терапию. В статье на конкретных примерах проанализирована практика применения соглашений о разделении рисков в развитых странах, преимущества и недостатки подобных соглашений, а также трудности их внедрения в Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: разделение рисков, оплата за результат, соглашение о разделении рисков, инновационные лекарственные препараты, система возмещения, схемы, обеспечивающие доступ для пациента.

ВВЕДЕНИЕ

С развитием медицины, фармакологии и новейших методов диагностики стоимость заболеваний непрерывно растет. Инновационные методы лечения онкологических и редких (орфанных) заболеваний часто становятся недоступны для пациента в связи с дороговизной этих методов и неготовностью заказчика (государства или страховой компании) платить за новую технологию.

Задачей любой системы здравоохранения является обеспечение равного доступа граждан к наиболее эффективному лечению при сохранении финансовой стабильности самой системы. Этого можно добиться при условии, что государство и страховые организации финансируют только те технологии, которые прошли «фильтр» оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ) и подкреплены убедительными доказательствами клинической эффективности и экономической целесообразности.

Однако при решении вопроса о возмещении затрат на дорогостоящую терапию из средств бюджетной и страховой систем плательщики вынуждены искать дополнительные механизмы сдерживания расходов. В свою очередь индустрия заявляет, что она готова взять на себя риски, связанные с использованием выводимых ею на рынок новых препаратов, и компенсировать расходы на неэффективное лечение. В результате в последние годы значительное распространение получили специальные соглашения между плательщиками и индустрией о разделении рисков (risk sharing agreements, RSA). Они обеспечивают наиболее

быстрый доступ пациентов к инновационным препаратам, позволяя добиваться того, чтобы такие препараты поступали на рынок по приемлемым ценам.

Международный опыт применения схем по разделению рисков свидетельствует, что они являются эффективным инструментом расширения доступа пациентов к инновационным медицинским технологиям и снижают неоправданную нагрузку на бюджет плательщика. Однако эксперты указывают на то, что в ряде случаев такие соглашения могут оказаться недостаточно прозрачными, а связанные с ними дополнительные административно-управленческие расходы – избыточными. В связи с этим внедрению соглашений в практику российского здравоохранения должны предшествовать их тщательная проработка и адаптация, а также анализ дополнительных издержек.

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СХЕМ РАЗДЕЛЕНИЯ РИСКОВ

Концепция разделения рисков является инновационным подходом к организации лекарственного обеспечения пациентов с различными дорогостоящими заболеваниями. Она предполагает компенсацию затрат производителя в случаях достижения ожидаемых исходов в определенной популяции больных и за определенный промежуток времени. Суть данной концепции – обеспечение условий, при которых оплата лечения заказчиком (государством, медицинской или страховой организацией) производится для тех пациентов, лечение которых оказалось эффективным. В отсутствие у пациентов положительного ответа на

лечение оплата не производится либо производится в меньшем объеме.

Критерии положительного решения по закупке и использованию препарата различаются в зависимости от лица, принимающего решение. Задача производителя – убедить плательщика в полезности новой технологии. Для этого производитель обязан предоставить данные по обширному кругу вопросов, включая:

- ожидаемый клинический эффект и суммарную стоимость лечения;
- результаты прямых или непрямых сравнительных исследований для принятия решения относительно возмещения стоимости лекарственного препарата (ЛП);
- заключение независимых экспертов;
- клинические и экономические доказательства целесообразности финансирования новой технологии;
- примерное количество пациентов с конкретным заболеванием из конкретного сегмента, у которых можно ожидать наибольший клинический эффект от данной терапии [1].

Однако для инновационных препаратов такая информация, как правило, отсутствует, а при подготовке доказательств производителю приходится решать следующие проблемы:

- ограниченность данных о пользе (эффективности) новой технологии с точки зрения клинических исходов у различных пациентов;
- несовпадение планируемой и реальной эффективности, т.е. последняя оказывается заведомо ниже первой;
- отсутствие определения приоритетных сегментов (они могут быть определены только при достаточно широком использовании препарата);
- отсутствие сравнительных данных.

Применение соглашений о разделении рисков позволяет снизить риски плательщика, а также возможные негативные юридические и экономические последствия в случае неудачного лечения. При положительном результате лечения такие соглашения позволяют снизить стоимость лечения, получить реальные данные об эффективности препарата и повысить качество медицинской помощи.

В настоящее время в мире наблюдается рост числа соглашений о разделении рисков. Во многих странах они приобрели широкое распространение, что объясняется растущей стоимостью новых ЛП и желанием плательщиков не только повысить уверенность в пользе от внедрения новых технологий, но и добиться более благоприятного соотношения их цены и качества [2].

При запуске нового продукта всегда существует неопределенность относительно достижения планируемых показателей его клинической и экономической эффективности в реальной практике. В условиях

неопределенности клинического результата финансовый риск для плательщика увеличивается с ростом стоимости новой медицинской технологии. В случае отказа плательщика применять новую технологию производители сталкиваются с риском снижения доходности производства.

Разделение рисков предоставляет механизмы, уменьшающие неуверенность плательщика за счет заключения ценовых соглашений, проведения дополнительных исследований и установления четких правил компенсации за применение технологии по принципу «плачу за результат» (P4P, pay for performance).

КЛАССИФИКАЦИЯ МОДЕЛЕЙ СОГЛАШЕНИЙ О РАЗДЕЛЕНИИ РИСКОВ

Зарубежные авторы применяют различные термины для обозначения моделей соглашений о разделении рисков [1, 2]. Ниже приведен далеко неполный их перечень:

- risk-sharing agreements – соглашения о разделении рисков;
- performance-based schemes – схемы, основанные на достижении результата лечения;
- patient access schemes – схемы, обеспечивающие доступ для пациента;
- finance-based schemes – схемы, основанные на достижении финансовых показателей;
- performance-based agreements – соглашения, основанные на достижении результата лечения;
- sharing of patient-specific data – схемы, учитывающие особенности пациента;
- performance-linked reimbursement – схемы возмещения в зависимости от результата лечения;
- conditional reimbursement или conditional coverage – схемы возмещения или покрытия на определенных условиях;
- value-based pricing – соглашения об установлении цены, основанные на экономической эффективности;
- performance-based risk-sharing arrangements – соглашения о разделении рисков, основанные на достижении эффекта лечения;
- cost-based pricing – соглашения об установлении цены на основе затрат;
- health outcomes-based schemes – схемы, основанные на показателях здоровья.

Такое разнообразие терминов обусловлено и отсутствием единого глоссария, и национальными особенностями как систем здравоохранения, так и гражданского и финансового права в различных странах.

Большинство сделок по разделению рисков не имеют ничего общего со словом «риск» в общепринятом понимании, хотя именно термин «соглашения о разделении рисков» является наиболее часто упо-

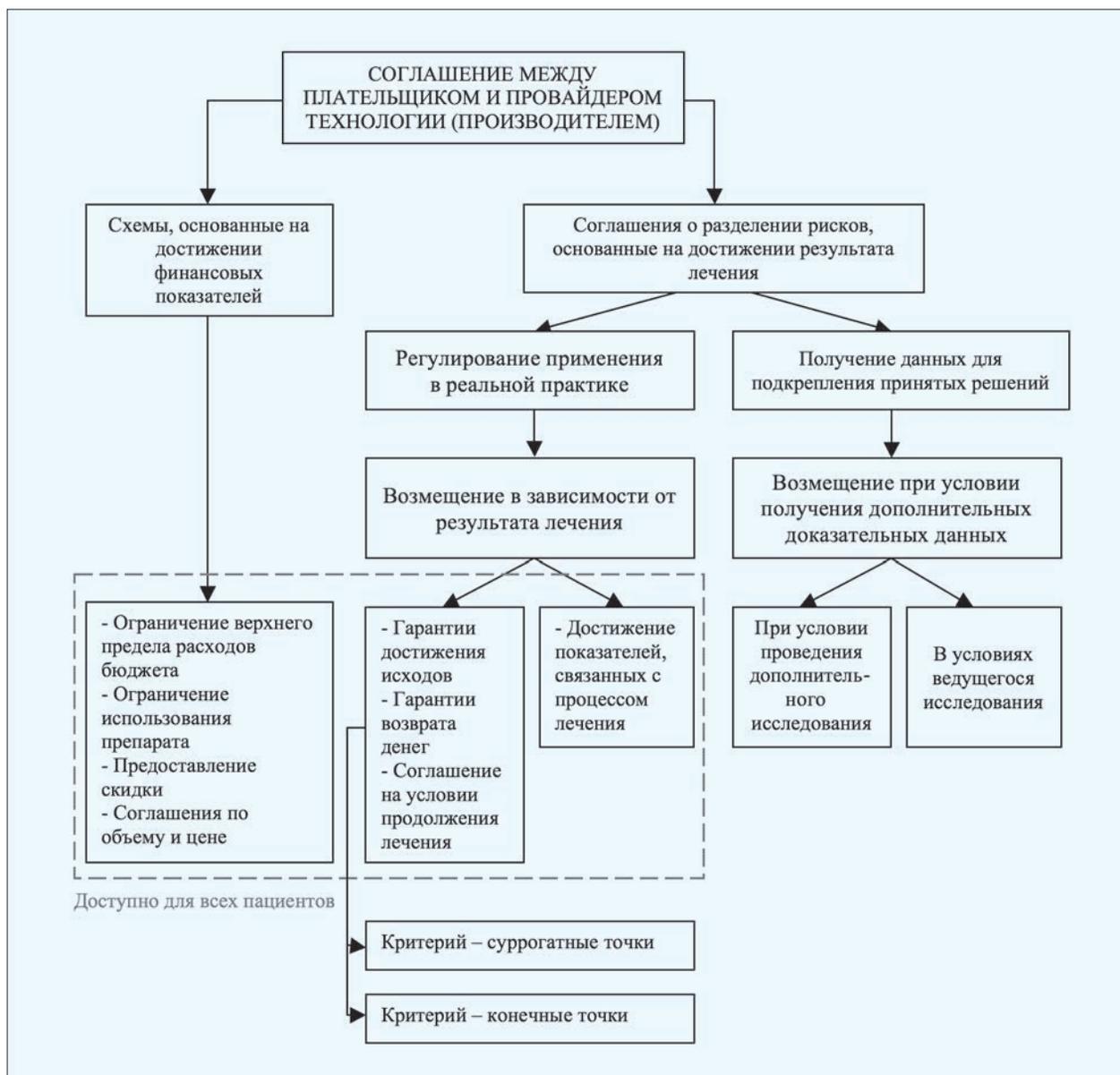


Рис. 1. Особенности соглашений о разделении рисков на основе достижения финансовых показателей и клинического результата, согласно исследованию ISPOR.

требляемым среди всех упомянутых выше терминов. Тем не менее многие агентства, занимающиеся возмещением стоимости технологий здравоохранения, вместо «разделения рисков» используют другие термины, такие как «схемы, обеспечивающие доступность для пациента» (patient access schemes) в Англии, или «альтернативные схемы ценообразования» (alternative pricing schemes) в Европе и Австралии.

За все время существования рынка медицинских технологий производители и плательщики выработали множество схем взаимодействия. Существуют различные подходы к классификации этих схем. По мнению авторов данной статьи, одной из самых подробных классификаций является классификация, предложенная Международным обществом фармакоэкономических исследований и оценки исхо-

дов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) [1]. Согласно этой классификации, все модели разделения рисков делятся на два больших класса (рис. 1):

1. Соглашения, основанные на достижении финансовых показателей;
2. Соглашения, основанные на достижении результата лечения.

К соглашениям, основанным на достижении финансовых показателей, ISPOR относит:

- соглашения об ограничении верхнего предела расходов бюджета;
- соглашения об ограничениях использования препарата;
- соглашения о предоставлении скидки на фиксированный объем поставок;

- **соглашения по объему и цене**, при которых цена основывается на прогнозируемых объемах продаж. Следует отметить, что ранее финансовые соглашения рассматривались в рамках внедрения коммерческих схем при маркетинговом продвижении медицинских препаратов. Впоследствии такие соглашения, включающие различные схемы доступа технологий для пациентов, стали рассматриваться как финансово обусловленные виды соглашений о разделении рисков.

К соглашениям о разделении рисков, основанным на достижении результата лечения, ISPOR относит два основных вида соглашений:

1. **Соглашения о возмещении затрат в зависимости от результата лечения.** Они направлены на регулирование применения ЛП в реальной практике. Необходимым условием возмещения затрат является гарантированный исход лечения. Платательщик инициирует лечение, а производитель предоставляет препарат для лечения определенной когорты пациентов.

2. **Соглашения о возмещении затрат при условии получения дополнительных доказательных данных** (coverage with evidence development, CED). Такие соглашения направлены на получение данных для подкрепления принятых решений. В этом случае необходимое условие продолжения лечения – позитивные данные, полученные при дополнительном изучении нового препарата.

Первый вид соглашений в свою очередь делится на следующие подвиды.

а) соглашения, основанные на достижении конечных или суррогатных точек с указанием типов гарантий и условий, включая:

- **гарантии достижения исходов** – платательщик платит только за лечение, приведшее к установленным соглашением показателям исходов;
 - **гарантии возврата денег** – вступают в силу при недостижении целевых показателей исходов;
 - **на условии продолжения лечения** – продолжение лечения конкретных пациентов за счет средств платателя производится в случае достижения ожидаемого эффекта от применения препарата, предоставленного производителем бесплатно;
- б) соглашения, основанные на результатах тестов и отбора пациентов в процессе лечения. По этим соглашениям платательщик обязуется компенсировать расходы, исходя из результатов лабораторных (биомаркерных) тестов.

Что касается CED, то возможны два варианта таких соглашений:

- финансирование при условии проведения дополнительного исследования;
- финансирование в рамках уже проводимого исследования.

Данные схемы используются при не полностью сформированной доказательной базе и чаще всего –

применительно к новым дорогостоящим препаратам и таргетной терапии.

Согласно исследованию ISPOR, предпочтительными являются соглашения о разделении рисков, основанные на достижении результата лечения (performance-based risk-sharing agreements), поскольку они наиболее адекватно отражают идею об оплате за эффективное лечение. В классификации, подготовленной ISPOR, сделана попытка отразить весь положительный опыт, накопленный различными исследователями [3, 4].

ПРАКТИКА ВНЕДРЕНИЯ СХЕМ РАЗДЕЛЕНИЯ РИСКОВ

По данным Европейской Комиссии, приведенным в табл. 1, с 2007 г. в Европейском союзе было заключено более 20 соглашений о разделении рисков при терапии онкологических заболеваний. Основными целями этих соглашений являлись экономия бюджета и финансирование экономически эффективного лечения [5].

Соглашения заключаются на продолжительный период, что позволяет сторонам соглашения более четко формировать параметры бюджета и объемов потребления.

Для успешного внедрения схем разделения рисков необходимо учитывать потенциальные возможности и ограничения данной концепции. В первую очередь, перед производителем встает вопрос правильного выбора типа соглашения, который бы соответствовал свойствам препарата и специфике терапевтического направления, четко определял выгоды для платателя, не противоречил требованиям регуляторных органов и позволял получать конкурентные преимущества при наличии или ожидании появления препаратов-аналогов. В мировой практике используется множество схем, учитывающих особенности инновационных препаратов и различных нозологий. Каждая схема уникальна и зависит не только от медицинских факторов, но и от сложившегося в конкретной стране, области или медицинской организации нормативно-правового регулирования закупок ЛП и установления цен.

Одним из серьезных препятствий на пути широкого внедрения соглашений о разделении рисков является их недостаточная прозрачность. Долгое время информация о заключаемых соглашениях была окутана завесой тайны. Следует отметить, что в последнее время наблюдается тенденция к обеспечению их большей публичности не только среди государственных, но и частных платателей, что способствует распространению соглашений о разделении рисков и накоплению практического опыта в данной области.

Успешное внедрение схем разделения рисков возможно только при совпадении интересов субъектов соглашения. Платательщик нацелен на снижение затрат при улучшении исходов терапии, а соответственно –

Таблица 1. Примеры соглашений о разделении рисков в Европейском союзе с 2007 по 2011 гг.

Страна	Тип RSA	Период	Торговое наименование / активное вещество / производитель	Цель
Франция	Цена – объем	2010–2015	Закрытые данные	Контроль бюджетных расходов
	Соглашение о лечении, спонсируемом производителем	2008–2013	Солирис	
	Условное возмещение цены в соответствии с результатами клинических или наблюдательных исследований	2011–2016	Глитазон	
Словения	Достижение клинического результата в короткие сроки	2010	Иресса / гефитиниб	Контроль бюджетных расходов. Финансирование эффективного лечения
Италия	Оценка препарата на основе клинически определяемых конкретных конечных точек	2009–2011	Велкейд / бортезомиб; Янссен	Контроль бюджетных расходов. Финансирование эффективного лечения. Получение дополнительных данных о лечении
		2008–2011	Тасигна / нилотиниб; Новартис	
		2006–2011	Тарцева / эрлотиниб; Ф. Хоффманн–Ля Рош Лтд.	
		2009–2011	Нексавар / сорафениб; Байер Хелс Кэр АГ	
		2006–2011	Сутент / сунитиниб; ПфайзерЭйч Си Пи Корпорэйшн	
		2008–2011	Торизел / темсиролимуc; Виэт	
Литва	Цена – объем	2009–2012	Топотекан / гикамтин; Глаксо Смит Кляйн	Контроль бюджетных расходов. Финансирование эффективного лечения
Великобритания	Покрытие использования	2009–2012	Йонделис / трабектедин; Фарма Мар	Финансирование эффективного лечения
	Покрытие использования	2009–2012	Ревлимид / леналидомид; Селджен Интернэшнл	
	Соглашение о лечении, спонсируемом производителем	2009–2012	Тарцева / эрлотиниб; Ф. Хоффманн–Ля Рош Лтд.	
	Схемы, основанные на достижении клинического результата	2008–2011	Велкейд / бортезомиб; Янссен	
	Соглашение о лечении, спонсируемом производителем	2009–2012	Сутент / сунитиниб; ПфайзерЭйч Си Пи Корпорэйшн	
Португалия	Схемы, не основанные на достижении клинического результата	2007–2009	Спрайсел / дазатиниб; Бристол–Майерс Сквибб	Контроль бюджетных расходов. Финансирование эффективного лечения
			Нексавар / сорафениб; Байер Хелс Кэр АГ	
			Ревлимид / леналидомид; Селджен Интернэшнл	
			Люкрин Депо / лейпрорелин; Эбботт	
			Вектибикс / панитумумаб; Амджен	
			Кселода / капецитабин; Ф. Хоффманн–Ля Рош Лтд.	
			Йонделис / трабектедин; Фарма Мар	
			Торизел / темсиролимуc; Виэт	

на поиск новых эффективных методов лечения. Также он преследует следующие цели:

- повышение доступности инноваций;
- увеличение возврата инвестиций;
- ограничение финансового покрытия;
- обеспечение прогнозирования бюджета.

Производитель, заключая соглашение, старается продвигать свои бизнес-интересы, включая обеспечение быстрого доступа продукта на рынок, поддержание баланса цены на высоком уровне, прогнозирование продаж компании, ограничение доступа на рынок конкурентов и финансирование новых разработок.

На пересечении интересов производителя и плательщика формируются социально ориентированные цели, такие как расширение доступа пациентов к дорогостоящим и инновационным препаратам, развитие новых методов терапии, повышение качества лечения и ускорение процесса изучения новых препаратов в условиях реальной практики. Несмотря на многие положительные стороны, разделение рисков может иметь ряд недостатков, негативно влияющих как на плательщика, так и на производителя. К ним следует отнести высокие административные расходы на выбор пациентов, мониторинг эффективности лечения, сбор и анализ данных. Например, в ходе реализации CED при лечении рассеянного склероза расходы британского правительства составили: на медицинский персонал – £1 млн в год, на препараты интерферонов и глатирамера ацетат для 5000 пациентов – £40 млн, и еще £1 млн в год потребовался на мониторинг процесса лечения [6]. По мнению проф. Д. Рафтера, эта схема отвечала интересам фармацевтических компаний, которым удалось реализовать свои лекарства по цене, близкой к рыночной, но была невыгодна для системы здравоохранения Великобритании из-за высоких административных издержек. При этом результаты лечения больных, получивших терапию, оказались хуже, чем в контрольной группе, что подтвердило обоснованность заключения NICE, не рекомендовавшего включать эти лекарства в формуляр для данной нозологии. Однако даже в таких случаях внедрение схем разделения рисков позволяет регуляторным органам расширить объем данных об эффективности технологии и обосновать свое решение о степени целесообразности их финансирования или возмещения.

По мнению представителей фарминдустрии, положительными сторонами CED являются возможность быстрой реализации лекарств и невысокие требования к определению лабораторных показателей эффекта лечения (биомаркеров) и к отбору пациентов. К недостаткам таких соглашений, по мнению производителей, можно отнести отсутствие конфиденциальности, высокие требования к доказательствам клинической эффективности препарата, несовершенство методик измерения эффективности, а также неопределенность в оплате мониторинга исходов. Указанные проблемы могут в будущем повлиять на распространение и стоимость ЛП в разных странах.

В некоторых странах государственное регулирование и законы ограничивают использование схем разделения рисков в государственном секторе. Несмотря на эти ограничения, некоторые схемы разделения рисков были успешно опробованы, в частности, в области таргетной медицины. Например, в США страховые компании отказывались покрывать расходы на генетический тест Онкотайп DX (Oncotype DX), используемый для определения риска рецидива и необходимости соответствующей хи-

миотерапии у женщин, имевших рак молочной железы ранней стадии (ER+). Причиной отказа была стоимость теста в \$4000, которую сочли завышенной. Тогда разработчик теста Genomics Health и страховая компания United Health Care заключили соглашение по разделению рисков, согласно которому при необходимости продолжения химиотерапии для большого количества женщин с низким уровнем риска цены на тест будут снижены. Наблюдение в течение 18 месяцев показало, что тестирование резко сократило использование химиотерапии у женщин с низким уровнем риска, тем самым значительно изменив медицинскую практику. В результате цена на генетический тест осталась на прежнем уровне [7].

Для предотвращения негативных последствий заключаемого соглашения о разделении рисков рекомендуется при его разработке руководствоваться следующими требованиями:

- цели и задачи соглашения должны быть конкретными и ясными;
- лечение должно быть инновационным, относиться к приоритетной сфере здравоохранения, где в данное время мало или вообще нет эффективных ЛП;
- время проведения «быстрой» оценки клинической эффективности следует ограничить;
- предлагаемая схема должна значительно снижать издержки на медицинское обслуживание, соответственно увеличивая возможности компенсаций;
- если клинические исследования подтверждают высокую эффективность препарата на практике, то сторонам, заключающим соглашение, нет необходимости дожидаться получения всей полноты данных по побочным эффектам;
- если лекарство значительно облегчает процесс оказания медицинской помощи и считается безопасным для пациентов, то соглашение можно заключить уже на начальном этапе III фазы клинических испытаний [6].

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СХЕМ РАЗДЕЛЕНИЯ РИСКОВ В РОССИИ

Соглашения о разделении рисков сегодня широко используются в странах Европы и Америки, что позволяет экономить до 15% бюджета на дорогостоящие ЛП [1]. Что касается перспектив внедрения таких соглашений в РФ, то пока они находятся в стадии обсуждения. До настоящего времени в России не было реализовано ни одного соглашения о разделении рисков.

Тем не менее внедрение разделения рисков позволило бы обеспечить персонифицированный подход к лечению пациентов с так называемыми «дорогостоящими нозологиями», включая редкие (орфанные) заболевания, онкологические и другие нозологии, требующие лечения дорогостоящими ЛП. Тем самым было бы реализовано право таких пациентов на надлежащее лекарственное обеспечение, повышена доступность

инновационных лекарственных средств, а также созданы условия для более эффективного расходования бюджетных средств, так как бремя расходов, связанных с неэффективной лекарственной терапией, разделилось бы в этом случае между государством и компанией-поставщиком или производителем препаратов.

Следует отметить, что заинтересованность российского медицинского сообщества во внедрении схем разделения рисков мотивировано несколько иначе, чем в обществах, где эти схемы уже внедрены. Так, в странах с развитой системой ОТЗ основная идея данных соглашений состоит в допуске новых препаратов в систему возмещения стоимости до того, как будет достигнут достаточный уровень их предшествующего изучения. При этом плательщик финансирует только случаи эффективного лечения либо возмещает стоимость нового препарата при получении дополнительных данных о его эффективности. В РФ допуск препарата в льготные перечни определяется не уровнем его исследования, а наличием его в ограничительных перечнях федерального или регионального уровня. Однако ввиду отсутствия гарантированного бюджета назначение дорогостоящих препаратов ограничено и доступно далеко не всем пациентам. Именно поэтому в РФ внедрение данных схем, позволяющих дифференцировать подходы к финансированию ЛП в зависимости от клинического эффекта, может быть важно с точки зрения повышения доступности для пациентов новых дорогостоящих лекарств.

Для внедрения в России соглашений о разделении рисков существует ряд серьезных препятствий. Одним из них можно считать тот факт, что система ценностей здравоохранения не сфокусирована на пациенте. Пациент не является прямым участником процесса лечения, он не может определять ход лечения, перечень препаратов, терапию и т.д. Основными ориентирами при лечении пациента являются не результат, а ограниченный бюджет, жесткие стандарты лечения и нормативное регулирование.

В условиях действующего в РФ законодательства концепция разделения рисков может быть реализована только при соблюдении определенных условий, не нарушающих гражданское, бюджетное и антимонопольное законодательство, а также законодательство о размещении заказов.

Еще одно препятствие – отсутствие четкой позиции медицинского сообщества по данному вопросу. Кроме того, частные заказчики не обладают навыками и опытом, необходимыми для применения подобных схем на практике.

У плательщиков и производителей возникает множество вопросов по внедрению разделения рисков.

- Можно ли внедрить разделение рисков в России и как этого достигнуть?
- Будет ли разделение рисков эффективным в плане доступности нового препарата?

- На каком уровне – федеральном или региональном – будут заключаться соглашения?
- Чей опыт / подход наиболее приемлем для Российской Федерации?
- Каковы этапы разделения рисков для нового препарата?
- Как убедить государство в необходимости подобных соглашений?

Последние годы отмечены серьезными реформами российской системы здравоохранения. Продолжается работа над совершенствованием стратегии развития системы, ведется поиск наиболее эффективных подходов к регулированию цен, разрабатываются системы возмещения стоимости лекарств и реформирование их государственных закупок, проводится внедрение GMP (Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика) на фармацевтических предприятиях. Однако такой важный инструмент возмещения стоимости и ценообразования инновационных технологий с учетом научных данных об их клинической и экономической эффективности, как разделение рисков, явно недооценивается всеми игроками рынка. Медицинское сообщество и общественные организации мало осведомлены о преимуществах разделения рисков, у государства отсутствует политический интерес к подобным схемам, а индустрия не проявляет должной активности. В ближайшее время необходимо продолжить научную проработку данной проблемы, разработать модельное соглашение по разделению рисков, которое не противоречило бы нормативно-правовым документам РФ, подготовить пилотные проекты по разделению рисков и привлечь всех заинтересованных лиц к открытому обсуждению преимуществ таких соглашений и проблем их внедрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISPOR TASK FORCE REPORTS. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements – Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. 2013; 32.
2. Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Разделение рисков в онкологии. Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2013; 1(11): 63–69.
3. McCabe C.J., Stafinski T., Edlin R., Menon D. Access with evidence development schemes: a framework for description and evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28.
4. Carlson J.J., Sullivan S.D., Garrison L.P., et al. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. 2010; 96: 179–190.
5. Espin J., Rovira J., Garcia L., Experiences and impact of European risk-sharing schemes focusing on oncology medicines. JANUARY 2011. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/risksharing_oncology_012011_en.pdf
6. Schoonveld E., Stefan K. Market access: Risk sharing and alternative pricing schemes. Aug.10, 2010. <http://social.eyeforpharma.com/market-access/market-access-risk-sharing-and-alternative-pricing-schemes>
7. Nagle P.C., Nicita C.A., Gerdes L.A., Schmeichel C.J. Characteristics of and trends in the late-stage biopharmaceutical pipeline. *AmJ Manag Care*. 2008; 14: 226–229.

Сведения об авторах**Федяев Денис Валерьевич**

научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ

Максимова Людмила Валериевна

ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, канд. экон. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

About the authors**Fedyayev, Denis Valeryevich**

Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of Russia

Maximova, Ludmila Valeryevna

Leading researcher at the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, senior researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD

Omelyanovsky, Vitaly Vladimirovich

Director of the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, head of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90

Tel: +7 (495) 921-1089

Email: denis.fedyayev@gmail.com

MANAGEMENT IN HEALTH CARE**Funding Innovative Health Care Technologies with Risk-Sharing Agreements**

D.V. Fedyayev^{1,2}, L.V. Maximova^{1,2}, V.V. Omelyanovsky^{1,2}

¹ The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

² Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, Moscow, Russia

In this article we discuss the funding of innovative medical technologies used for the treatment of high-cost and rare diseases focusing on risk-sharing agreements. We present the concept of such agreements together with their classification and analyze the differences between various models based on meeting financial objectives and achieving the desired clinical outcome. We demonstrate that various types of agreements differ in their approach to the problem of limiting the expenses related to high-cost therapy. Drawing on particular examples, this article analyzes the implementation of risk-sharing agreements in developed countries, the advantages and drawbacks of such models, and the difficulties with implementing similar agreements in the Russian Federation.

KEYWORDS: risk sharing, payment by results, risk-sharing agreement, innovative drugs, reimbursement system, framework for patient access.

Организация оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме в Самарской области (итоги реализации региональной программы модернизации здравоохранения)

Г.Н. Гридасов¹, В.Н. Мокшин², С.М. Хохлунов³, Д.В. Дупляков³, И.А. Русов³, И.А. Гехт², С.И. Кузнецов¹, И.И. Сиротко¹

¹ Министерство здравоохранения Самарской области, Россия

² Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Самарской области, Россия

³ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Россия

В статье описывается и анализируется опыт оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС) на территории Самарской области. В регионе с 1980-х гг. для финансирования медицинских организаций применяется система клинко-статистических групп (КСГ), в том числе и для лечения ОКС. С 2009 г. в Самарской области ведется активная организационная работа по формированию системы оказания медицинской помощи при ОКС на основе технологического, логистического и тарификационного подходов.

В связи с окончанием программы модернизации (в части оказания помощи больным с инфарктом миокарда) в конце 2012 г. были пересмотрены – с сохранением технологического подхода – все КСГ, распространяющиеся на лечение ОКС (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия), а также разработаны новые КСГ, охватывающие лечение остальных сердечно-сосудистых заболеваний. Всего было разработано 26 КСГ, из них 14 для ведения больных с ОКС.

В результате созданной в регионе системы оказания помощи больным с ОКС было достигнуто снижение смертности пациентов с острым инфарктом миокарда, значительное увеличение числа стентирований. В то же время авторы указывают на необходимость некоторых корректировок системы оказания медицинской помощи больным с ОКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром (ОКС), клинко-статистические группы (КСГ), стентирование, тромбозис.

Ежегодный суммарный экономический ущерб от острого коронарного синдрома (ОКС) в РФ, по данным на 2009 г., составил 74 млрд руб., что соответствует 0,2% ВВП (или эквивалентно результату труда 130 тыс. человек, занятых в экономике, за один год) [1].

Ежегодно в европейских странах частота госпитализации больных инфарктом миокарда (ИМ) варьирует от 90 до 312 человек на 100 000 жителей, а больных ИМ с подъемом сегмента ST – от 44 до 142 на 100 000 жителей [2]. В настоящее время в Европе активно продвигается инициатива «Stent for Life» («Стент ради жизни»), в которую с каждым годом включаются все новые и новые страны. В апреле 2013 г. к ней присоединилась и Самарская область.

По данным опубликованных регистров, в среднем в Европе 70% пациентов получают высокотехнологичную реперфузионную терапию (чрескожное коронарное стентирование – 48%, тромболитическое – 22%). В России в 2009 г., по данным Минздравсоцразвития РФ, коронарное стентирование при ОКС и ИМ получили только 3% пациентов, тогда как в Чехии, Швейцарии, Германии оно выполняется более чем у 80% пациентов. Госпитальная летальность от ИМ с

подъемом сегмента ST в Европе варьирует от 4,2 до 13,5%, причем у пациентов, получивших тромболитическое лечение, – 3,5–14%, а после коронарного стентирования – 2,7–8% [1]. В России госпитальная летальность от ИМ в 2009 г. составляла 16,4% [2].

Вполне очевидно, что совершенствование медицинской помощи при ОКС на территории РФ является важной задачей, и ее решению способствуют принятые федеральные программы (развитие сосудистых центров и высокотехнологичной помощи), а также программа модернизации здравоохранения страны. Вместе с тем краеугольным камнем в совершенствовании лечения ОКС является возможность использования высокотехнологичной реперфузионной терапии (стентирования и тромболитической терапии) за счет ОМС. При этом тарифная политика в рамках ОМС должна позволять каждой медицинской организации возмещать финансовые затраты на лечение пациентов в полном объеме и в соответствии с реальным вкладом медицинских учреждений в оказание медицинской помощи в зависимости от технологического подхода. Лечение больных с одинаковыми заболеваниями должно одинаково оплачиваться в рамках территори-

альной программы ОМС по принципу применяемой технологии вне зависимости от места оказания медицинской помощи [3, 4].

В мировой практике широко используется система диагностически связанных групп (DRG, diagnostic-related groups), в соответствии с которой выплаты за оказанную стационаром услугу осуществляются дифференцированно в зависимости от принадлежности заболевания к определенной группе, объединяющей случаи, близкие по клиническим характеристикам, длительности пребывания в стационаре, используемым технологиям обследования и лечения, а следовательно, и по стоимости госпитализации [5, 6]. В России данная практика существует, причем соответствующие группы патологий получили название клинико-статистических групп (КСГ); в Самарской области система КСГ применяется с конца 1980-х гг. При этом изначально выплаты по КСГ не покрывали все затраты медицинских учреждений на оказание медицинской помощи по существовавшим стандартам ведения больных и носили «усредненный характер». Однако в системе оплаты медицинской помощи по законченному случаю важно предусмотреть максимальное покрытие расходов на проведенное в ЛПУ лечение. В связи с этим с 2009 г. в Самарской области была начата – и продолжается в настоящее время – активная организационная работа по формированию системы оказания медицинской помощи при ОКС (технологический подход, логистический подход и тарификационный подход).

Целью этой работы является обоснование клинических и технологических критериев формирования КСГ и разработка на этой основе версии КСГ применительно к больным ОКС. Новый предлагаемый нами комплексный подход к формированию КСГ может быть назван КСГ-Тех (технологический).

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Его введение преследовало цель создать условия:

- для оказания помощи по полному стандарту, рассчитанному на основе существующих клинических рекомендаций ведения пациентов с ОКС;
- создания единой системы оказания помощи при ОКС в Самарской области;
- оптимизации расходов больниц различных уровней за счет детально прописанной системы оплаты за медицинскую помощь;
- обеспечения гарантии равной оплаты по каждому случаю медицинской помощи для исключения возможности недобросовестной конкуренции за счет снижения качества лечения;
- стандартизации подхода к проведению ведомственной и вневедомственной оценки качества оказания медицинской помощи.

Кардиологическая служба Самарской области включает различные по своей оснащенности и кадровому составу кардиологические отделения с общей численностью коек 1402. В 2010 г. на основании анализа состояния кардиологической службы области был составлен перечень из 15 ЛПУ, в которых может оказываться помощь при ОКС/ИМ. Их разделили на две группы:

- 1) 3 учреждения, которые выполняют стентирование коронарных артерий и тромболитизис;
- 2) 12 учреждений, выполняющих только тромболитизис.

Следует отметить, что только 4 из 27 центральных районных больниц области в соответствии с материально-техническим оснащением и кадровым потенциалом получили возможность лечения пациентов с ОКС/ИМ.

ЛОГИСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

На основании проделанной организационной работы приказом министра здравоохранения и социального развития Самарской области от 28.04.2010 г. №759 был утвержден перечень 15 ЛПУ, а также порядок и этапность оказания медицинской помощи больным с ОКС на территории области. Кроме того, предусматривалась возможность перевода пациента в случае его нестабильного состояния из стационара группы 2 в стационар группы 1. В случае поступления пациента с ОКС в кардиологическое (терапевтическое) отделение ЛПУ, не входящее в систему оказания помощи при ОКС, этот пациент после оказания ему первичной помощи должен быть переведен в ЛПУ группы 1.

С самого начала внедрения данного подхода при лечении ОКС был налажен ежедневный контроль за госпитализацией в непрофильные кардиологические (терапевтические) отделения. В результате в 2011–2012 гг. профильность госпитализации в указанных выше специализированных ЛПУ составила 95%. Отметим, что по нашим данным, летальность от ИМ в «непрофильных» ЛПУ достигает 30%, что еще раз указывает на правильность выбранного подхода.

ТАРИФИКАЦИОННЫЙ ПОДХОД

На основании технологического и логистического подходов были проведены предварительные расчеты затрат на лечение пациентов с ИМ.

С целью соблюдения технологического принципа лечения ОКС были разработаны 9 КСГ, вошедших в региональный Прейскурант ТФОМС. Три из них предусматривали лечение ИМ без подъема сегмента ST:

- 1) медикаментозное лечение;
- 2) медикаментозное лечение с выполнением стентирования коронарных артерий;
- 3) медикаментозное лечение с проведением коронарографии для пациентов, которым технически невозможно было выполнить стентирование, или если

пациенту по результатам коронарографии требовалось выполнение коронарного шунтирования.

Остальные КСГ предусматривали лечение ИМ с подъемом сегмента ST, в том числе:

- 1) без проведения реперфузии;
- 2) с проведением тромболитической терапии;
- 3) с выполнением стентирования;
- 4) с проведением тромболиза и последующего стентирования с выполнением коронарографии;
- 5) с проведением тромболиза и выполнением коронарографии тем пациентам, которым технически невозможно было выполнить стентирование, или если пациенту по результатам коронарографии требовалось выполнение коронарного шунтирования.

Такое подробное разделение на виды ОКС и характер проводимого лечения позволяло нам ежеквартально получать из ТФОМС Самарской области точную статистическую информацию, эффективно использовать выделенные финансовые ресурсы, планировать потоки пациентов в медицинских учреждениях различного уровня.

В зависимости от используемых технологий стоимость лечения больного с ОКС варьировала от 41 до 267 тыс. рублей. Учитывая, что указанные расчеты производились с ориентиром на средства ТФОМС и ФФОМС в рамках реализации региональной программы «Модернизация здравоохранения», федеральная часть выплат составила в среднем 59 тыс. рублей, территориальная – 24 тыс. рублей.

Существующий в настоящее время в Самарской области прейскурант ТФОМС содержит следующую кодировку медицинских услуг: шестизначный шифр КСГ; коды МКБ-10; название КСГ; уровень ЛПУ; вид вмешательства; профиль койки; средняя стоимость койко-дня и стоимость госпитализации. Кроме того, для каждой КСГ были составлены технологические карты (пример одной из них приведен в приложении), описывающие процесс оказания помощи на госпитальном этапе, а также подробная тактика ведения пациента на амбулаторном этапе после выписки из стационара. В 2012 г. была издана монография «Острый коронарный синдром», включающая подробное описание всех КСГ и технологических карт; этой книгой были обеспечены все медицинские организации области.

В связи с окончанием программы модернизации (в части оказания помощи больным с ИМ) в конце 2012 г. были пересмотрены – с сохранением технологического подхода – все КСГ, распространяющиеся на лечение ОКС (ИМ и нестабильная стенокардия), а также разработаны новые КСГ, охватывающие лечение остальных сердечно-сосудистых заболеваний. Всего было разработано 26 КСГ, из них 14 для ведения больных с ОКС.

Можно указать несколько причин, по которым в 2013 г. было увеличено число КСГ, относящихся к лечению больных с ОКС. Во-первых, в рамках программы модернизации финансовая часть ФФОМС

предназначалась только для пациентов с верифицированным ИМ. После окончания программы модернизации в 2013 г. случаи ИМ и нестабильной стенокардии были объединены в единую КСГ в связи с технологической схожестью лечения при этих состояниях. Во-вторых, отдельные КСГ, а именно группы низкого, промежуточного и высокого риска были выделены для пациентов с ОКС без подъема ST.

Анализируя проведенную работу, в первую очередь нужно отметить достигнутое снижение смертности от ИМ на территории области с 38 случаев на 100 000 населения в 2010 г. до 33,1 в 2011 г. и 29,9 в 2012 г. Увеличился объем проводимой реперфузионной терапии у больных ИМ с подъемом ST. В 2011 г. стентирование коронарных артерий при ИМ стали проводить еще два ЛПУ области – Самарская областная клиническая больница им. Калинина и Городская больница №2 им. Банькина в Тольятти, а в 2012 г. к ним присоединились клиники Самарского ГМУ.

Тромболитическая терапия в 2012 г. проводилась в Самарской области 1290 пациентам, госпитальная летальность у этих пациентов составила 16,4%. Стентирование коронарных артерий в 2012 г. было выполнено 702 пациентам, из них 537 пациентов имели ИМ с подъемом ST (67 пациентов после первичного тромболиза), а остальные 165 пациентов – ИМ без подъема ST.

Госпитальная летальность после стентирования у больных ИМ с подъемом ST составила 3,0% (в том числе после первичного тромболиза – 1,5%), а у больных ИМ без подъема ST – 0,6%. В целом, госпитальная летальность от ИМ в Самарской области в 2012 г. составила 11,03%, при этом в случаях ИМ с подъемом ST – 14,8%, а при ИМ без подъема ST – 6,9% (снижение госпитальной летальности от ИМ составило 0,8%: с 11,8% в 2010 г. до 11,03% в 2012 г.).

Внедрение современного подхода к проведению ранней реперфузии с помощью стентирования коронарных артерий обеспечивает значительные преимущества. При ИМ без подъема ST госпитальная летальность тех пациентов, которым проводились чрескожные коронарные вмешательства, составила за эти годы около 1%, тогда как в случаях только медикаментозного лечения – 7%. Для пациентов с ИМ с подъемом ST отмечена такая же тенденция – 3% против 17,3%.

Еще одно положительное изменение касается частоты перевода пациентов в ЛПУ, владеющие методикой стентирования коронарных артерий, в том числе после проведения тромболиза. За эти годы значительно увеличилось количество пациентов, которые переводятся для оказания современной помощи. Так, если в Самарский областной клинический кардиологический диспансер в 2010 г. был переведен 461 пациент, то в 2011 г. – уже 518 пациентов, а в 2012 г. – более 540 пациентов, что составило 8–10% пациентов с ОКС. При этом в тех учреждениях, кото-

рые увеличили подобную активность, наблюдалось достоверное снижение госпитальной летальности.

Вместе с тем анализ работы медицинских организаций, выполненной в рамках программы модернизации, уже позволяет говорить о необходимости проведения определенной корректировки. Во-первых, требует уточнения структура оказания помощи больным ИМ с подъемом ST, так как значительно возросло число выполняемых реперфузий (тромболизис и стентирование). В 2013 г. мы планируем двукратное увеличение числа стентирований коронарных артерий, преимущественно за счет пациентов с ИМ без подъема ST. Во-вторых, необходим более жесткий контроль за выставяемыми медицинскими организациями счетами за пролеченных больных, поскольку иногда ошибочно выставяются услуги, которые не выполнялись. В-третьих, дальнейшее улучшение качества оказания помощи напрямую зависит от того, будут ли все «непрофильные» организации вовремя переводить пациентов для оказания высокоспециализированной помощи (стентирование). В-четвертых, необходима персональная ответственность главных врачей за наличие жизненно необходимых лекарственных препаратов (тромболитики, гепарин, статины, антиагреганты и др.) и лабораторных реагентов (тропонины) в отделениях неотложной кардиологии.

Таким образом, оказание помощи при ОКС и ИМ в соответствии с современными рекомендациями требует постоянных организационных мероприятий на всех уровнях. Однако, как показывает наш опыт, достичь хороших результатов можно только при условии тесного взаимодействия всех медицинских учреждений области. Для оплаты медицинских услуг предпочтителен технологический подход, поскольку он позволяет дифференцированно оплачивать оказываемую медицинскую помощь в зависимости от ее уровня, а также контролировать качество этой помощи и иметь достоверную статистическую информацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; №7(2): 158–166.
2. Widimsky P., William W., Jean F., et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European Heart Journal*. 2010; №31: 943–957.
3. Кадыров Ф.Н., Филатов В.Н., Хайруллина И.С. Некоторые аспекты современной системы обязательного медицинского страхования. Часть 1. Менеджер здравоохранения. 2010; № 7: 7–15.
4. Кадыров Ф.Н., Филатов В.Н., Хайруллина И.С. Некоторые аспекты современной системы обязательного медицинского страхования. Часть 2. Менеджер здравоохранения. 2010; № 8: 10–20.
5. Медведская Д.Р. Применение метода стратегического планирования в управлении здоровьем населения крупного города. Экономика здравоохранения. 2011; № 155: 15–18.
6. Гехт И.А., Артемьева Г.Б. К вопросу о формировании цен на стационарные медицинские услуги в системе обязательного медицинского страхования. Экономика здравоохранения. 2011; № 154: 31–33.

Сведения об авторах:

Гридасов Геннадий Николаевич

министр здравоохранения Самарской области, доцент, д-р мед. наук

Мокшин Виктор Николаевич

директор ТФОМС Самарской области

Хохлунов Сергей Михайлович

главный врач ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», д-р мед. наук, профессор

Дупляков Дмитрий Викторович

заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», доцент, д-р мед. наук

Русов Игорь Александрович

заместитель главного врача по организационной деятельности ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

Гехт Игорь Абрамович

начальник аналитического управления ТФОМС Самарской области, д-р мед. наук, профессор

Кузнецов Сергей Иванович

заместитель министра здравоохранения Самарской области, доцент, канд. мед. наук

Сиротко Илья Иванович

руководитель управления организации медицинской помощи взрослому населению министерства здравоохранения Самарской области, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

443070, Самара, ул. Аэродромная, д. 43

Телефон: +7 (846) 373-7082

E-mail: duplyakov@yahoo.com

About the authors:

Gridasov, Gennady Nikolayevich

Minister of Health of the Samara Region, associate professor, PhD

Mokshin, Victor Nikolayevich

Director of the Regional Fund of Mandatory Health Insurance of the Samara Region

Khohlunov, Sergey Mikhailovich

Chief physician at the Clinical Cardiology Center of the Samara Region, PhD, Professor

Duplyakov, Dmitry Victorovich

Deputy chief physician for medical affairs at the Clinical Cardiology Center of the Samara Region, associate professor, PhD

Rusov, Igor Alexandrovich

Deputy chief physician for organizational affairs at the Clinical Cardiology Center of the Samara Region

Geht, Igor Abramovich

Head of the Analytical Department of the Regional Fund of Mandatory Health Insurance of the Samara Region, PhD, Professor

Kuznetsov, Sergey Ivanovich

Deputy Minister of Health of the Samara Region, associate professor, PhD

Sirotko, Ilya Ivanovich

Head of the Department of Health Care for Adults at the Ministry of Health of the Samara Region, PhD, Professor

Correspondence address:

43 Aerodromnaya St., Samara, Russia 443070

Tel: +7 (846) 373-7082

Email: duplyakov@yahoo.com

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТА

лечения пациента в условиях кардиологического стационара по нозологии «Острый коронарный синдром/инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с проведением ЧКВ, с исходом в инфаркт миокарда (нерадикальная реваскуляризация и/или осложненное течение)»

КСГ 129081

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Настоящая типовая медицинская технологическая карта разработана в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по лечению ОКС с подъемом сегмента ST и проектом «Стандарт специализированной стационарной медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (www.cardioweb.ru).

2. Технологическая карта разработана для лечения ОКС/ИМ с подъемом сегмента ST в условиях стационара.

3. Код заболеваний по МКБ: I 21.0-21.9, I 22.0-22.9.

4. Код госпитализации (КСГ): новая.

5. Название КСГ «Острый коронарный синдром/инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с проведением ЧКВ, с исходом в инфаркт миокарда (нерадикальная реваскуляризация и/или осложненное течение)».

6. Модель пациента: взрослые с острой формой ишемической болезни сердца с выполнением корона-

рографии и экстренного ЧКВ (ангиопластика или стентирование). Нерадикальная реваскуляризация¹ и/или осложненное течение инфаркта миокарда, осложнения коронарографии, ЧКВ.

7. Вид лечения:

7.1. консервативное;

7.2. интервенционное (ЧКВ).

8. Использование инвазивных методов: проведение коронарографии и вентрикулографии.

9. Длительность госпитализации 15 к/дней.

10. Вид госпитализации – экстренный.

11. Профиль койки – 3, 25.

¹ Нерадикальная реваскуляризация – неполное восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии (кровоток ТИМІ I); ЧКВ, осложнившееся синдромом «no-slow-reflow»; субинтимальные реканализации с невозможностью определения и восстановления истинного просвета сосуда; полное восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии и наличие критических поражений (90-99%) в других коронарных артериях.

Организация и технология выполнения работ в стационаре

	ВИД РАБОТЫ	ОПИСАНИЕ РАБОТЫ	
1	Поступление пациента	Сбор анамнеза, оценка факторов риска ИБС; ЭКГ, АД в приемном отделении, маркеры некроза согласно временным параметрам. Медикаментозное лечение – аспирин 250–350 мг, НФГ в/в 4.000 ЕД, обезболивание, бета–блокатор, если не выполнено на этапе скорой помощи и при отсутствии противопоказаний. Оповещение ОРИТ о поступлении пациента с ОКС с подъемом ST.	Приемное отделение/ ОРИТ (БИТ)
2	Обследование и подготовка пациента	Общеклиническое, лабораторное, инструментальное обследование	ОРИТ/БИТ
3	Общеклиническое обследование	Опрос, сбор анамнеза заболевания, экспертного, социального и наследственного анамнеза, физикальный осмотр пациента. Оценка риска кровотечений по индексу CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org).	ОРИТ (БИТ)
4	Диагностическая коронарография, левая вентрикулография, ЧКВ (ангиопластика / стентирование)	Диагностическая коронарография проводится в максимально ранние сроки от поступления (предпочтительно в течение 90 минут) пациентам: <ul style="list-style-type: none"> ● с давностью ОКС с подъемом ST не более 12 часов от начала заболевания, а также с давностью ОКС с подъемом ST более 12 часов; ● при неэффективности предшествующей терапии и наличии одного из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> ■ ранняя постинфарктная стенокардия, эквивалентная III–IV функциональному классу; ■ персистирующая ишемия миокарда (повторные эпизоды болевой/ безболевой депрессии/элевации сегмента ST электрокардиограммы, появление отрицательных зубцов T, псевдонормализация зубца T); ■ наличие жизнеопасных нарушений сердечного ритма. ● Недавно выполненное ЧКВ или коронарное шунтирование (в период 6 мес). Запись ЭКГ через 90 мин после ЧКВ обязательна!	ОРИТ/ Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения (ОРХМДЛ)

	ВИД РАБОТЫ	ОПИСАНИЕ РАБОТЫ	
5	Осложнения течения острого инфаркта миокарда, коронарографии и ЧКВ	Кардиогенный шок, отек легких, тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости (АВ-блокада II–III степени, желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия высоких градаций), ОНМК, большие и малые кровотечения и т.д. Обширные гематомы, ушивание дефекта артериальной сосудистой стенки при пульсирующей гематоме (0,5%).	ОРИТ, КО, КХО
6	Обязательные лабораторные исследования	Общий анализ крови, мочи. Маркеры некроза миокарда (тропонин Т или I, МВ-КФК). Липидный спектр (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ). Биохимическое исследование крови. Исследование свертывающей системы крови. Группа крови, резус-фактор.	ОРИТ (БИТ), КО
7	Инструментальные методы исследования	ЭКГ, эхоКГ, рентгенография легких. Холтеровское мониторирование при наличии тахи-, брадиаритмий. Другие методы исследования – по показаниям: ФГДС – 20% (при подозрении на острую патологию). УЗИ брюшной полости – 20% (при подозрении на острую патологию).	ОРИТ (БИТ), КО
8	Консервативное лечение (в течение всей госпитализации)	Медикаментозное лечение основного и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ХПН, ОПН, болезни ЖКТ и др). Обязательно назначение (при отсутствии противопоказаний) – аспирин, НМГ/НФГ (до 8 суток), клопидогрела, бета-блокаторов, иАПФ/сартанов, статинов.	ОРИТ (БИТ), КО
9	Мониторинг	ЭКГ, АД, показатели газообмена и т.д.	ОРИТ/ОРХМДЛ
10	Дополнительные методы для поддержания жизнедеятельности	ИВЛ (10%), временная ЭКС (10%), баллонная контрпульсация (8%), ультрафильтрация, гемодиализ (1%).	ОРИТ
11	Выписка пациента	Осуществляется лечащим врачом и заключается в оформление выписного эпикриза, отражающего результаты стационарного обследования, даты и вида вмешательства, проведенного лечения, рекомендаций по дальнейшему наблюдению и лечению пациента. При необходимости – оформление больничного листа. Направление на дальнейшее санаторно-курортное лечение с соответствующей отметкой в истории болезни, согласно приказу МЗиСР СО №220 (при отсутствии противопоказаний). Заполнение статистического талона. Сдача истории болезни. Заполнение областного регистра ОКС. Рекомендации для лечащего врача: <ul style="list-style-type: none"> ● контроль и коррекция факторов риска ИБС; ● нагрузочное тестирование (ВЭМ/тредмил); <ul style="list-style-type: none"> ■ при нерадикальной коррекции поражений коронарного русла после ЧКВ; ■ при рецидиве клиники стенокардии; ● направление на консультацию кардиолога в Самарский областной клинический кардиологический диспансер (СОККД) в течение 6 мес для рассмотрения вопроса о необходимости АКШ на основании клиники, результатов нагрузочного теста, КАГ. 	КО
12	Критерии исполнения КСГ	<ul style="list-style-type: none"> ● Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST ● Проведение ЧКВ на симптом-связанной артерии ● Нерадикальная реваскуляризация ● Осложненное течение ИМ, в т.ч. в результате КАГ, ЧКВ 	

Индикаторы качества оказания медицинской помощи при ОКС
Индикатор качества*
Назначение аспирина, НМГ/НФГ, клопидогрела, бета-блокаторов, статинов в период госпитализации
Выполнение ЧКВ в течение 90 мин от момента поступления при давности клиники менее 12 часов
Наличие в выписном эпикризе рекомендаций по достижению целевых уровней липидного профиля, АД, ЧСС
Наличие в выписном эпикризе рекомендаций по длительному приему аспирина, бета-блокаторов и статинов
Наличие рекомендаций по длительному приему клопидогрела**
Наличие в выписном эпикризе подробных рекомендаций по тактике дальнейшего ведения пациента
Средний койко-день не превышает установленный по КСГ

* При отсутствии противопоказаний к приему указанных препаратов.

** Минимальная длительность приема клопидогрела: 1 месяц в случае непокрытых стентов, 3 месяца в случае покрытых сиролимусом, 6 месяцев в случае покрытых паклитакселом; желательная длительность приема – 12 месяцев при любых стентах.

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Organization of Health Care Provision to Patients with Acute Coronary Syndrome in the Samara Region: the Outcome of the Regional Health Care Modernization Program

G.N. Gridasov¹, V.N. Mokshin², S.M. Hohlnunov³, D.V. Duplyakov³, I.A. Rusov³, I.A. Geht², S.I. Kuznetsov¹, I.I. Sirotko¹

¹ Ministry of Health of the Samara Region, Russia

² Regional Fund of Mandatory Health Insurance of the Samara Region, Russia

³ Clinical Cardiology Center of the Samara Region, Russia

In this article we describe and analyze the provision of medical care to patients with acute coronary syndrome (ACS) in the Samara region. Since the 1980s, healthcare organizations have been funded in accordance with a system of clinical-statistical groups (CSG) in this region, including for the treatment of ACS. Since 2009, there have been ongoing efforts to establish a system of health care provision to patients with ACS in the Samara region using technological, logistic and tariff approaches.

Following the completion of the Modernization Program (in terms of medical care provided to patients with myocardial infarction), all CSGs related to ACS treatment (myocardial infarction and unstable angina) were reviewed in the end of 2012, and new CSGs covering the rest of cardiovascular conditions were prepared. A total of 26 CSGs were prepared, 14 of which pertain to the management of ACS patients.

As a result of setting up a regional system for health care provision to patients with ACS, the mortality among patients with acute myocardial infarction dropped and the number of stenting procedures increased significantly. However, the authors consider it necessary to make certain changes in the system for health care provision to patients with ACS.

KEYWORDS: cardiovascular diseases, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome (ACS), clinical-statistical groups (CSG), stenting, thrombolysis.

Клинико-экономический анализ лечения колоректального рака пероральными лекарственными препаратами тегафур (Фторафур) и капецитабин (Кселода)

К.В. Герасимова¹, М.В. Авксентьева^{1,2}, В.А. Аксенов³, О.Ю. Реброва⁴, Н.В. Доброва⁵

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

² Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

³ Общество специалистов доказательной медицины, Оренбург, Россия

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

⁵ Российский онкологический научный центр РАМН, Москва, Россия

Цель исследования. Провести сравнительный клинико-экономический анализ применения пероральных лекарственных препаратов тегафур (Фторафур, ФФ) и капецитабин (Кселода) у пациентов с КРР.

Материалы и методы. Выполнен систематический поиск и отбор релевантных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и мета-анализов, дана оценка методологическому качеству отобранных публикаций. Проведены собственный мета-анализ, не прямое и сетевое сравнения эффективности и безопасности ФФ с капецитабином и ФФ в комбинации с кальция фолилатом (Лейковорином, Лв) с капецитабином. С использованием метода «минимизации затрат» рассчитаны различия в затратах на применение препаратов ФФ и капецитабина в различных схемах и режимах терапии.

Результаты. В не прямом сравнении и сетевом мета-анализе клиническая эффективность перорального лекарственного препарата ФФ при распространенном КРР – как в монотерапии, так в комбинации с Лв – статистически значимо не отличалась от эффективности капецитабина по суммарной частоте полного и частичного объективного ответа опухоли. Капецитабин имеет преимущество перед ФФ в комбинации с Лв по меньшей частоте стоматита 3–4-й степени (по критериям NCIC CTC); по частоте диареи, тошноты/рвоты 3–4-й степеней различия не выявлены. При сравнении безопасности (без учета степеней побочных эффектов) ФФ и капецитабина в монотерапии не выявлено преимущества какого-либо из вмешательств по частоте диареи, рвоты, стоматита/мукозита. На фоне применения ФФ частота ладонно-подошвенного синдрома не превышает 5%. Применение ФФ как в монотерапии, так и в комбинации с Лв требует меньших затрат по сравнению с капецитабином. Разница в затратах в пользу ФФ в монотерапии составила 90 451,45 руб. на одного пациента за 6 месяцев или 174 643,79 руб. за год, а в комбинации с Лв – 100 210,40 руб. и 195 051,23 руб. на одного пациента за 6 и 12 месяцев, соответственно. Применение TELVOX дешевле, чем XELOX: разница в затратах в пользу TELVOX составила 5 780,05 руб. на одного пациента на один цикл терапии, что определяет перспективность дальнейшего изучения схемы TELVOX в химиотерапии КРР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, химиотерапия, капецитабин (Кселода), тегафур (Фторафур), кальция фолилат, Лейковорин, не прямое сравнение, сетевое сравнение, минимизация затрат, клинико-экономический анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Колоректальный рак (КРР)¹ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в развитых странах. Ежегодно в мире им заболевают более 1 млн человек [1], в 2008 г. он был второй наиболее частой причиной смерти от злокачественных новообразований среди женщин и третьей – среди мужчин [2]. Общее число смертей от КРР в год выросло в 1,5 раза за последние 20 лет: в 2010 г. умерло 715 тыс. человек по сравнению с 490 тыс. в 1990 г. [3].

В России в 2011 г. стандартизированные показатели заболеваемости КРР составили 29,8 на 100 тыс. среди

мужчин и 21,5 на 100 тыс. среди женщин, а стандартизированная по возрасту смертность – 18,8 и 12,2 на 100 тыс., соответственно. В структуре смертности от злокачественных новообразований КРР занимает третье место после рака легких и рака желудка (11,1%) у мужчин и второе место после рака молочной железы (15,5%) у женщин. При этом I–II стадия диагностируется только в 40% случаев рака ободочной кишки и в 48,2% случаев рака прямой кишки и анального канала, соответственно значительная часть заболевших выявляется уже на стадии распространенного КРР² [4].

Основным методом лечения КРР было и остается хирургическое удаление опухоли, но уже со II ста-

¹ Объединяет различные по форме, локализации и гистологической структуре злокачественные эпителиальные опухоли слепой, ободочной и прямой кишки, а также анального канала.

² Распространенный КРР определяется как КРР, который при первичной диагностике или на момент рецидива имеет метастазы или местно распространен настолько, что его радикальное хирургическое лечение невозможно [5].

дии начинает использоваться адъювантная химиотерапия.

5-фторурацил (5ФУ) в течение нескольких десятилетий оставался единственным препаратом для химиотерапии КРР и, несмотря на появление новых препаратов, в том числе препаратов таргетной терапии, до настоящего времени входит в состав большинства схем химиотерапевтического лечения рака кишечника [6, 7]. При лечении распространенного КРР объективный ответ (ОО) опухоли на монотерапию 5ФУ составлял всего 12%, а медиана общей выживаемости (ОВ) – 11 мес [8]. Применение комбинации 5ФУ с кальция фолилатом (Лейковорином, Лв) повысило частоту ОО до 21% при медиане общей выживаемости 11,7 мес [9]. В дальнейшем в исследованиях была продемонстрирована эффективность комбинации 5ФУ и Лв с оксалиплатином: она позволила увеличить выживаемость без прогрессирования болезни и общую выживаемость при III стадии КРР и стала стандартно рекомендуемой схемой адъювантной химиотерапии [10–12].

Однако применение 5ФУ подразумевает проведение многочасовых внутривенных инфузий с использованием подключичных катетеров, порт-систем и инфузوماتов, что требует постоянного наблюдения медицинского персонала и может сопровождаться дополнительными неблагоприятными явлениями, такими как тромбоз или инфекция. Появление пероральных фторпиримидинов – пролекарств, или биопредшественников 5ФУ, способных при регулярном приеме внутрь в соответствующих дозах обеспечивать постоянную терапевтическую концентрацию 5ФУ в опухолевых тканях, позволило не только улучшить переносимость химиотерапии, но и рассматривать возможность ее проведения в амбулаторных условиях [13, 14]. Исследования показывают, что при возможности выбора между внутривенными и пероральными режимами химиотерапии больные отдают предпочтение препаратам для приема внутрь [15].

Из 4 пероральных препаратов для химиотерапии КРР – тегафур (Фторафур, ФФ), тегафур + урацил (УФТ), S-1 и капецитабин – последний наиболее часто упоминается в рекомендациях благодаря большому объему доказательств эффективности как в монотерапии, так и в комбинации с оксалиплатином (схема XELOX). Применение капецитабина рекомендовано национальными клиническими рекомендациями по лечению КРР многих стран, таких как рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) [16], Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) [17], Японского общества рака толстой и прямой кишки (Japanese Society for Cancer of the Colon

and Rectum, JSCCR) [18], Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [19, 20].

В Российской Федерации стандарты медицинской помощи больным раком прямой кишки и раком ободочной кишки 2005–2007 гг. предусматривали наряду с хирургическим лечением применение среди прочих цитостатических средств капецитабина и ФФ [21–23]. Капецитабин включен в стандарты медицинской помощи, утвержденные Минздравом РФ в 2013 г. [24–25], клинические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований, подготовленные ассоциацией онкологов России [26], практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов [6, 7], а также входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) [27].

Наряду с клиническим обоснованием, существенную роль в выборе вариантов лечения играет экономический фактор. При наличии препаратов с сопоставимой эффективностью и безопасностью предпочтение следует отдавать менее дорогостоящим с целью обеспечения медицинской помощью всех нуждающихся в ней больных.

ФФ – первый пероральный фтопиримидин – предшественник 5ФУ. Он дешевле капецитабина, однако до настоящего времени не было выполнено сравнительных исследований эффективности и безопасности этих препаратов, что не позволяло объективно сопоставить клинические и экономические аспекты их применения.

Цель исследования: провести сравнительный клинико-экономический анализ применения пероральных лекарственных препаратов тегафур (ФФ) и капецитабин у пациентов с распространенным КРР.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и последовательно решены следующие **задачи:**

1. Провести систематический обзор сведений о клинической эффективности и безопасности ФФ по сравнению с капецитабином в химиотерапии распространенного КРР с выполнением непрямого сравнения и сетевого мета-анализа.
2. Рассчитать затраты на химиотерапию КРР с применением ФФ и капецитабина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подготовка систематического обзора с выполнением непрямого сравнения и сетевого мета-анализа

Для выполнения систематического обзора был осуществлен поиск рандомизированных клинических испытаний (РКИ) эффективности и безопасности лечения КРР с применением ФФ и капецитабина. Поиск

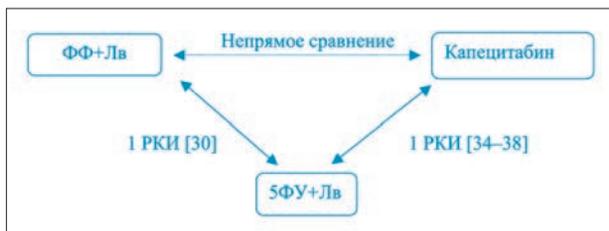


Рис. 1. Схема непрямого сравнения ФФ+Лв и капецитабина.

осуществлялся в следующих источниках информации: библиографическая база данных Medline (pubmed.org); Кокрановская библиотека (КБ), регистры клинических испытаний (<http://clinicaltrials.gov>; <https://www.clinicaltrialsregister.eu>; <http://www.who.int/ictcp/search/en/>; http://www.rosncoweb.ru/clinical_study/register/); приставочные списки литературы. Рассматривались публикации только с клиническими конечными точками. Анализировалось методологическое качество всех найденных РКИ путем оценки риска систематических ошибок по методике Автономной некоммерческой организации (АНО) «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сотрудничества [28]³.

Поскольку прямых сравнительных исследований ФФ и капецитабина обнаружено не было, для сравнения их эффективности и безопасности нами использовались методики **непрямого и сетевого сравнения**⁴.

Для определения вмешательств, которые можно было бы использовать в качестве общего контроля при проведении непрямого и/или сетевого сравнения эффективности и безопасности ФФ и капецитабина были проанализированы препараты для ХТ и их комбинации, использованные в контрольных группах больных.

Для сравнения комбинации ФФ+Лв с капецитабином в непрямом сравнении общим контролем могла служить комбинация 5ФУ+Лв (рис. 1). Вмешательства, которые могли бы служить в качестве общего контроля при проведении непрямого сравнения монотерапии ФФ и капецитабина, не были выявлены, в результате чего в этой ситуации был проведено сетевое сравнение (рис. 2).

³ В связи с ограниченным объемом публикации результаты оценки методологического качества найденных РКИ в статье подробно не представлены, наиболее существенные проблемы отражены в разделе «Обсуждение».

⁴ При отсутствии прямых сравнительных исследований для оценки сравнительной эффективности лекарственных средств и медицинских технологий может быть использована методика их непрямого сравнения относительно общего для них контроля [29]. Таким общим контролем может быть любое вмешательство, применяемое в качестве технологии сравнения для обоих интересующих вмешательств, в т.ч. плацебо. Расширенным способом непрямого сравнения является сетевое сравнение, когда выстраивается цепочка технологий сравнения и проводятся два и более не прямых сравнения. При этом необходимо, чтобы во всех РКИ, включаемых в не прямое или сетевое сравнение, были обследованы сходные популяции больных, а вмешательства применялись в одинаковых дозах.

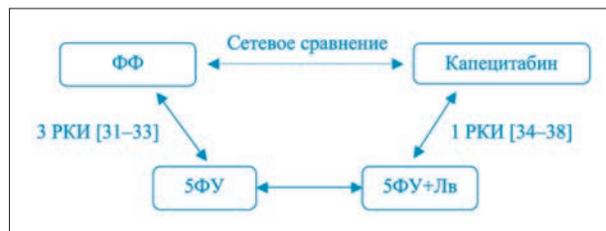


Рис. 2. Схема сетевого сравнения ФФ и капецитабина.

В не прямое сравнение ФФ+Лв и капецитабина включены следующие РКИ:

- одно РКИ, сравнивающее ФФ+Лв и 5ФУ+Лв [30];
- РКИ, сравнивающее монотерапию капецитабином и 5ФУ+Лв [34–38]⁵.

Оба исследования проведены на популяции больных с распространенным КРР, в группах 5ФУ+Лв применялся режим Мейо.

В сетевое сравнение ФФ и капецитабина включены следующие исследования:

- три РКИ, сравнивающих ФФ и 5ФУ [31–33];
- одно РКИ, сравнивающее 5ФУ и 5ФУ+Лв [39];
- РКИ, сравнивающее капецитабин и 5ФУ+Лв [34–38].

При оценке эффективности и безопасности химиотерапии у больных с распространенным КРР (мета-стазирующим, III и IV ст.) основными критериями эффективности лечения являются ОО опухоли, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

Оценка ОО проводится по шкале RECIST [40]:

1. Полный ответ – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 нед.
2. Частичный ответ – уменьшение измеряемых очагов на 30% или более.
3. Прогрессирование – увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов.
4. Стабилизация – нет уменьшения, достаточного для оценки как частичного эффекта, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование.

Исходя из имеющихся в публикациях сведений, не прямое сравнение эффективности ФФ+Лв и капецитабина и сетевое сравнение эффективности ФФ и капецитабина было возможно провести лишь по критерию суммарной частоты полного и частичного ответа⁶.

Оценка степени тяжести побочных эффектов (ПЭ) при проведении химиотерапии в настоящее время обычно осуществляется по 4-степенной шкале

⁵ Результаты двух РКИ, проведенных по одному протоколу, описаны в пяти публикациях.

⁶ По критериям времени до прогрессирования и общей выживаемости не прямое сравнение выполнить не представлялось возможным, т.к. в ряде исследований отсутствовала оценка отношения угроз (англ. hazard ratio) – показателя, необходимого для проведения непрямого и сетевого сравнения, который невозможно вычислить без первичных данных.

критериев общей токсичности NCIC CTC (National Cancer Institute of Canada – Common Toxicity Criteria). Сравнительный анализ безопасности комбинации ФФ+Лв и капецитабина проводился нами по критериям негематологической и гематологической токсичности химиотерапии 3–4-й степени. Однако в ранних исследованиях ФФ, включенных в сетевой мета-анализ, критерии NCIC CTC еще не применялись, поэтому в сетевом мета-анализе мы могли лишь оценить общую частоту побочных эффектов без учета их тяжести.

Капецитабин также применяют в составе комбинированной терапии с оксалиплатином в режиме XELOX, эффективность и безопасность которого в сравнении с разными комбинациями 5ФУ подтверждена в мета-анализах РКИ [41–45]. В одном проспективном исследовании изучалась эффективность и безопасность комбинации ФФ с Лв и оксалиплатином – режим TELVOX [46], однако отсутствие контрольной группы делает невозможным проведение непрямого сравнения XELOX и TELVOX. Сравнительных исследований режимов применения капецитабина и ФФ в комбинации с оксалиплатином (XELOX и TELVOX) не проводилось.

Клинико-экономический анализ

Выявленное в непрямом сравнении отсутствие статистически значимых различий в эффективности (по критерию суммарного полного и частичного объективного ответа опухоли) и безопасности ФФ (в монотерапии и в комбинации с Лв) и капецитабина (см. ниже) позволил использовать для их экономического анализа **метод минимизации затрат** – частный случай анализа «затраты – эффективность», при котором проводят сравнительную оценку двух и более технологий, имеющих одинаковую эффективность и безопасность [47].

Рассчитывались затраты на монотерапию ФФ, комбинацию ФФ+Лв и монотерапию капецитабином (препарат Кселода).

Дополнительно нами были рассчитаны затраты на комбинацию капецитабина с оксалиплатином (режим XELOX) и экспериментальную схему – комбинацию ФФ с оксалиплатином и Лв (режим TELVOX) с целью оценки перспективности дальнейшего изучения режима TELVOX с экономической точки зрения.

Затраты на препараты рассчитывались на основе средней оптовой цены базы данных IMS Health об объемах продаж препаратов в различных упаковках, закупаемых в РФ в первом полугодии 2013 г. Другие затраты не учитывались, поскольку условия применения ФФ и капецитабина не различаются, а не прямое и сетевое сравнение не выявило различий в частоте ПЭ, которые могли бы потребовать дополнительных расходов.

Расчет затрат проводили для следующих режимов дозирования препаратов:

- ФФ – 1000 мг/м²/сутки, в 1–21-й дни цикла, интервал – 4 недели;
- ФФ+Лв: ФФ – 370 мг/м²/сутки, Лв – 20 мг/м²/сутки, в 1–15-й дни цикла, интервал – 4 недели;
- капецитабин – 2500 мг/м²/сутки, в 1–14-й дни цикла, интервал – 2 недели;
- XELOX: капецитабин – 2000 мг/м²/сутки, в 1–14-й дни цикла, оксалиплатин – 130 мг/м² в 1-й день цикла, интервал – 3 недели;
- TELVOX: Фторафур – 750 мг/м²/сутки, в 1–14-й дни цикла, Лв – 45 мг в 1–14-й дни цикла, оксалиплатин – 65 мг/м² в 1-й и 8-й дни цикла, интервал – 1 неделя.

Рассчитывались затраты на одного пациента на 6 и 12 мес лечения для ФФ и капецитабина в монотерапии и комбинации ФФ+Лв. Для схем XELOX и TELVOX рассчитывалась стоимость одного цикла.

Площадь поверхности тела (ППТ) пациента принята равной нормальному ее значению и составляет для взрослых 1,73 м² [48].

На заключительном этапе произведен расчет числа пролеченных разными схемами химиотерапии больных в рамках фиксированного бюджета, равного 1 млн рублей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непрямое и сетевое сравнение эффективности и безопасности ФФ в монотерапии и в комбинации с Лв с капецитабином

В РКИ как ФФ+Лв, так и капецитабин имеют статистически значимые преимущества перед 5ФУ+Лв по суммарной частоте полного и частичного объективного ответа опухоли (табл. 1). В непрямом сравнении преимуществ какого-либо из двух сравниваемых вмешательств – ФФ+Лв или капецитабина – не выявлено (относительный риск (ОР) = 1,31, 95% ДИ [0,70; 2,48]).

Для проведения сетевого сравнения сначала был выполнен мета-анализ исследований ФФ в сравнении с 5ФУ [31–33]. Результаты мета-анализа не выявили различий в эффективности вмешательств по анализируемому критерию, так же как и каждое из включенных в мета-анализ исследований (рис. 3).

В результате сетевого сравнения не было выявлено различий суммарных частот полного и частичного объективного ответа ФФ и капецитабина – ОР 0,94, 95% ДИ [0,28; 3,14].

Таким образом, имеющиеся доказательства свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в эффективности ФФ (в монотерапии и в комбинации с Лв) и капецитабина.

Непрямое сравнение безопасности ФФ+Лв и капецитабина выявило единственное преимущество капецитабина по сравнению с ФФ+Лв – меньшую

Таблица 1. Анализ сведений о клинической эффективности изучаемых препаратов по критерию суммарной частоты полного и частичного объективного ответа

Исследование	Суммарная частота полного и частичного объективного ответа, % (n/N)		ОР* [95% ДИ]	P, тест Х ²
	ФФ+Лв	5ФУ+Лв		
[29]	26,3 (30/114)	13,0 (16/123)	2,02 [1,13; 3,71]	0,010
[33–37]	16,7 (101/604)	25,7 (155/603)	0,65 [0,52; 0,82]	<0,001

* Относительный риск (ОР) рассчитывается как отношение частот достижения эффекта в группах больных, получавших рассматриваемые вмешательства. ОР = 1,0 соответствует отсутствию различий в эффективности; ОР > 1,0 – препарат А эффективнее препарата В; ОР < 1,0 – препарат В эффективнее препарата А.

Курсивом выделены собственные расчеты.



Рис. 3. Результаты мета-анализа РКИ ФФ в сравнении с 5ФУ [31–33]: величина эффекта по критерию суммарной частоты полного и частичного объективного ответа. Применялась модель фиксированного эффекта, так как гетерогенность исследований оказалась низкой (I² = 0%).

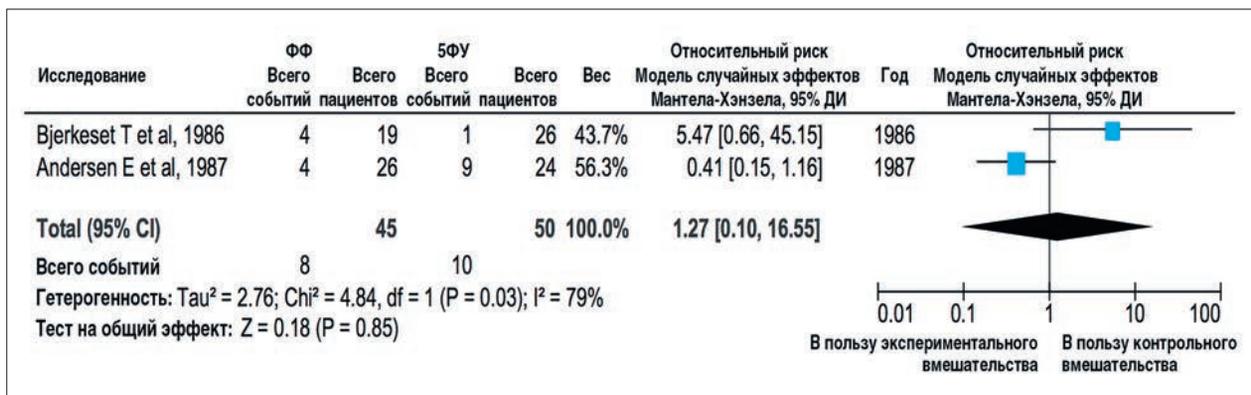


Рис. 4. Мета-анализ частоты диареи для исследований [32] и [33]. Применялась модель случайных эффектов, так как гетерогенность результатов исследований оказалась высокой (I² = 79%).

частоту стоматита (ОР = 6,12 [1,79; 20,93]). По другим ПЭ, для которых было технически возможно выполнение непрямого сравнения (диарея, тошнота и рвота), различий не выявлено.

Для выполнения *сетевого сравнения безопасности ФФ+Лв и капецитабина* также были рассчитаны ОР и 95% ДИ сравнительной безопасности изучаемых вмешательств. Для одного из ПЭ (диарея) был проведен мета-анализ результатов исследований [32] и [33] (рис. 4).

В результате сетевого сравнения не выявлено различий между ФФ и капецитабином по частоте диареи, стоматита/мукозита, рвоты – 95% ДИ для ОР сетевых сравнений включают 1.

Следует отметить, что частота ладонно-подошвенного синдрома 3–4-й степени была ниже в исследованиях ФФ+Лв, чем капецитабина: так, по результатам [30] в группе ФФ+Лв она составляла 0,88% (95% ДИ [0,02%; 4,79%]), в то время как в группе капецитабина по результатам [34] – 17,1%, (95% ДИ [14,2%; 20,4%])⁷.

⁷ Провести непрямоe сравнение по этому показателю было невозможно: в исследовании [29] в группе 5ФУ+Лв, служившей общим контролем, частота ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) равнялась 0; для непрямого сравнения пришлось бы делить абсолютный риск в группе ФФ+Лв на абсолютный риск в группе 5ФУ+Лв, т.е. на 0.

Анализ минимизации затрат

Применение ФФ дешевле, чем капецитабина (табл. 1): разница в затратах в пользу ФФ составила 90 451,45 руб. на одного пациента за 6 мес и 174 643,79 руб. за год. Применение комбинации ФФ+Лв также дешевле, чем монотерапия капецитабином: разница в затратах в пользу ФФ+Лв составила 100 210,40 руб. и 195 051,23 руб. на одного пациента за 6 и 12 мес, соответственно.

В рамках фиксированного бюджета в 1 млн руб. можно в течение 6 мес пролечить 45 больных с применением ФФ, 80 больных – ФФ+Лв или всего 9 больных капецитабином (табл. 2).

Как указывалось в методике, в одном несравнительном исследовании изучалась эффективность комбинации ФФ с Лв и оксалиплатином – режима TELVOX – у больных с метастазирующим КРР [45]. Из 30 больных, включенных в исследование, у 10 (33,3%) наблюдалась частичная регрессия метастазов, у 9 – длительная стабилизация болезни (6 мес и более). Медиана времени до прогрессирования у больных с лечебным эффектом составила 8,3 мес, без лечебного эффекта – 2,8 мес.

Затраты на проведение одного двухнедельного цикла терапии TELVOX на одного пациента меньше, чем при назначении XELOX: 12 656,74 и 18 436,80 руб. соответственно (табл. 3). Эти результаты позволяют оценивать схему TELVOX как перспективную с точки зрения ее дальнейшего изучения как с клинической, так и с экономической точки зрения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование – первое, в котором была использована методика непрямого и сетевого сравнения для оценки сравнительной эффективности и безопасности ФФ и капецитабина.

ФФ был разработан в 1967 г. в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР [49]. Он продемонстрировал эффективность в клинических испытаниях, и в дальнейшем лицензия на его производство была закуплена Японией, где препарат стал производиться под названием тегафур и активно изучаться при различных злокачественных новообразованиях.

В настоящее время в зарубежных странах ФФ в основном используется в комбинации с урацилом

Таблица 1. Затраты на препараты для лечения КРР на одного пациента за 6 и 12 месяцев

Препарат, режим дозирования	Форма выпуска	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость одного цикла, руб.	Стоимость на 6 месяцев, руб.	Стоимость на 12 месяцев, руб.
ФФ 1000 мг/м ² /сутки 1–21-й день, интервал – 4 недели	Капсулы 400 мг N 100	6114,17	5553,19	22 212,78	44 425,56
ФФ+Лв 370 + 20 мг/м ² /сутки 1–15-й день, интервал – 4 недели	400 мг N 100 + 5 мг/5 мл	6403,44	2668,70	12 453,84	24 018,11
Капецитабин 2500 мг/м ² /сутки 1–14-й день, интервал – 1 неделя	Таблетки 500 мг N 120	12 404,54	12 518,24	112 664,23	219 069,34

Таблица 2. Число пролеченных больных в рамках фиксированного бюджета в 1 млн рублей

Препарат, режим дозирования	Число пролеченных больных	
	за 6 месяцев	за 12 месяцев
ФФ 1000 мг/м ² /сутки 1–21-й день, интервал – 4 недели	45	23
ФФ+Лв 370 + 20 мг/м ² /сутки 1–15-й день, интервал – 4 недели	80	42
Капецитабин 2500 мг/м ² /сутки 1–14-й день, интервал – 1 неделя	9	5

Таблица 3. Стоимость одного цикла терапии XELOX и TELVOX

Характеристика	XELOX		TELVOX		
	Капецитабин	Оксалиплатин	ФФ	Лв	Оксалиплатин
Форма выпуска	Таблетки 500 мг N 120	Флаконы 5 мг	Капсулы 400 мг N 100	Ампулы 5 мг/5 мл	Флаконы 5 мг
Режим дозирования	2000 мг/м ² /сутки 1–14-й дни цикла	130 мг/м ² в 1-й день	750 мг/м ² /сутки 1–14-й дни цикла	45 мг ежедневно 1–14-й дни цикла	65 мг/м ² в 1-й и 8-й дни
Стоимость препаратов на цикл, руб.	10 014,59	8422,20	2776,60	1457,94	8422,20
Стоимость одного цикла, руб.	18 436,80		12 656,74		

как препарат УФТ. Так, УФТ наряду с капецитабином рекомендован в Англии и Уэльсе для применения в первой линии терапии больных с метастазирующим КРР руководством Национального института здоровья и клинического совершенствования [50].

Как показало наше исследование, статистически значимых различий в эффективности ФФ в монотерапии и в комбинации с Лв в сравнении с капецитабином по частоте объективного ответа опухоли не выявляется. Аналогично, не наблюдается и статистически значимых различий в безопасности рассматриваемых препаратов, за исключением стоматита 3–4-й степени, который реже встречается на фоне применения капецитабина. При этом ФФ дешевле капецитабина, что делает его применение экономически целесообразным.

К ограничениям нашего исследования следует отнести методические недостатки РКИ, включенных в сетевое и не прямое сравнение. РКИ с применением ФФ выполнены в 1980–90-е гг., что определяет их недостаточно высокое методологическое качество в сравнении с современными стандартами. Так, для проведения не прямых и сетевых сравнений времени до событий (общей выживаемости, времени до прогрессирования) необходимо представление результатов анализа общей выживаемости и времени до прогрессирования с использованием показателя отношения угроз (англ. hazard ratio) и его доверительного интервала, что не выполнялось в исследованиях ФФ. Также в период проведения исследований монотерапии ФФ еще не применялась принятая в настоящее время классификация степеней ПЭ – NCIC CTC. Все это ограничивает возможности проведения не прямого и сетевого сравнения и не позволяет подтвердить отсутствие различий в наиболее значимых с клинической точки зрения показателях – выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Эти ограничения могут быть преодолены по мере развития доказательной базы эффективности и безопасности ФФ в различных схемах и режимах терапии.

ВЫВОДЫ

1. При не прямом сравнении клинической эффективности пероральных лекарственных препаратов – комбинации ФФ с Лв и капецитабина – не выявлено преимущество какого-либо из вмешательств по критерию суммарного полного и частичного объективного ответа опухоли (относительный риск 1,31, 95% ДИ [0,70; 2,48]).

2. При не прямом сравнении безопасности комбинации ФФ с Лв и капецитабина по ПЭ 3–4-й степени по критериям NCIC CTC выявлено единственное преимущество капецитабина – по частоте стоматита 3–4-й степени (относительный риск 6,12, 95% ДИ [1,79; 20,93]). По частотам диареи и тошноты/рвоты различия не выявлены.

3. При сетевом сравнении клинической эффективности ФФ и капецитабина не выявлено преимущества

какого-либо из вмешательств по критерию суммарного полного и частичного объективного ответа опухоли (относительный риск 0,94, 95% ДИ [0,28; 3,14]).

4. При сетевом сравнении безопасности (без учета степеней побочных эффектов) ФФ и капецитабина не выявлено преимущество какого-либо из вмешательств по частоте диареи, рвоты, стоматита/мукозита.

5. Применение ФФ как в монотерапии, так и в комбинации с Лв при сопоставимых эффективности и безопасности по сравнению с капецитабином требует меньших затрат и является, таким образом, экономически целесообразным.

6. Применение ФФ в комбинации с Лв и оксалиплатином (режим TELVOX) требует изучения в РКИ, поскольку является перспективным по результатам предварительного экономического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

- Cunningham D., Atkin W., Lenz H.-J., Lynch H.T., Minsky B., Nordlinger B., et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010 Mar 20; 375(9719): 1030–47.
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. «Global cancer statistics». *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011 Sep 20; 61(2): 69–90.
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15; 380(9859): 2095–128.
- Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. URL: <http://www.oncology.ru/service/statistics>
- Young A., Rea D. ABC of colorectal cancer: treatment of advanced disease. *BMJ*. 2000 Nov 18; 321(7271): 1278–81.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком ободочной кишки. Практические рекомендации. Версия 2012 г., с. 120–127. URL: <http://www.rosoncweb.ru>
- Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению больных раком прямой кишки. Практические рекомендации. Версия 2012 г., с. 128–138. URL: <http://www.rosoncweb.ru>
- Meta-analysis Group In Cancer Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. 1998. *J Clin Oncol*, 16: 301–308.
- Thirion P., Michiels S., Pignon J.P. et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. 2004. *J Clin Oncol*, 22: 3766–75.
- Kuebler J.P., Wieand H.S., O'Connell M.J., et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2198–2204.
- Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2343–2351.
- Andre T., Boni C., Navarro M., et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3109–3116.
- Инструкция по медицинскому применению препарата ФФ URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
- Schellens J.H.M., McLeod H.L., Newell D.R. (eds). *Cancer Clinical Pharmacology*. Oxford University Press, UK; 2005. 267 p.
- Borner M., Scheithauer W., Twelves C., Maroun J., Wilke H. Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *The oncologist*. 2001 Jan; 6 (Suppl 4): 12–6.
- Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal cancer. 2011 NICE clinical guideline 131. URL: guidance.nice.org.uk/cg1311 (дата обращения 24.07.2013).

17. Van Cutsem E., Nordlinger B., Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010 May; 21 (Supplement 5): v93–v97.
18. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y., Tanaka S., Ito Y., Ajioka Y., et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology*. 2012 Feb; 17(1): 1–29.
19. Engstrom P.F., Arnoletti J.P., Benson A.B., Chen Y.-J., Choti M.A., Cooper H.S., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2009 Sep; 7(8): 838–81.
20. Engstrom P.F., Arnoletti J.P., Benson A.B., Chen Y.-J., Choti M.A., Cooper H.S., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2009 Sep; 7(8): 778–831.
21. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 20.11.2006 г. №773 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием ободочной кишки (при оказании специализированной помощи)». Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: [Электронный ресурс] / Компания «Консультант Плюс».
22. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 01.12.2005 г. №740 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием прямой кишки». Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: [Электронный ресурс] / Компания «Консультант Плюс».
23. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.01.2007 г. №9 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями анального канала (при оказании специализированной помощи)». Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: [Электронный ресурс] / Компания «Консультант Плюс».
24. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7.11.2012 г. №671н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях ободочной и прямой кишки III стадии (адьювантная химиотерапия)». Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: [Электронный ресурс] / Компания «Консультант Плюс».
25. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012 г. №1162н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях ободочной и прямой кишки III стадии (адьювантное химиотерапевтическое лечение)». Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: [Электронный ресурс] / Компания «Консультант Плюс».
26. Клинические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований Ассоциации онкологов России. Москва, 2012. 342 с.
27. Распоряжение Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год». Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: [Электронный ресурс] / Компания «Консультант Плюс».
28. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. URL: <http://www.cochrane-handbook.org/>
29. Горяинов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; № 3: 9–12.
30. Nogué M., Salud A., Batiste-Alentorn E., Saigí E., Losa F., Cirera L., et al. Randomised study of tegafur and oral leucovorin versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2005 Oct; 41(15): 2241–9.
31. Bedikian A.Y., Stroehlein J., Korinek J., Karlin D., Bodey G.P. A comparative study of oral tegafur and intravenous 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer. *American journal of clinical oncology*. 1983 May; 6(2): 181–6.
32. Andersen E., Pedersen H. Oral fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil. A comparative study in patients with colorectal cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1987 Jan; 26(6): 433–6.
33. Bjerkeset T., Fjøsne H.E. Comparison of oral fluorouracil and intravenous 5-fluorouracil in patients with advanced cancer of the stomach, colon or rectum. *Oncology*. 1986 Jan; 43(4): 212–5.
34. Cassidy J., Twelves C., Van Cutsem E., Hoff P., Bajetta E., Boyer M., et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2002 May; 13(4): 566–75.
35. Hoff P.M., Ansari R., Batist G., Cox J., Kocha W., Kuperminc M., et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001 May 15; 19(8): 2282–92.
36. Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2002 Feb; (38 Suppl 2): 15–20.
37. Van Cutsem E., Hoff P.M., Harper P., Bukowski R.M., Cunningham D., Dufour P., et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *British Journal of Cancer*. 2004 Mar; 90(6): 1190–7.
38. Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J., Allman D., Bajetta E., Boyer M., et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001 Nov; 19(21): 4097–106.
39. Leichman C.G., Fleming T.R., Muggia F.M., Tangen C.M., Ardalan B., Doroshow J.H., et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995 Jun; 13(6): 1303–11.
40. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2009 Jan; 45(2): 228–47.
41. Arkenau H.T., Arnold D., Cassidy J., et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20; 26(36): 5910–7. doi: 10.1200/JCO.2008.16.7759. Epub 2008 Nov 17.
42. Cao Y., Liao C., Tan A., et al. Capecitabine plus oxaliplatin vs fluorouracil plus oxaliplatin as first line treatment for metastatic colorectal cancer – meta-analysis of six randomized trials. *Colorectal Dis*. 2010 Jan; 12(1): 16–23. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01803.x.
43. Zhao G., Gao P., Yang K.H., et al. Capecitabine/oxaliplatin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2010 Jul; 12(7): 615–23. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01879.x. Epub 2009 Apr 10.
44. Ling W., Fan J., Ma Y., et al. Capecitabine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Jun; 137(6): 927–38. doi: 10.1007/s00432-010-0954-0. Epub 2010 Oct 9.
45. Zhang C., Wang J., Gu H., et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett*. 2012 Apr 1; 3(4): 831–838. Epub 2012 Jan 16.
46. Доброва Н.В. Комбинация Тегафура (Фторафур), Лейковорина и Оксалиплатина (TELVOX) – новый эффективный режим I линии химиотерапии при метастазах колоректального рака. *РМЖ Онкология*. Т.2, № 1; 2011. 2–7.
47. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2008.
48. Трифонов Е.В. Психофизиология человека. Русско-англо-русская энциклопедия, 13-е изд., 2009.
49. Гиллер С.А., Жук Р.А., Лидак М. Аналоги пиримидиновых нуклеозидов. I. 1М-(а-фуранидил) производные природных пиримидиновых оснований и их антиметаболитов. *ДАН СССР*. 1967. Т. 176. С. 332–335.
50. Guidance on the use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer. *Technology Appraisal Guidance* 61. NICE, May 2003. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11498/32624/32624.pdf>

Сведения об авторах:**Герасимова Ксения Владимировна**

ассистент кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, канд. мед. наук

Авксентьева Мария Владимировна

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

Аксенов Валерий Алексеевич

член Общества специалистов доказательной медицины, Оренбург, канд. мед. наук

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заместитель директора Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, д-р мед. наук

Доброва Наталья Валерьевна

ведущий научный сотрудник Российского онкологического научно-го центра им. Н.Н. Блохина, РАМН, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: journal@hta-rus.ru

About the authors:**Gerasimova, Kseniya Vladimirovna**

Research assistant at the Department of Public Healthcare and Preventive Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD

Avxentyeva, Maria Vladimirovna

Deputy director of the Center for Health Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), professor at the Department of Public Health Care and Preventive Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences)

Aksenov, Valery Alexeyevich

Member of the Professional Association of Evidence-based Medicine, Orenburg, Russia, PhD

Dobrova, Natalya Valeryevna

Leading researcher at the N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia, PhD

Rebrova Olga Yuryevna

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; deputy director of the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA); PhD (Doctor of Medical Sciences)

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90

Tel: +7 (495) 545-0927

Email: journal@hta-rus.ru

ORIGINAL RESEARCH

Clinical and Economic Analysis of Oral Formulations Tegafur (Ftorafur) and Capecitabine (Xeloda) for Colorectal Cancer

K.V. Gerasimova¹, M.V. Avxentyeva^{1,2}, V.A. Aksenov³, N.V. Dobrova⁵, O.Yu. Rebrova^{2,4}

¹ The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

³ Professional Association of Evidence-based Medicine, Orenburg, Russia

⁴ The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁵ The N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Objective: To perform clinical and economic analysis of tegafur (Ftorafur, FF) and capecitabine (Xeloda) administered per os to patients with colorectal cancer.

Materials and methods: Following a systematic search, we selected relevant randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses and evaluated the methodological quality of the selected publications. In addition, we performed our own meta-analysis as well as an indirect and network comparison of the efficacy and safety of FF versus capecitabine and a combination of FF with calcium folinate (Leucovorine, Lv) versus capecitabine. The differences in the cost of using FF and capecitabine for various treatment regimens were calculated using a cost minimization analysis.

Results: The indirect comparison and network meta-analysis demonstrated that the clinical efficacy of FF administered orally to patients with disseminated colorectal cancer (monotherapy or combination therapy with Lv) was not statistically significantly different from that of capecitabine in terms of the overall rate of complete or partial objective tumor response. Capecitabine was superior to the combination of FF with Lv with respect to the rate of NCIC CTC grade 3–4 stomatitis. However, no differences were found in the risk of diarrhea or grade 3–4 nausea/vomiting. As for the safety of FF and capecitabine monotherapy (without considering the severity of adverse effects), we did not discover any advantages of either treatment in terms of the rate of diarrhea, vomiting, stomatitis or mucositis. The risk of developing hand-foot syndrome under therapy with FF did not exceed 5%. FF proved to be less costly compared to capecitabine, both as monotherapy and in combination with Lv. The cost difference in favor of FF was 90 451.45 RUB per patient for monotherapy over 6 months of treatment, or 174 643.79 RUB per year. When FF was administered in combination with Lv, this difference amounted to 100 210.40 RUB and 195 051.23 RUB per patient over 6 and 12 months of treatment, respectively. TELVOX proved less costly than XELOX: the cost difference in favor of TELVOX was 5 780.05 RUB per patient for an entire course of treatment, thus making TELVOX a promising new regimen of chemotherapy to be further analyzed in patients with colorectal cancer.

KEYWORDS: colorectal cancer, chemotherapy, capecitabine, Xeloda, tegafur, Ftorafur, calcium folinate, Leucovorine, indirect comparison, network comparison, cost-minimization analysis, clinical and economic analysis.

Анализ клинической и экономической эффективности многофакторной терапии сахарного диабета 2 типа в условиях реальной практики

И.Е. Сапожникова¹, Е.И. Тарловская¹, М.В. Авксентьева^{2,3}

¹ ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Министерства здравоохранения РФ, Киров, Россия

² Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Цель: анализ клинической и экономической эффективности многофакторной терапии сахарного диабета (СД) типа 2 в условиях реальной практики сельского здравоохранения.

Материалы и методы: ретроспективный анализ 227 амбулаторных карт пациентов с СД типа 2, проживающих в 36 районах Кировской области и регулярно обращавшихся на амбулаторный прием в течение 2009 г. Проведены VEN-, ABC- и частотный анализы лекарственной терапии. Рассчитаны затраты на медицинские услуги. Проведен анализ исходов лечения.

Результаты. Основная часть прямых затрат приходится на сахароснижающие, гипотензивные, липидоснижающие препараты (категория V). В структуре медикаментозных назначений доля недорогих лекарственных препаратов с недоказанной эффективностью (категория N) превысила таковую для улучшающих качество жизни препаратов (категория E). Недостаточно частое исследование гликозилированного гемоглобина (всего у 15% пациентов) затрудняло контроль эффективности сахароснижающей терапии. К окончанию года целевой уровень «офисного» АД не достигнут более чем у 3/4 пациентов. К концу анализируемого года прием статинов рекомендовался 20,3% пациентам. Редкое исследование липопротеинов низкой плотности затрудняло контроль эффективности статинотерапии. В течение года были госпитализированы 122 (53,7%) пациентов.

Заключение. Выявлены частое назначение препаратов, не имеющих доказанного влияния на прогноз основного заболевания, несвоевременная коррекция многофакторной терапии, редкое назначение статинов и недостаточная полнота обследований пациентов с СД типа 2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинико-экономический анализ, сахарный диабет типа 2, ABC-анализ, VEN-анализ, частотный анализ, оценка эффективности лечения.

Значимость сахарного диабета (СД) типа 2 как важной медико-социальной проблемы обусловлена его широкой распространенностью и высокой частотой осложнений [1, 2]. По данным Международной федерации диабета в мире в 2011 г. было 366 млн больных СД (из них 85–95% страдают СД типа 2); прогнозируемая численность к 2030 г. составляет 552 млн человек [3]. В РФ на начало 2012 г. зарегистрировано более 3,52 млн пациентов с СД типа 2, но, по данным выборочных скрининговых исследований, истинная распространенность превышает зарегистрированную в 3–4 раза [3, 4].

Велико и экономическое бремя СД: прямые расходы на ведение пациентов в возрасте 20–79 лет в мире составляют около 400 млрд долларов [5]. В РФ расходы, связанные с СД, составляют около 30% от бюджета здравоохранения, более 90% этой суммы приходится на лечение осложнений заболевания [5].

Последнее десятилетие ознаменовано возрастающим интересом к экономической оценке эффективности терапии со стороны организаторов здравоохранения и клиницистов, что связано с появлением новых медицинских технологий и лекарственных препара-

тов (ЛП), повышением стоимости медицинской помощи и заведомой ограниченности финансирования системы здравоохранения [5, 6]. Клинико-экономический анализ помогает системе здравоохранения оптимально распределить ограниченные ресурсы, а практикующему врачу – обоснованно выбрать метод лечения [6]. Изучение реальной практики, направленное на оптимизацию оказания медицинской помощи, также является одной из важных задач клинико-экономического анализа.

Доказано, что многофакторный терапевтический подход (коррекция гипергликемии, артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии (ДЛП) с достижением целевых значений метаболических параметров) улучшает прогноз больных с СД [2]. Однако, несмотря на социальную значимость СД типа 2, исследований по оценке клинико-экономических аспектов ведения пациентов в реальной практике здравоохранения России мало, а в сельских медицинских организациях – практически нет, что и определило актуальность исследования.

Цель исследования: анализ клинической и экономической эффективности многофакторной терапии

СД типа 2 в условиях реальной практики у пациентов, проживающих вне областного центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 227 пациентов с СД типа 2, проживающих в 36 районах Кировской области. Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- СД типа 2, диагностированный не позднее 2008 г.;
- не менее 6 обращений за амбулаторно-поликлинической помощью по поводу СД в период с 01.01.2009 по 31.12.2009 г.¹;
- отчетливые записи о назначавшейся терапии с указанием названий и дозировок препаратов.

Методы анализа. Исследовались динамика клинических и лабораторных параметров, изменения многофакторной терапии СД типа 2 в течение календарного года. Для оценки клинико-экономической эффективности проводились VEN-, ABC- и частотный анализы.

ABC-анализ проводился методом, описанным в [6]. VEN-анализ проводился экспертным методом:

- к категории жизненно важных препаратов (V, от *англ.* vital) отнесены сахароснижающие препараты (ССП) и средства самоконтроля гликемии, антигипертензивные препараты (АГП), липидоснижающие ЛП, антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота (АСК), варфарин по показаниям); назначенные по показаниям антибактериальные ЛП, петлевые диуретики, антагонисты альдостерона, антиаритмические средства, препараты левотироксина;
- к категории необходимых (E, essential) – ЛП, улучшающие качество жизни (например, нитраты, β_2 -адреномиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, ингаляционные глюкокортикоиды и т.п.);
- к категории второстепенных (N, non-essential) – препараты, не имеющие отчетливой доказательной базы эффективности / безопасности и не рекомендованные для терапии СД типа 2.

Расчет затрат на амбулаторную терапию проводился в соответствии с рекомендациями отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» [6]. Цена на ЛП рассчитывалась как средняя от розничных цен в шести произвольно выбранных аптеках различных форм собственности.

Расчет затрат на врачебные консультации, лабораторные и инструментальные обследования прово-

дили на основе цен на платные медицинские услуги, что объяснялось как отсутствием тарифов на отдельные медицинские услуги в здравоохранении области (оплата производится по агрегированному показателю – посещение), так и более точным отражением затрат медицинской организации, т.к. тарифы бюджетно-страховой системы занижены. Цена на соответствующую медицинскую услугу являлась средней от цены в поликлиниках 6 центральных районных больниц (ЦРБ) Кировской области, при отсутствии медицинской услуги в прайс-листах ЦРБ в расчетах учитывалась цена в областной консультативной медицинской организации.

Статистическая обработка данных. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm B$ (M – среднее выборочное значение, B – стандартное отклонение); для анализа динамики количественных показателей использован парный критерий Стьюдента. Не подвергавшиеся нормальному распределению данные представлены в виде $Me [25; 75]$ (Me – медиана, 25 и 75 – процентиля), для оценки их в динамике применялся критерий Вилкоксона. Достоверность межгрупповых различий качественных признаков оценивалась по методу χ^2 , для оценки разницы долей использован критерий χ . Критический уровень значимости p при проверке гипотез составил 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программ MS EXCEL, BIOPSTAT 4.03 и STATISTICA 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Исходный клинический статус пациентов, амбулаторные карты которых вошли в анализ, представлен в табл. 1. Более 3/4 группы составили женщины, что соответствует данным отечественных авторов о гендерных особенностях популяции пациентов с СД типа 2 [4]. Группу инвалидности имели 114 (50,2%) пациентов, в том числе 1-ю группу – 3, 2-ю группу – 48 и 3-ю группу – 63 пациента. Пациенты достаточно редко осматривались эндокринологом, что объясняется дефицитом данных специалистов в большинстве районов области, однако суммарная частота осмотров эндокринологом и терапевтом (или врачом общей практики) была достаточной. Хронические осложнения СД были зафиксированы в амбулаторных картах у 136 (59,5%) пациентов, их число в расчете на одного пациента было небольшим (см. табл. 1). Диабетическая ретинопатия (ДР) была выявлена у 68 (30%) пациентов, в основном (у 62 пациентов, или 91,2% лиц с ДР) – на непролиферативной стадии. Данные о препролиферативной ДР имелись в амбулаторных картах 4 пациентов, о пролиферативной ДР – у 2 пациентов. Диабетическая нефропатия (ДНФ) была диагностирована у 15 (6,6%)

¹ Рекомендуемая частота амбулаторных осмотров при СД – 12 раз в год [7], учитывая, что в реальной практике, особенно в сельской местности, она может быть ниже, мы приняли 6 обращений за критерий включения, свидетельствующий о регулярном наблюдении.

пациентов (в стадии микроальбуминурии – 10 (4,4%) пациентов, в стадии протеинурии с сохраненной азот-выделительной функцией почек – 5 (2,2%) пациентов).

Результаты ABC-, VEN- и частотного анализа

Всего 227 пациентам было назначено 471 торговое наименование ЛП (237 МНН).

В группу А при ABC-анализе лекарственной терапии (80% затрат в ранжированном по убыванию расходов перечне ЛП) вошли 63 из 471 ЛП (13,4%), в основном категории V (54 из 63, т.е. 85,7%). К категории E относились 2 (3,2%) из числа наиболее затратных медикаментов, к группе N – 7 (11,1%) наименований ЛП, в т.ч. препараты α -тиоктовой кислоты, физиологический раствор, Детралекс, Актонегин, Предукал. Среди наиболее затратных ЛП оказались 14 (22,2%) препаратов инсулинов, в основном пенфильных (9 наименований), в том числе 3 аналога инсулина человека и 2 готовые смеси инсулинов 30/70. Также в группу А вошли 11 (17,5%) пероральных ССП:

- 3 препарата метформина (в том числе оригинальный 1000 мг в таблетке);
 - 6 препаратов сульфамочевины, а именно:
 - оригинальные гликлазид МВ 30 мг в таблетке;
 - глимепирид 2 мг в таблетке;
 - гликвидон 30 мг в таблетке;
 - качественный генерический глибенкламид 3,5 мг и 5 мг в таблетке;
 - генерический гликлазид 30 мг в таблетке;
 - репаглинид 1 мг в таблетке;
 - фиксированная комбинация глибенкламид 2,5 мг/метформин 400 мг в таблетке;
 - тест-полоски для индивидуальных глюкометров.
- К группе А относились:
- 6 (9,5%) генерических статинов: симвастатин 10 мг, 20 мг (2 препарата) и 40 мг в таблетке; аторвастатин 20 мг в таблетке (2 препарата);
 - ацетилсалициловая кислота 75 мг в таблетке;
 - 18 (28,6%) АГП, в том числе 9 оригинальных (периндоприл А 5 мг и 10 мг в таблетке, индапамид-ретард 1,5 мг в таблетке, периндоприл А/индапамид, бисопролол 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в таблетке; фозиноприл 10 мг в таблетке; фиксированная комбинация ЛП – валсартан 160 мг / амлодипин 10 мг в таблетке), а также генерические препараты лизиноприла, эналаприла, лосартана, индапамида, амлодипина.

В группу В (следующие 15% затрат) вошли 90 из 471 ЛП (19,2%). Из них к категории V относились 52 (57,8%) препарата, включая 1 инсулин средней продолжительности действия во флаконах, 5 пероральных ССП (метформин 850 мг и 500 мг в таблетке; микро-низированный глибенкламид 1,75 мг в таблетке; редко назначавшийся, но затратный репаглинид 0,5 мг и 2 мг в таблетке); 6 статинов (редко назначавшийся дорогостоящий оригинальный розувастатин 10 мг в таблетке и генерические симвастатин (10 мг и 20 мг в таблетке) и

2 препарата аторвастатина 10 мг). В группу В вошли 17 (18,9%) ЛП категории E и 21 (23,3%) ЛП категории N.

Группу С (оставшиеся 5% затрат) составили 318 из 471 ЛП (67,5%): 99 (31,1%) – категории V, 61 (19,2%) – категории E, 158 (49,7%) – категории N.

Наиболее значительные прямые затраты приходились на ССП (1 688 236 руб., или 38,9% общих затрат). Расходы на АГП составили 970 981 руб. (22,4% общих затрат). На статины и антитромботические ЛП было потрачено 256 348 руб. (5,9% общих затрат).

Суммарные затраты на медикаменты категории V составили 2 915 564 руб. (67,2% общих затрат), на ЛП категории E – 154 842 руб. (3,6% общих затрат, 4,4% затрат на ЛП), на препараты категории N – 469 306 руб. (10,8% общих затрат, 13,2% затрат на ЛП).

Результаты частотного анализа представлены в табл. 2. Как следует из представленных в таблице данных, в число наиболее часто рекомендовавшихся входили как ЛП с доказанной эффективностью (категории V), а именно ССП и АГП, так и ряд препаратов без отчетливой доказательной базы (категории N) – α -тиоктовая кислота, пирацетам, актовегин, никотиновая кислота, а также физиологический раствор и медицинский спирт.

Рассчитанная нами стоимость обследований составила 346 717 руб. (8% затрат), врачебных осмотров – 432 792 руб. (10% затрат), таким образом, затраты на обследования и врачебные консультации оказались сопоставимы. Общие затраты равнялись 4 338 922 руб.

Исследование HbA_{1c} было проведено в течение года лишь 34 (15%) пациентам, из них 29 (85,3% обследованных лиц) однократно и 5 (2,2% выборки) пациентам – двукратно. Уровень HbA_{1c} <7,0% в начале года обнаружен у 3 (1,3%) пациентов, в конце года – у 1 (0,4%) пациента. Монотерапию пероральными ССП в начале года получали более трети, метформин – менее половины пациентов (см. табл. 2). Следует отметить, что средняя суточная доза метформина составила 1000 [1000; 1500] мг, т.е. была ниже рекомендуемой [8]. Отдельной проблемой представляется отсутствие интенсификации сахароснижающей терапии после выявления нецелевого уровня HbA_{1c}, в том числе у получавших монотерапию пациентов. Несмотря на уровень HbA_{1c}, число пациентов, получающих инсулинотерапию в течение года значимо не изменилось: 74 (32,6%) в начале года и 75 (33%) – в конце года (p=1,0).

У большинства пациентов, судя по зафиксированным в амбулаторных картах данным, не был также достигнут целевой уровень «офисного» АД ($\leq 130/80$ мм рт. ст. [9], не ниже 115/70 мм рт. ст., табл. 3). В качестве причин этого могут рассматриваться продолжение антигипертензивной монотерапии, высокая частота назначения свободных двухкомпонентных комбинаций и редкое использование комбинированных гипотензивных препаратов, назначение в ряде случаев низких дозировок АГП (например, эналаприла и лизиноприла в дозах 2,5 мг и 5 мг).

Обращала внимание недостаточная полнота обследований пациентов. Так, общий холестерин хотя бы однократно в течение года определен 159 (70%) пациентам, а общий холестерин и триглицериды – 32 (14,1%) пациентам. Исследование уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) проведено 26 (11,5%) пациентам, в том числе лишь 3 (1,3% выборки) – двукратно в течение года, целевое значение параметра обнаружено в начале года у 7, а в конце года – у 6 пациентов (повторно в течение года у 2 пациентов). Офтальмоскопия в течение года проведена 112 (49,3%), ЭКГ – 133 (58,6%), общий анализ мочи – 182 (80,2%) пациентам.

В течение года госпитализировались (см. табл. 1), в основном по причинам, связанным с СД – 95 (41,9%) пациента, всего 128 госпитализаций.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования, доля ЛП группы А (13,4%) среди ЛП, назначенных пациентам с СД типа 2 в реальной практике сельского здравоохранения, соответствует рекомендованному нормативу – не более 20% [10]. Тот факт, что основные затраты пришлось на ЛП, доказанно влияющие на прогноз, несомненно, заслуживает положительной оценки. Пациентам с СД типа 2 для постоянного приема рекомендованы медикаменты нескольких групп – гипогликемизирующие, липидоснижающие, антигипертензивные [2, 9]. Закономерно, что на эти ЛП и должна приходиться основная часть затрат. Однако нами выявлена недостаточная частота назначения препаратов категории Е (улучшающих качество жизни) во всех стоимостных категориях (группы А, В и С) при значительной доле медикаментов категории N (не имеющих отчетливой доказательной базы): более 10% в группе А, около четверти в группе В, половина – в группе С.

При проведении VEN-анализа обнаружено, что доля ЛП категории N составила 41% (193 из 471) при рекомендуемом нормативе не более 10% [10]; имела место недостаточная частота назначений ЛП категории V (42% при рекомендуемой – не менее 60% [10]) и E (17% при рекомендуемой частоте не менее 30%).

Среди ЛП категории N обнаруживались, например, никотиновая кислота; ноотропы и препараты, «улучшающие мозговое кровообращение» (Фезам, Пирацетам, Луцетам, Ноотропил; Церебролизин); Кортексин; Милдронат; «ангиопротекторы» (пентоксифиллин, Доксисум, Вобэнзим); Актовегин; препараты α -тиоктовой кислоты и витаминов группы В (в том числе в водорастворимых формах); алоэ; АТФ. Кроме того, вызывает сомнения обоснованность выписывания этилового спирта и физиологического раствора в емкостях различного объема. Оптимальным был бы отказ от назначения медикаментов с недоказанной

эффективностью, высвободившиеся материальные ресурсы было бы целесообразно использовать, в первую очередь, на мероприятия, доказанно улучшающие прогноз (препараты категории V, средства самоконтроля гликемии, обучение пациентов), а также на купирующие симптомы заболевания и улучшающие качество жизни медикаменты (категории E).

Наибольших затрат в обследованной группе потребовали ССП в связи с назначением их всем пациентам, а также достаточно высокой стоимостью ряда пероральных ССП и, особенно, некоторых препаратов инсулинов. Достижение целевого HbA1c – сложная задача многофакторной терапии СД типа 2 [11]. Основные затраты при лечении пациентов с СД приходятся на терапию осложнений и на стационарное лечение [12]. В то же время, при достижении целевых уровней метаболических параметров риск развития осложнений в будущем снижается, что также уменьшает и затраты на их терапию [2, 3, 9, 13]. Редкое исследование HbA1c у обследованных пациентов существенно осложняет оценку эффективности ССТ, ее адекватную и своевременную коррекцию.

Второе место в структуре прямых затрат пришлось на АГП, что обусловлено значительной частотой АГ в обследованной выборке, необходимостью комбинированной АГТ с применением современных качественных ЛП [2, 9]. Адекватное лечение АГ снижает риск осложнений в будущем и расходы на их терапию, т.е. тщательный гипотензивный контроль при СД 2 типа обоснован с клинической, социальной и экономической позиций [2, 9, 12]. В обследованной выборке целевой уровень «офисного» АД не был достигнут у большинства пациентов (почти три четверти лиц с АГ к окончанию календарного года). Полученный результат может объясняться нерациональной тактикой гипотензивной терапии, а также особенностями АГ при СД типа 2.

К окончанию анализируемого года статины были назначены лишь пятой части пациентов (см. табл. 3). В соответствии с рекомендациями EASD/ESC [2] статинотерапия показана пациентам с СД типа 2 при наличии сердечно-сосудистых заболеваний независимо от исходного уровня ЛПНП или если общий холестерин выше 3,5 ммоль/л (у лиц в возрасте 40 лет и старше). Среди обследованных 199 пациентов имели не менее одного сердечно-сосудистого заболевания, остальные 28 были старше 40 лет, общий холестерин определен у 22 из 28, во всех случаях превысив 3,5 ммоль/л. Таким образом, все пациенты расценивались как имеющие показания к статинотерапии. Пациенты, имевшие осложнения СД, сердечно-сосудистые заболевания или их сочетание расцениваются как имеющие показания к приему антитромботических ЛП (n=214) [2]. В нашей выборке в течение года достоверно возросло число пациентов, которым рекомендовалась анти-

тромбоцитарная терапия; но число лиц с рекомендованной комбинацией статины и антитромбоцитарного ЛПП оказалось невелико (см. табл. 2). Недостаточная частота назначения препаратов, снижающих риск сердечно-сосудистых осложнений – статинов и антитромбоцитарных препаратов – может рассматриваться как резерв для улучшения результатов терапии. Немедикаментозные методы лечения СД типа 2 – изменение образа жизни, обучение пациентов, самоконтроль – доказанно улучшают результаты лечения и, наряду с оптимизацией многофакторной медикаментозной терапии, являются резервом для улучшения результатов лечения [2, 9]. При недостаточной полноте обследования пациентов, не всегда своевременной и адекватной коррекции многофакторной терапии в обследованной выборке обнаружена достаточно высокая частота госпитализаций пациентов, по-видимому, отражающая проблемы амбулаторного ведения.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с СД типа 2, регулярно наблюдающихся врачом в сельских районах Кировской области, частота назначений ЛПП, доказанно влияющих на прогноз (категории V при VEN-анализе), оказалась несколько ниже рекомендованного норматива (42% вместо 60%). Одновременно выявлено частое назначение ЛПП, не влияющих на прогноз и симптомы заболевания (категории N) при редком назначении препаратов, положительно воздействующих на симптомы и качество жизни (категории E).

2. Обнаружена недостаточная полнота обследования пациентов, препятствующая своевременной диагностике осложнений и адекватной коррекции терапии. Выявленные недостатки ведения на амбулаторном этапе сочетались с достаточно высокой частотой стационарного лечения в течение года.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика лиц с СД 2 типа; M ± O, Me [25; 75], n (%)

Параметр	Значение
Возраст, годы	59,78 ± 9,14
Мужчины / женщины	50 (22) / 177 (78)
Пациенты с гипертонической болезнью	197 (86,8)
Количество осмотров по поводу СД в течение года	9 [7; 12]
Количество осмотров эндокринологом в течение года	2 [1; 4]
Число госпитализаций в стационар в течение года	128 (56,4)
Количество ССП на одного пациента	1 [1; 2]
Количество гипотензивных препаратов на одного пациента с АГ	2 [1; 3]
Количество осложнений у одного пациента	1,5 [1; 2]
Число пациентов:	
с диабетической полинейропатией	110 (48,5)
ишемической болезнью сердца	66 (29,1)
стенокардией напряжения	52 (22,9)
постинфарктным кардиосклерозом	9 (4)
ОНМК в анамнезе	7 (3,1)
макроангиопатией нижних конечностей	23 (10,1)

Таблица 2. Результаты частотного анализа лекарственной терапии

№	МНН, форма выпуска	Торговое название	Дозировка	Количество (доля пациентов, получавших ЛП, %)
1	Индапамид, таблетки	Индап, индапамид	2,5 мг	125 (55,1)
2	Метформин, таблетки	Глюкофаж, Сифор	1000 мг	119 (52,4)
3	Кислота ацетилсалициловая (АСК), таблетки	Кардиомагнил Тромбо-АСС	75 мг 100 мг	103 (45,4)
4	α-тиоктовая кислота	Берлитион 300	300 мг	77 (33,9)
5	0,9% раствор хлорида натрия, флакон	Физиологический раствор	250 мл	72 (31,7)
6	Глибенкламид, таблетки	Манинил	5 мг	66 (29,1)
7	Суспензия изофанного инсулина, флаконы 10,0	Протафан НМ	10,0 (ана 100 Ед/мл)	61 (26,9)
8	Гликлазид модифицированного высвобождения, таблетки	Диабетон МВ	30 мг	60 (26,4)
9	Микроенизированный глибенкламид, таблетки	Манинил 3,5 мг	3,5 мг	50 (22)
10	Бисопролол, таблетки	Конкор	5 мг	46 (20,3)
11	Пирацетам, ампулы	Пирацетам	20% – 5 мл	44 (19,4)
12	Комбинированный витаминный препарат, ампулы	Комбилипен	2 мл	41 (18,1)
13	Спирт этиловый 70°, флакон	Спирт медицинский	100 мл	39 (17,2)
14–16	Амлодипин, таблетки	Амлодипин	10 мг	35 (15,4)
14–16	Депротенизированный гемодериват крови телят, ампулы	Актовегин	5 мл (40 мг/мл)	35 (15,4)
14–16	Никотиновая кислота, 1% раствор, ампулы	Никотиновая кислота	1 мл	35 (15,4)

Таблица 3. Динамика терапии, клинических и лабораторных параметров в течение года; М ± Б, n (%)

Параметр	Начало года	Конец года	p
Число назначений:			
статинотерапии	32 (14,1)	46 (20,3)	0,11
анти тромботической терапии	81 (37,9)	103 (48,1)	0,045
комбинации статина и анти тромботического ЛП	17 (7,5)	27 (11,9)	0,16
Число пациентов, у которых достигнуто целевое АД среди пациентов с АГ	41 (20,8)	51 (25,9)	0,28
Назначение АГТ (число пациентов):			
отсутствие АГТ	8 (4,1)	7 (3,5)	1,0
антигипертензивная монотерапия	40 (20,3)	46 (23,3)	0,54
комбинация двух АГТ	99 (50,3)	97 (48,7)	0,92
комбинация трех АГТ	44 (22,3)	36 (18,3)	0,38
комбинация четырех АГТ	6 (3)	11 (5,6)	0,33
Число назначений			
монотерапии пероральными ССП	78 (34,4)	57 (25,1)	0,04
метформина	106 (46,7)	122 (53,7)	0,16
инсулинотерапии	74 (32,6)	75 (33)	1,0
Систолическое АД, мм рт. ст.	147,64 ± 17,83	143,52 ± 18,84	0,0035
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,37 ± 9,36	85,58 ± 9,57	0,03
ЧСС, ударов в минуту	73,87 ± 6,46	72,31 ± 6,86	0,039
Концентрация HbA1c, %	8,84 ± 2,2	10,17 ± 2,76	0,12
Гликемия натощак, ммоль/л	8,71 ± 2,76	8,61 ± 2,85	0,36
Общий холестерин, ммоль/л	5,51 ± 1,29	5,27 ± 1,32	0,84

ЛИТЕРАТУРА

- Wild S., Roglic G., Green A.R., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimated for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047–1053.
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2007; 9(S): C1–C74.
- Шестакова М. В., Викулова О. К. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета типа 2. *Врач* 2012; 8: 2–7.
- Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложненной сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М.: 2008. 63 с.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Тарасов Е.В., Шестакова Е.А. Фармакоэкономическая оценка терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа на базе ФГБУ Эндокринологический научный центр. *Сахарный диабет*. 2012; 3: 101–109.
- Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед. 2008; С. 74–81, С. 455–522, С. 699–724.
- Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 1165–1172.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: Изд-во «МИА». 2011. С. 355–476.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой 5-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2011. Приложение 3. 72 с.
- Шпигель А.С., Галкин Р.А., Павлов В.В., Кузнецов С.И. Как разработать формуляр. Научные основы формулярной системы региона (руководство для врачей). Самара, 2001; Ж/М.: Перспектива. 2001. С. 34–48.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferranini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; Vol 35, June 2012: 1364–1378.
- Jönsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S5–12.
- Норкус А., Остраускас Р., Шульцайте Р. Экономическая эффективность своевременной диагностики и раннего начала лечения сахарного диабета 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2007; 53(6): 7–11.

Сведения об авторах:**Сапожникова Ирина Евгеньевна**

доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Министерства здравоохранения РФ, канд. мед. наук

Тарловская Екатерина Иосифовна

профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Министерства здравоохранения РФ, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

610017, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Телефон: +7 (8332) 64-09-76

E-mail: kgma@sapir.kirov.ru

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, 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

About the authors:**Sapozhnikova, Irina Evgenyevna**

Associate professor at the Department of Hospital Therapy of the Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, PhD

Tarlovskaya, Ekaterina Iosifovna

Professor at the Department of Hospital Therapy of Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, PhD

Correspondence address:

112 K. Marxa St., Kirov, Russia 610017

Tel: +7 (8332) 64-09-76

Email: kgma@sapir.kirov.ru

Avxentyeva, Maria Vladimirovna

Deputy director of the Center for Health Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), professor at the Department of Public Health Care and Preventive Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences)

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90

Tel: +7 (495) 545-0927

Email: avksent@yahoo.com

ORIGINAL RESEARCH**Analysis of Clinical Efficacy and Efficiency of Diabetes Mellitus Therapy in Common Practice****I.E. Sapozhnikova¹, E.I. Tarlovskaya¹, M.V. Avxentyeva^{2,3}**

¹ Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia

² The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

³ The I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Objective. To analyze clinical efficacy and efficiency of type 2 diabetes mellitus therapy in common practice.

Methods. We analyzed 227 outpatient medical charts of patients with type 2 diabetes mellitus who were followed up regularly during 2009 in 36 Kirov region districts. VEN-, ABC- and frequency analyses of pharmaceutical therapy and medical services were conducted.

Results. Main direct costs were related to antihyperglycemic, antihypertensive drugs and statins (class V in VEN-analysis). Inexpensive medications without proven efficacy (class N) were prescribed more often than medications that improve quality of life (class E). Test for HbA1c level was rarely made (in 15% patients only), thus antihyperglycemic therapy efficacy assessment was not fully possible. Goals of antihypertensive treatment were not achieved in ¾ patients (according to office arterial pressure measurement). Statins were prescribed to small number of patients, also rare testing for LDL complicated assessment of statin therapy adequacy. Hospitalization took place in half of patients during the year.

Conclusion. We revealed frequent use of inexpensive medications without proven efficacy (class N in VEN-analysis), inadequate correction of therapy, rare apply of statins and inadequate frequency of laboratory testing.

KEYWORDS: clinico-economical analysis, ABC-analysis, VEN-analysis, analysis of frequency of prescribing, type 2 diabetes mellitus, assessment of efficacy and efficiency.

Волшебная пуля, или рождение химиотерапии

И.В. Опимах

Издательство «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия

С давних пор ученые искали химические средства лечения болезней. Около ста лет назад химик и биолог Пауль Эрлих ввел в научный жаргон понятие «волшебная пуля». Он называл так свою мечту – препарат, который при введении в организм больного сам найдет и убьет возбудителя болезни, не нанося ущерба пациенту. К этому времени медицина обогатилась новым противотрипаносомным средством атоксилем (органическое производное мышьяка). Эрлих решил испытать различные его производные против возбудителя сифилиса. Успех ждал исследователя на 606-м соединении. Он назвал его сальварсаном (спасающим), и действительно препарат спас жизни тысячам больным различными спирохетозами (сифилис, фрамбезия и др.).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: волшебная пуля, химические красители, противодифтерийная сыворотка, атоксил, трипаносомы, сальварсан, сифилис, химиотерапия.

18 июня 1821 г. в Берлинском драматическом театре с огромным успехом прошла премьера оперы Карла Марии фон Вебера «Вольный стрелок», которая вскоре завоевала сцены лучших театров Европы. Герой оперы, Макс, страстно влюблен в прекрасную Агату и хочет жениться на ней. Чтобы произвести должное впечатление на отца девушки, он должен победить в соревновании стрелков. И тогда в сюжете возникает дьявол и его семь волшебных пуль, которые всегда попадают в цель. У оперы вполне благополучный финал – Макс удается не продать душу дьяволу и стать мужем Агаты.

Однажды на представление оперы попал и немецкий химик Пауль Эрлих. Легенда гласит, что именно тогда у него родилась мечта создать лекарство, которое, как волшебная пуля, поражало бы только цель – болезнетворные микробы, не разрушая здоровые ткани. Но скорее всего, слушая волшебную музыку Вебера, Эрлих просто нашел образ того, о чем он уже давно размышлял и что так истово искал несколько лет...

Пауль Эрлих (1854–1915) – химик и врач, ученый-бактериолог, иммунолог, фармаколог, автор методов изготовления противодифтерийной сыворотки, профессор, лауреат Нобелевской премии. Однако славу ему принесли совсем не достижения в иммунологии, за которые он получил «Нобеля» (вместе с И.И. Мечниковым), и не другие его важнейшие открытия. Он стал известным во всем мире благодаря разработке лекарства от сифилиса, положившего начало химиотерапии и фактически всей современной фармакоиндустрии. Сальварсан, или «препарат 606», стал первым в ряду синтезированных препаратов, специально предназначенных для борьбы с инфекциями внутри организма человека.

Выдающийся ученый родился в 1854 г. в Силезии, в городке Штрелен. Его родители были весьма далеки от

науки: отец, Измар Эрлих, владел постоянным двором, трактиром и винокурней, а мать, Роза Вейгерт, вела дом и занималась детьми – в семье кроме Пауля росли еще три девочки. Зато у Пауля был потрясающий двоюродный брат – Карл Вейгерт, микробиолог, один из пионеров окрашивания анилиновыми красителями живых тканей. Он-то и увлек юного Эрлиха тайнами микромира, недоступного простым смертным. Наверное, тогда же сложился и стиль мышления Эрлиха, позволивший ему сделать поистине революционные открытия. Как-то, когда Пауль еще учился в гимназии, преподаватель попросил своих учеников написать сочинение на весьма романтическую тему «Жизнь как мечта». Что же написал гимназист Эрлих? «Основа жизни заключается в нормальных процессах окисления. Мечты же являются результатом функционирования нашего мозга, а функции мозга есть не что иное, как то же самое окисление. Мечты – это нечто вроде фосфоресценции мозга». Можно представить себе реакцию учителя!

Неудивительно, что этот сын трактирщика, но двоюродный брат микробиолога Вейгерта, окончив гимназию, поступил в Страсбургский университет на медицинский факультет. Однако студентом он оказался отвратительным – им были недовольны и профессора Страсбургского университета, и их коллеги, преподававшие в университетах Бреслау, Фрайбрга и Лейпцига, где Эрлих также успел поучиться. Дело было в том, что Эрлих упорно отказывался ходить в анатомический театр и заучивать тысячи латинских названий, которые должен был знать каждый уважающий себя врач. Будущего нобелевского лауреата влекли химия и микробиология, а эти «мелочи», которых требовали от него почтенные профессора, казались ему абсолютно несущественными. Однако диплом врача ему все-таки выдали – в Лейпциге, в 1878 г.

В том же году Эрлих получил место в берлинской университетской клинике Шарите, где проработал девять лет. Он лечил людей – старался, во всяком случае. Но каждую свободную минуту проводил в лаборатории, где окрашивал разные ткани разными красителями, совершенствуя технику окраски биологических препаратов. А между тем ряд красителей непрерывно рос, и оказалось, что определенные красители концентрируются в определенных тканях, клетках и даже в отдельных клеточных структурах. По ходу дела Эрлих впервые обнаружил гематоэнцефалический барьер между кровеносной и центральной нервной системой, а также лейкоциты, вскоре научившись различать их типы.

В один прекрасный день Эрлих ввел свою любимую краску – метиленовую синь – в ушную вену кролика. Эффект был поразительный – краска разнеслась кровью по всему организму, но связалась, то есть окрасила, лишь чувствительные нервные окончания! А вдруг, подумал Эрлих, этот краситель, связываясь с нервными окончаниями, будет влиять на них и подавлять боль? В ажиотаже доктор тут же принялся вводить метиленовую синь своим пациентам, страдающим от непереносимых болей. Правда, эксперимент быстро прекратили, и результаты его доподлинно неизвестны, однако идея – найти вещество, по сути, этакую «волшебную пулю», которая будет «окрашивать» только определенную цель, – прочно засела в сознании Эрлиха.

В 1882 г. Роберт Кох открыл возбудитель туберкулеза – туберкулезную палочку. Эрлих решил поэкспериментировать и с этой смертоносной бактерией. Выяснилось, что болезнетворные микроорганизмы поглощали красители намного лучше, чем клетки здоровых тканей. Многие химические красители ядовиты. Задача стала ясна: создать препарат, который уничтожает возбудителей инфекции, но при этом не отравляет организм человека. «Средства против бактерий нужно искать среди красителей. Они пристают к волокнам тканей и таким образом окрашивают материю. Таким же образом они пристают и к бактериям и тем самым убивают их. Они прокалывают бактерии, как иглы бабочек. Среди красителей мы найдем победителей бактерий и уничтожим инфекционные болезни», – писал Эрлих. Опыты с микробами так просто не проходят, и за счастье заниматься любимым делом, как правило, приходится платить. В 1888 г. Эрлих заболел туберкулезом. Он уезжает на два года в Египет, и там, в сухом жарком климате туберкулез как будто отступает, зато появляются симптомы диабета... Однако Эрлих не унывает. Вернувшись в Берлин, он обнаруживает, что его место в клинике занято, и организовывает свою лабораторию, собрав замечательную команду настоящих профессионалов – среди них химик Альфред Бертхейм и бактериолог Сакахиро

Хата. Сотрудники его любят и уважают – во-первых, он истово предан науке; во-вторых, блестяще образован, читает научные журналы на нескольких языках; в незанятые опытами и чтением время открыт, весел, может выпить кружку пива и поговорить о жизни как со своим старым лаборантом, так и с коллегами-учеными. Рассказывая о новых идеях, пишет формулы на всем, что подвернется под руку – на салфетках, столе, стене и даже на манжетах рубашки. При этом непрерывно курит сигары – самые дорогие и пахучие! А еще Эрлих любит на досуге поиграть в карты, почитать хороший детективчик (особенно ученый уважал Конан Дойла и даже переписывался с ним). К серьезному искусству и литературе он, правда, относился весьма несерьезно, путал Шиллера и Шекспира (да и как их не перепутать – оба на Ш!), а в театр ходил только по большой просьбе любимой жены, да и там, как, к примеру, на опере «Вольный стрелок», размышлял о науке.

Итак, Эрлих продолжает экспериментировать с красителями. А через три года Роберт Кох (сам Кох!) предлагает ему возглавить лабораторию в своем Институте инфекционных болезней. Здесь Эрлих создаст противодифтерийную сыворотку. Ранее над этой проблемой безуспешно бился другой сотрудник Коха – Эмиль фон Беринг. Уже в 1894 г. с помощью эрлиховой сыворотки врачи спасли от верной смерти 220 больных детишек! Но удивительное дело – Берингу удалось каким-то образом отодвинуть Эрлиха и приписать победу над дифтерией себе! А в 1901 г. он даже стал нобелевским лауреатом по физиологии и медицине! (Кстати, первым лауреатом в этой номинации. Но справедливость иногда все-таки торжествует – прошло несколько лет, и Эрлих получил своего «Нобеля».)

Но тогда их пути уже разошлись – в 1896 г. Эрлих стал директором собственной лаборатории, названной весьма пафосно «Прусский королевский институт разработки и контроля сывороток». Располагался этот институт под Берлином, в Штеглице. Большим его назвать было трудно: он состоял всего из двух помещений – в одном раньше находилась пекарня, а в другом – конюшня. Здесь Эрлих сделал много важных вещей, в частности, разработал действующую и сегодня систему международных единиц токсичности. В 1899 г. он переехал во Франкфурт-на-Майне – местная еврейская диаспора выделила ему большие деньги для создания новой лаборатории, Королевского института экспериментальной терапии. Эрлих попытался было побороться с раком, но, получив множество сведений о развитии этой страшной болезни, средства для борьбы с ней не нашел. Противник оказался очень непростым...

В 1908 г. Эрлих вместе с Мечниковым получил Нобелевскую премию – за создание теории иммунитета. Удивительно то, что их теории, по сути, противоре-

ложны, однако это не мешало ученым сохранять уважительные отношения, а впоследствии оказалось, что оба были правы. Так бывает в науке...

А между тем слава Эрлиха творила чудеса, и одним из таких чудес стало решение фрау Франциски Шпейер, вдовы известного немецкого банкира. Эта дама решила увековечить память мужа, пожертвовав немалую сумму на создание научно-исследовательского института «Дом Георга Шпейера» (со всем необходимым оборудованием, виварием, оплатой работы высококвалифицированных специалистов и т.д.), но с условием, что директором института станет доктор Пауль Эрлих. У Эрлиха появились возможности для осуществления своей мечты – создания «волшебной пули», и он тут же взялся за дело. Для опытов он выбрал удобную модель – открытые незадолго до этого трипаносомы, одноклеточные паразиты, вызывающие заболевания половых органов у лошадей. Трипаносомы были хорошо видны в микроскоп и при их введении мышам несчастные животные заболели и умирали.

В течение трех лет Эрлих испытал на трипаносомах более 500 красителей. Итог был неутешительный: даже те красители, которые концентрировались в трипаносомах, их не убивали. В 1906 г. Эрлих, просматривая научные публикации и прочитав в одной статье о новом лекарстве атоксиле, органическом производном мышьяка. Атоксил благотворно влиял на мышей, страдавших сонной болезнью. (Сонная болезнь, или африканский трипаносомоз – заболевание людей и животных, вызываемое тоже трипаносомами (*Trypanosoma brucei*), переносчиком которых является муха цеце). Однако людям атоксил не помогал – от него они слепли, а потом все равно умирали.

И тогда Эрлих решил создать на основе атоксила другой препарат, который будет концентрироваться в трипаносомах, не затрагивая клетки организма. Работа закипела. Большой вклад внес японец Сахатири Хата. Он с чисто самурайской выдержкой и терпением вводил мышам возбудителя болезни, а затем очередную модификацию атоксила, которая могла – или не могла – их спасти. Прошло три года непрерывных исследований. Одни препараты были довольно эффективны в смысле трипаносом, зато оказались ядовиты для мышек, другие совсем не работали. Успех пришел с веществом под номером 606 – оно убивало всех трипаносом, при этом не нанося никакого вреда мышкам! И вот тут Эрлих подумал о сифилисе и его возбудителе, о которых как-то прочитал в научном журнале. История открытия сальварсана показывает, как важно для ученого быть в курсе работ коллег!

В 1905 г. в медицине произошло знаменательное событие. Немецкие ученые Фриц Шаудин и Эрих Гоффман открыли возбудитель сифилиса – болезни, которая уже многие века мучила человечество, не

оставляя людям никаких надежд на спасение. Длинного, прозрачного спиралевидного микроба называли «бледной спирохетой» (*Treponema pallidum*). Шаудин заявил, что этот микроб – родственник трипаносом. Это оказалось неверным, но натолкнуло Эрлиха испытать «препарат 606» на бледной спирохете.

Задача стояла грандиозная – избавить мир от смертельной болезни, а потому маленькие мышки уже не годились. В институт стали прибывать кролики и петухи, которых тут же заражали сифилисом, и совсем недавно бойкие «орлы» превращались в поникших сифилитиков. Вот тут-то им и начинали вводить «препарат 606». И – о чудо! – совсем недавно несчастные, обреченные на смерть петушки, уже высматривали хорошеньких курочек, а кролики, залечив свои язвы, вновь готовились стать отцами! Поняв, что его «препарат 606» победил сифилис, Эрлих тут же передал новое лекарство знакомым врачам для испытаний на людях. Вскоре выяснилось, что сальварсан – так был назван «препарат 606» – вызывает некоторые побочные эффекты, а потому еще через три года был разработан «препарат 914», названный неосальварсаном, более эффективный и безопасный, который и стали применять в лечении сифилиса. Так доктор Эрлих победил одну из самых опасных болезней и создал первую в истории медицины «волшебную пулю».

В 1910 г. научная общественность уже знала об успехах Эрлиха, и потому участники конгресса в Кенигсберге, состоявшегося в том году, встречали ученого бурными аплодисментами.

В своем выступлении Эрлих сообщил о некоторых результатах использования нового лекарства. Он рассказал об одном пациенте, чья глотка была так изъедена язвами, что его приходилось кормить через трубку. В два часа дня ему было сделано вливание «606», а к ужину он уже с удовольствием поглощал бутерброд с колбасой! Поведал Эрлих и о несчастной женщине, у которой были такие мучительные боли в костях, что она годами принимала морфий, дабы хоть немного поспать. Ей было сделано вливание «606», и в ту же ночь она, без всякого морфия, спокойно и крепко уснула. Это было настоящее чудо!

Никакие сыворотки и вакцины охотников за микробами не могли сравниться с благотворным действием «волшебной пули» Пауля Эрлиха – его «препарата 606». Доклад ученого закончился овацией. Все собравшиеся в зале понимали: работа Эрлиха ознаменовала собой начало новой эры в медицине и фармакологии – эры химиотерапии.

Препарат поступил на рынок уже в том же 1910 г. Поначалу его синтезировали прямо в институте, за первый год было реализовано 60 000 доз! Интерес к нему был огромен – до этого времени сифилис лечили ртутными препаратами, а ртуть – страшный яд! Сальварсан на этом фоне выглядел просто панацеей, по-

сколько спасал больных на последних стадиях болезни. Однако врачи сообщали и о том, что у принимавших сальварсан возникали судороги и паралич ног, а некоторые после инъекций препарата даже умирали! Почему такое случалось? В те времена система клинических испытаний была плохо разработана, лекарство выпустили на рынок без списка противопоказаний, кроме того, недостаточная квалификация врача тоже могла вызвать отрицательные эффекты. Так или иначе, началась дискредитация препарата и травля его создателя. Тут, конечно, вспомнили и о том, что Эрлих – еврей. Антисемиты с удовольствием использовали этот факт в своих пропагандистских выпадах. А в одной из франкфуртских газет появилась статья ее главного редактора, где Эрлих и его коллеги обвинялись в шарлатанстве, принудительном лечении проституток и опытах на людях. Дело дошло до суда, после чего Эрлих и его сотрудники были оправданы по всем статьям, зато клеветника приговорили к году тюрьмы – «за клеветническую публикацию с целью сенсации и рекламы своего издания». Однако травля Эрлиха не утихла, и в марте 1914 г. «по просьбе трудящихся» слушания по делу сальварсана прошли уже в самом рейхстаге. Решение было принято вполне соломоново: призвать врачей к осторожности в применении препарата, а ученым продолжить его исследования.

Все эти события несомненно повлияли на здоровье Эрлиха. В 1914 г. он перенес микроинсульт, но выстоял и продолжил работу. В августе 1915 г. он отдыхал на курорте Бад-Хомбург, где его настиг повторный инсульт, от которого оправиться уже не удалось. Выдающийся ученый скоропостижно скончался 20 августа.

Прошло еще 7 лет, и наконец, научное общество дерматовенерологов Германии единодушно подтвердило «ценность сальварсана как наиболее эффектив-

ного средства в борьбе с таким народным бедствием, каким является сифилис». «Препарат 606» оставался на вооружении врачей еще три десятка лет, а потом ему на смену пришел пенициллин.

Сегодня 90% всех лекарств – и тех, что продаются в аптеках, и тех, что применяются в клиниках, – синтетические вещества, созданные в лабораториях. Многие из этих препаратов по-прежнему получают методом проб и ошибок – примерно так, как в начале прошлого века получил свой сальварсан Пауль Эрлих, великий ученый, открывший эру химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия в 2 т. М.: Прогресс, 1992.
2. де Крюи П. Охотники за микробами. М.: Амфора, 2006.
3. Эрлих Г. Золото, пуля, спасительный яд. 200 лет нанотехнологий. М.: Колибри, Азбука-Аттикус, 2012.

Сведения об авторе:

Опимах Ирина Владимировна

ведущий редактор издательства «Бином. Лаборатория знаний»

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (916) 588-7762

E-mail: opimach@yandex.ru

About the author:

Opimakh, Irina Vladimirovna

Editor-in-chief at the publishing house “Binom. Laboratory of knowledge”, Moscow, Russia

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90

Tel: +7 (916) 588-7762

Email: opimach@yandex.ru

HISTORY

The Magic Bullet, or the Birth of Chemotherapy

I.V. Opimakh

Publishing House “Binom. Laboratory of knowledge”, Moscow, Russia

Scientists started looking for chemical agents capable of curing diseases a long time ago. About a hundred years ago, the chemist and biologist Paul Ehrlich added the term “magic bullet” to the scientific vocabulary. He used this phrase to refer to his dream – a drug that would locate and kill the pathogen after being administered to the patient’s body without harming the patient. By that time medicine had already taken aboard a new effective drug used against trypanosomiasis – atoxil (an organic compound of arsenic). Ehrlich decided to test various derivatives of this compound to fight syphilis. His 606th attempt was crowned with success. He called the new drug salvarsan (the savior), and it did save thousands of lives, helping many patients who suffered from various spirochetoses (syphilis, yaws, and so on).

KEYWORDS: the magic bullet, chemical dyes, antidiphtherial serum, atoxil, trypanosomes, salvarsan, syphilis, chemotherapy.