

Медицинские технологии

оценка и выбор

№ 3 (17) | 2014

*Экспертное мнение
должно быть востребовано!*

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос»

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

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

РЕДАКЦИЯ:

В. В. Омеляновский | главный редактор, д.м.н., профессор

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

М. Д. Гроздова | научный редактор

М. Г. Нефёдова | заведующий редакцией

А. А. Романов | дизайн и верстка

Н. А. Спасова | 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/journal/>

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.

Medical Technologies

Assessment and Choice

№ 3 (17) | 2014

*Expert Opinion
Must Be On High Demand!*

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

Grozдова M. D. | Science Editor

Nefedova M. G. | Managing Editor

Spasova N. A. | Translator

Romanov A. A. | Design

EDITORIAL OFFICE

The Address for Correspondence:

Sub/Box 90, 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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель Редакционной коллегии

Володин Николай Николаевич

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заслуженный врач РФ, руководитель научно-консультационного центра Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Заместитель председателя

Петренко Валентина Александровна

Москва, Член Комитета Совета Федерации по социальной политике, заместитель председателя Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, доктор педагогических наук.

Члены Редакционной коллегии:

Арутюнов Григорий Павлович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапией педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Власов Василий Викторович

Москва, президент Общества специалистов доказательной медицины (ОСДМ), профессор кафедры управления и экономики здравоохранения факультета государственного и муниципального управления НИУ ВШЭ, доктор медицинских наук.

Герасевич Виталий

Рочестер, старший преподаватель медицины и анестезиологии, отделение анестезиологии, реанимационное подразделение, клиника Мейо.

Дмитриев Виктор Александрович

Москва, генеральный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей (АРФП).

Колбин Алексей Сергеевич

Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ), руководитель Регионального Центра мониторинга безопасности лекарственных средств (государственная система мониторинга безопасности лекарств, Фармаконадзор) в Северо-Западном федеральном округе РФ и городе Санкт-Петербурге.

Леонова Марина Васильевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Максимкина Елена Анатольевна

Москва, доктор фармацевтических наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова.

Мешковский Андрей Петрович

Москва, доцент кафедры организации производства и реализации лекарственных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Москва, заместитель директора ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН по научной работе, директор

НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН.

Насонов Евгений Львович

Москва, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН», доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент Ассоциации ревматологов России, член правления Московского городского научного общества терапевтов, член Американской коллегии ревматологов.

Реброва Ольга Юрьевна

Москва, профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Северенс Ханс

Роттердам, профессор экономики здравоохранения Университета Эразма Роттердамского.

Семенов Владимир Юрьевич

Москва, профессор кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук.

Соколов Андрей Владимирович

Москва, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор биологических наук.

Солдатова Ирина Геннадьевна

Москва, доктор медицинских наук, доцент кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского национального научно-исследовательского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный неонатолог Департамента здравоохранения города Москвы, зам. директора Центра по оценке технологий в здравоохранении Российской академии государственной службы при Президенте Российской Федерации.

Хачатрян Нана Николаевна

Москва, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук.

Хоч Джефри Стюарт

Торонто, директор Фармакоэкономической группы Онкологического комитета провинции Онтарио, профессор Университета Торонто.

Чазова Ирина Евгеньевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела системных гипертензий «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, вице-президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Чухраев Александр Михайлович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза».

Шимановский Николай Львович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Шипков Владимир Григорьевич

Москва, исполнительный директор Ассоциации международных фарм производителей (АИРМ).

EDITORIAL BOARD

Chairman

Volodin, Nikolay Nikolaevich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Scientific Counseling Center of the Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, President of the Russian Association of Perinatal Medicine.

Deputy Chairman

Petrenko, Valentina Aleksandrovna

Moscow, Member of the Social Policy Committee of the Federation Council, Deputy Chairman of the Council for Disabled Affairs at the Chairman of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation, Doctor of Pedagogical Sciences.

Members of the Editorial Board:

Arutyunov, Grigoriy Pavlovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Head of the Department of Internal Diseases and General Physiotherapy of the Pediatric Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Vlasov, Vasily Viktorovich

Moscow, President of the Russian Society for Evidence-based Medicine, Professor of the Department of Healthcare Management and Economics of the Department of Public Administration of the National Research University Higher School of Economics, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Gersevich Vitaly

Rochester, Assistant Professor of Medicine and Anesthesiology, Department of, Anesthesiology, Intensive Care Division, Mayo Clinic.

Dmitriev, Viktor Aleksandrovich

Moscow, General Director, Association of Russian Pharmaceutical Manufacturers (ARPM).

Kolbin, Alexey Sergeevich

St. Petersburg, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of Clinical Pharmacology Laboratory of the Medical Department of the St. Petersburg State University, Head of Regional Center for Pharmaceutical Safety Monitoring (state pharmaceutical safety monitoring system, Pharmacovigilance) of Northwestern Federal District of the Russian Federation and city of St. Petersburg.

Leonova, Marina Vasilyevna

Moscow, PhD (Doctor of Sciences), Professor of the Clinical Pharmacology Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Maksimkina, Elena Anatolyevna

Moscow, Doctor of Pharmacy, Professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Meshkovskiy, Andrey Petrovich

Moscow, Assistant Professor of the Department of Pharmaceutical Manufacturing and Sales Organization, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Namazova-Baranova, Leyla Seymurovna

Moscow, Deputy Director for scientific affairs of the Federal State Budget Organization "Scientific Center for Children's Health" of the Russian Academy of Medical Sciences, Director of the Scientific Research Institute of Preventive Pediatrics and Medical Rehabilitation, Professor, PhD (Doctor of

Medical Sciences), Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences.

Nasonov, Evgeny Lvovich

Moscow, Director of Federal State Budget Organization "Scientific-Research Institute for Rheumatology" of the Russian Academy of Medical Sciences, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, President of the Russian Rheumatology Association, Board Member of the Moscow City Scientific Society of Physicians, Member of the American College of Rheumatology.

Rebrova, Olga Yuryevna

Moscow, Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Severens, Hans

Rotterdam, Professor of Health Economics, Erasmus University Rotterdam.

Semenov, Vladimir Yuryevich

Moscow, Professor of the Department of Medical Sociology, Health Economics and Health Insurance, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Sokolov, Andrey Vladimirovich

Moscow, Professor of Clinical Pharmacology and Propaeutics of Internal Diseases Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Doctor of Biological Sciences.

Soldatova, Irina Gennadyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Assistant Professor of Neonatology Department of the Faculty for Continuous Medical Education of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Chief Neonatologist of the Moscow City Healthcare Department, Deputy Director of the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration.

Khachatryan, Nana Nikolaevna

Moscow, Professor of the Department of Surgical Pathology and Clinical Angiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Hoch, Jeffrey Stuart

Toronto, Director of Pharmacoeconomic Research Unit, Cancer Care Ontario, Professor of Toronto University.

Chazova, Irina Evgenyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of the Department of the Systemic Hypertension of the "Russian Cardiology Research and Production Complex" of the Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Medical Society for Arterial Hypertension, Vice President of the National Stroke Association.

Chukhraev, Aleksandr Mikhaylovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, General Director of the Federal State Organization Interbranch Scientific and Technical Complex "Eye Microsurgery".

Shimanovskiy, Nikolay Lvovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of Molecular Pharmacology and Radiobiology Department of the Biomedical Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Shipkov, Vladimir Grigoryevich

Moscow, Executive Director of the Association of International Pharmaceuticals Manufacturers (AIPM).

Медицинские технологии
оценка и выбор

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 5

МЕТОДОЛОГИЯ

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

Теоретические основы экономической оценки медицинских технологий 10

Мирошниченко И. И., Птицина С. Н., Симонов А. Н.

Методические основы персонализированной медицины 18

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

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

Роль оценки технологий в здравоохранении, систем возмещения и ценообразования в соглашениях о разделении рисков 25

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Харит С. М., Брико Н. И.

Актуальные проблемы вакцинопрофилактики и способы их решений: опыт экспертного совета по здравоохранению комитета совета Федерации по социальной политике 32

Мешковский А. П.

Материалы 67-й сессии всемирной ассамблеи здравоохранения по лекарственным средствам 36

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сура М. В., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Татаринов А. П., Герасимова К. В.

Анализ количества и объемов финансирования больных с редкими заболеваниями в РФ. 43

Ватолина М. А., Самородская И. В., Клименко Т. В., Бойцов С. А.

Необходимость новых подходов к корректной оценке роли психоактивных веществ в смертности населения 51

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Опимах И. В.

Страсти по инсулину 58

Medical Technologies
assessment and choice

NEWS DIGEST 5

METHODOLOGY

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

Introduction to Economic Evaluation of Health Technologies 10

Miroshnichenko I. I., Ptitsina S. N., Simonov A. N.

Methodology of Personalized Medicine 18

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Fedyayev D. V., Maximova L. V., Omelyanovsky V. V.

The Role of Health Technology Assessment, Reimbursement and Pricing Systems in Risk-Sharing Agreements 25

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Kharit S. V., Brico N. I.

Topical Issues with Preventive Vaccination and Ways to Address them: Experience of Expert Advisory Body on Healthcare of the Federation Council Committee on Social Policy 32

Meshkovski A. P.

Documents of the 67th Session of the World Health Assembly for Pharmaceuticals 36

ORIGINAL RESEARCH

Sura M. V., Omelyanovsky V. V., Avksentyeva M. V., Tatarinov A. P., Gerasimova K. V.

Analysis of Amount and Volume of Financing Patients with Orphan Diseases in the Russian Federation 43

Vatolina M. A., Samorodskaya I. V., Klimenko T. V., Boytsov S. A.

Need for New Approaches to the Correct Assessment of the Role of Psychoactive Substances in Population Mortality 51

HISTORY

Opimakh I. V.

Passion for Insulin 58

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: НОВОСТИ

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

Проведен **систематический обзор** литературы, содержащей сведения о значениях полезности разных состояний здоровья при **СД типа 2** и его осложнениях. На основании результатов обзора исследователи предложили ряд значений полезности, которые можно применять при моделировании затратной эффективности новых методов лечения **СД 2 типа**. В ходе обзора выявлены некоторые ограничения при определении единых значений полезности, такие как использование в разных исследованиях различных инструментов для оценки предпочтений пациентов, вариабельность подходов к набору пациентов, гетерогенность статистического анализа, высокая вариабельность точечных оценок, а также недостаток современных данных, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этой области. Тем не

менее, по мнению авторов обзора, договоренность о единых значениях исходных параметров, используемых в анализе различных медицинских технологий, позволит в будущем добиться большей последовательности и согласованности при оценке новых методов лечения. Результаты исследования доступны по ссылке: [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(14\)00054-0/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(14)00054-0/abstract).

*Источник: ISPOR
(<http://www.ispor.org/pressrelease/diabetes-HTA-values.asp>)*

Еще одно из проведенных **исследований** посвящено адаптации **мета-аналитических методов для синтеза описательных эпидемиологических данных**, полученных в различных популяциях. Предложенный авторами подход позволяет более точно оценивать стандартизованный эффект, а также упрощает процесс объединения данных о глобальном или локальном бремени заболевания. Авторы исследования говорят о том, что такой подход позволит получать более реалистичные результаты при оценке бремени заболевания и, соответственно, более справедливо распределять ресурсы системы здравоохранения между различными вмешательствами. Результаты

исследования доступны по ссылке: <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2814%2901846-4/abstract>.

*Источник: ISPOR
(<http://www.ispor.org/pressrelease/burden-of-disease-sub-population.asp>)*

Комитет экспертов Европейского Сообщества по редким заболеваниям (European Union Committee of Experts on Rare Diseases, EUCERD)

Опубликована версия 2014 г. ежегодника «**Отчет о текущем положении дел в области орфанных заболеваний в Европе**». Данный ежегодник состоит из следующих частей:

1. Обзор текущей деятельности по орфанным заболеваниям (<http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivities.pdf>).
2. Ключевые разработки в области орфанных заболеваний в Европе в 2013 г. (<http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesII.pdf>).
3. Деятельность Европейской Комиссии по орфанным заболеваниям (<http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesIII.pdf>).
4. Деятельность Европейского агентства лекарственных средств и

Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ЗНО – злокачественное новообразование
КИ – клиническое исследование
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПТ – наилучшая поддерживающая терапия
НЯ – нежелательные явления
ПегИФН – пегилированный интерферон

РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
ОКС – острый коронарный синдром
СД – сахарный диабет
УВО – устойчивый вирусологический ответ
ФНО – фактор некроза опухоли
ХГС – хронический гепатит С
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

прочая деятельность в Европе в области орфанных заболеваний (<http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesIV.pdf>).

5. Деятельность стран-членов Евросоюза и других европейских стран в области орфанных заболеваний (<http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesV.pdf>).

Источник: EUCERD
(http://www.eucerd.eu/?page_id=15)

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

Опубликован **отчет NICE**, по итогам которого **рекомендовано** применение **прасугрела** в комбинации с аспирином при **ОКС** для предотвращения тромбообразования у пациентов с инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, а также при проведении ЧКВ. Следует отметить, что в 2009 г. NICE уже оценивал клиническую и затратную эффективность прасугрела. Однако в связи с появлением препарата тикагрелор, применяемого по аналогичным показаниям, а также снижением цены на клопидогрел (в связи с появлением генерических версий данного препарата), NICE произвел повторную оценку прасугрела и установил, что на текущее время прасугрел может являться терапевтической опцией для большего числа пациентов, нежели ранее. Полная версия отчета доступна по ссылке: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta317/resources/guidance-prasugrel-with-percutaneous-coronary-intervention-for-treating-acute-coronary-syndromes-review-of-technology-appraisal-guidance-182.pdf>.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/NICE-recommends-prasugrel-Efient-preventing-blood-clots-in-people-with-acute-coronary-syndromes>)

Опубликован **отчет NICE**, согласно которому **рекомендовано** применение препарата **алемтузумаб при рассеянном склерозе**. Такое решение обусловлено большей эффективностью и меньшими затратами при применении алемтузумаба в сравнении с препаратами-конкурентами. Также отмечается, что применение алемтузумаба позволяет пациентам вернуться к тому образу жизни, который они вели до заболевания. Полная версия данного отчета доступна по ссылке: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/guidance-alemtuzumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/News/Press-and-Media/nice-recommends-new-treatment-option-for-patients-with-multiple-sclerosis>)

Также опубликован **предварительный отчет NICE**, по результатам которого **рекомендовано** применение **ипилимумаба при распространенной меланоме**. Ипилимумаб рекомендуется как терапия первой линии для пациентов с нерезектабельной (невозможность полного удаления опухоли) или метастатической меланомой. Обоснованием для вынесения положительной рекомендации стало предоставление заказчиком дополнительных данных, более убедительно демонстрирующих преимущество ипилимумаба в сравнении со стандартной терапией по критерию выживаемости. Ранее NICE рекомендовал данный препарат также и в качестве терапии второй линии. Отметим, что ранее, по заключению немецкого агентства по ОТЗ IQWiG, не было установлено добавленной терапевтической ценности ипилимумаба при распространенной меланоме, т.к., по мнению экспертов IQWiG, представленное производителем КИ было проведено с систематическими ошибками в пользу ипилимумаба.

Предварительный отчет NICE доступен по ссылке: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/News/Press-and-Media/nice-proposes-ipilimumab-as-a-first-treatment-for-advanced-skin-cancer>)

Еще один опубликованный **отчет NICE рекомендует** применение препарата **канаглифлозин** у пациентов с **СД 2 типа**. По заключению NICE, канаглифлозин является клинически и экономически эффективной терапевтической опцией для пациентов с данным заболеванием. Его применение рекомендовано в сочетании с другими противодиабетическими препаратами, в том числе – с инсулином. При необходимости применения двух противодиабетических лекарственных средств назначение канаглифлозина пациентам, получающим метморфин, допустимо только в том случае, если прием сульфонилмочевины неприемлем из-за высокого риска возникновения гипогликемии с дальнейшими негативными последствиями. При необходимости назначения пациенту трех противодиабетических препаратов, канаглифлозин рекомендован в сочетании с метморфином и сульфонилмочевинной, либо в сочетании с метморфином и тиазолидиндионом. Следует отметить, что снова наблюдаются противоречия в решениях разных агентств по ОТЗ: в Германии IQWiG не удалось подтвердить добавленную терапевтическую ценность канаглифлозина при СД 2 типа по причине недостаточного объема данных, представленных производителем для анализа.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/News/Press-and-Media/canagliflozin-approved-as-a-treatment-for-type-2-diabetes-in-nhs>)

Опубликован **предварительный отчет NICE**, по итогам которого **не рекомендовано** применение препарата **абиратерон** у пациентов с **раком простаты**. Ранее абиратерон уже был рекомендован NICE при данной патологии после применения доцетаксел-содержащих режимов химиотерапии. Нынешняя же оценка касалась применения абиратерона до курса химиотерапии. Применение данного препарата не рекомендовано у пациентов с распространенным заболеванием, получающих гормональную терапию, и у пациентов с меньшим числом симптомов. Несмотря на важность предоставления пациентам возможности отсрочить начало химиотерапии при данном заболевании, NICE вынужден был принять отрицательное решение в связи с недостаточной затратной эффективностью препарата, исходя из результатов экономической модели, представленной производителем. По данным КИ, абиратерон оказался эффективнее в сравнении с плацебо по критерию выживаемости без прогрессирования, но эксперты NICE подчеркивают отсутствие затратной эффективности абиратерона при предложенной производителем цене на препарат. Полная версия предварительного отчета будет опубликована на сайте NICE в течение сентября.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/NICE-appraisal-of-earlier-treatment-with-abiraterone-for-prostate-cancer>)

По результатам опубликованной окончательной версии **отчета NICE** **рекомендуется** применение **диметилфумарата** при **рассеянном склерозе**. Данный препарат рекомендован в качестве терапевтической опции при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе (2 клинически значимых рецидива в течение предшествующих двух лет) в случае, если выполняются 2 условия:

- заболевание не является высокоактивным или быстро прогрессирующим;
- производитель предоставляет диметилфумарат со скидкой через согласованные схемы доступа для пациентов.

Преимуществом диметилфумарата по сравнению с препаратами-конкурентами является его большая эффективность по критериям частоты возникновения рецидивов и прогрессирования с инвалидизацией. Другое преимущество заключается в том, что диметилфумарат принимается перорально, тогда как другие представленные на рынке препараты вводятся инъекционно. Окончательная версия отчета NICE доступна по ссылке: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/guidance-dimethyl-fumarate-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/NICE-recommends-new-treatment-option-for-multiple-sclerosis-dimethyl-fumarate>)

Опубликован еще один **предварительный отчет**, по результатам которого **NICE рекомендовал** применение **софосбувира** у пациентов с **ХГС**. В комбинации с ПегИФН и рибавирином, софосбувир рекомендован следующим группам пациентов:

- пациенты с ХГС генотипа 1;
- пациенты с ХГС генотипа 3 с циррозом печени;
- пациенты с ХГС генотипа 3 без цирроза, в случае, если они ранее получали терапию в связи с гепатитом С.

В комбинации только с рибавирином, софосбувир рекомендован следующим группам пациентов:

- Пациенты с ХГС генотипа 2 – при отсутствии таких факторов, как предшествующая терапия либо непереносимость или нежелательность назначения интерферона; пациентам, по-

лучавшим ранее терапию, указанная комбинация препаратов может назначаться вне зависимости от приемлемости применения у них интерферона.

- Пациенты с ХГС генотипа 3. Для перечисленных групп пациентов применение софосбувира оправдано как с клинической, так и с экономической точки зрения. Софосбувир в комбинации с ПегИФН и рибавирином не рекомендован для пациентов с ХГС генотипов 4-6, а в комбинации только с рибавирином не рекомендован для пациентов с ХГС генотипа 1 и генотипов 4-6. Для сравнения: IQWiG установил добавленную терапевтическую ценность данного препарата (в комбинации с ПегИФН и рибавирином) при ХГС генотипа 2 у пациентов, ранее не получавших терапию.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/NICE-consults-on-draft-guidance-on-the-drug-sofosbuvir-for-treating-hepatitis-C>)

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

Проведен **обзор клинических рекомендаций**, основанных на доказательных данных и посвященных лечению пациентов с **ХГС генотипа 1**. По результатам данного обзора, при ХГС генотипа 1 рекомендованы следующие варианты терапии: симепревивир или софосбувир в комбинации ПегИФН и рибавирином (пациентам, для которых применение интерферона невозможно, рекомендован симепревивир или софосбувир в комбинации с рибавирином); монотерапия симепревивиром или софосбувиром; аклатасавир в комбинации с ПегИФН и рибавирином или в комбинации с софосбувиром.

Источник: CADTH
(<http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response/publication/4304>)

Также проведен обзор методов лечения пациентов с ХГС гено-типа 1 с применением терапии, не включающей интерферон. По результатам обзора выявлено, что более чем у 90% пациентов с данным заболеванием отмечалось достижение УВО при следующих режимах терапии:

- софосбувир и ледипасвир (в комбинации с рибавирином или безрибавирина) в течение 8, 12 или 24 недель;
- софосбувир и даклатасвир (в комбинации с рибавирином или безрибавирина) в течение 12 или 24 недель;
- софосбувир и GS-9669 (в комбинации с рибавирином) в течение 12 недель.

Авторы обзора подчеркивают, что частота достижения УВО снижается при применении режимов терапии, состоящих только из комбинации софосбувира и рибавирина. Частота возникновения НЯ при применении приведенных выше режимов терапии была низкой.

Источник: CADTH
(<http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response/publication/4305>)

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

Установлена **добавленная терапевтическая ценность софосбувира при ХГС генотипа 2 у пациентов, ранее не получавших терапию**. По результатам единственного КИ, софосбувир в комбинации с ПегИФН и рибавирином оказался более эффективен в сравнении со стандартной терапией ПегИФН и рибавирином по критерию частоты достижения УВО. Следует отметить, что по критерию смертности различий между сравниваемыми группами выявлено не было, а по критерию качества жизни данные отсутствовали, как и для ХГС генотипа 1 и генотипов 3-6, а также

для ХГС с сопутствующей инфекцией ВИЧ. При этом IQWiG оценил риск систематических ошибок в представленном заказчиком КИ как «высокий», главным образом по причине того, что в анализ результатов исследования заказчик включил пациентов, получивших изучаемые вмешательства хотя бы однократно.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press-press-releases/press-releases/sofosbuvir-indication-of-added-benefit-for-specific-patients.6099.html>)

Не удалось подтвердить добавленную терапевтическую ценность канаглифлозина при СД 2 типа. Причиной такого решения послужило то, что производитель не представил в досье данных, пригодных для анализа и вынесения оценки о наличии добавленной терапевтической ценности у этого препарата при его применении как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у пациентов с СД 2 типа.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press-press-releases/press-releases/type-2-diabetes-mellitus-added-benefit-of-canagliflozin-is-not-proven.6132.html>)

Установлена **добавленная терапевтическая ценность руксолитиниба у пациентов с миелофиброзом**. Добавленная терапевтическая ценность по критерию улучшения симптомов в сравнении с НПТ определена как «значительная», также установлена добавленная терапевтическая ценность по критерию выживаемости, однако степень ценности остается неясной из-за значительного числа пациентов, поменявших группу получаемой терапии в ходе РКИ. Подчеркивается, что руксолитиниб является опцией для пациентов как с первичным,

так и с вторичным миелофиброзом со спленомегалией, а также другими симптомами данного заболевания.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press-press-releases/press-releases/ruxolitinib-for-myelofibrosis-indication-of-considerable-added-benefit.6240.html>)

Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration)

Опубликован **Кокрановский систематический обзор**, посвященный сравнению эффективности **интерферонов-бета и глатирамера ацетата** в терапии рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза.

По результатам данного обзора не было выявлено существенных различий между данными методами лечения как по клиническим исходам (частота возникновения рецидива, риск прогрессирования), так и по исходам, выявляемых при МРТ (очаги, контрастируемые гадолинием). Тем не менее, обнаружено, что в случаях, когда на МРТ отмечается разрастание очага поражения, это разрастание на фоне интерферонов-бета выражено в меньшей степени, чем при применении глатирамера ацетата. Авторы обзора подчеркивают недостаточный объем существующей доказательной базы для сравнения данных методов лечения рассеянного склероза по критериям качества жизни пациента.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009333.pub2/abstract>)

Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA)

EMA разрешило применение обинутузумаба в комбинации

с **хлорамбуцилом** для лечения взрослых пациентов с **хроническим лимфолейкозом**, ранее не получавших терапии. Целевое назначение обинутузумаба связано с орфанным статусом: данный препарат должен применяться у пациентов, которые в связи с сопутствующей патологией не могут получать полноценную дозировку терапии, основанной на флударабине. На основании результатов КИ выявлено статистически значимое преимущество обинутузумаба в сравнении с ритуксимабом по критерию выживаемости (оба препарата применялись в сочетании с хлорамбуцилом). Также установлено, что при применении обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом существенно (на 86%) снижается риск смерти или прогрессирования заболевания. Безопасность обинутузумаба была признана приемлемой, принимая во внимание все преимущества применения данного препарата при хроническом лимфолейкозе. Наиболее частыми НЯ являлись инфузионные реакции, нейтропения и инфекции.

Источник: EMA
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/05/news_detail_002109.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Также **EMA разрешило** применение **даклатасавира** (в сочетании с другими медикаментозными вмешательствами) для лечения **ХГС** у взрослых пациентов. Данный препарат оценивался в комбинации с софосбувиром (как в сочетании с рибавирином, так и без) у пациентов с ХГС генотипов 1-3, у которых предшествующая терапия ингибитором NS3/4A в комбинации с ПегИФН и рибавирином оказалась неэффективна. Была убедительно продемонстрирована эффективность даклатасавира по крите-

рию частоты достижения УВО, что на фоне хорошего общего профиля безопасности препарата и послужило основанием для вынесения положительной рекомендации.

Источник: EMA
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002133.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 и методы диагностики:

- **Ведолизумаб** – для лечения взрослых пациентов с **язвенным колитом** и **болезнью Крона**. Следует отметить, что применение ведолизумаба одобрено только при отсутствии адекватного ответа на один или несколько вариантов стандартной терапии (кортикостероиды, иммуномодуляторы или ингибиторы ФНО). По результатам КИ установлено, что ведолизумаб является эффективным методом лечения в сравнении с плацебо по критериям достижения клинического ответа, клинической ремиссии (в том числе достигнутой без применения кортикостероидов), улучшения состояния слизистой оболочки кишки, выявляемого при эндоскопии.

Источник: FDA
(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm398065.htm>)

- **Иделалисиб** – для терапии трех видов **рака крови**: хронического лимфолейкоза, рецидивировавшей фолликулярной В-клеточной неходжсонской лимфомы, а также

рецидивировавшей мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (вариант В-клеточной неходжсонской лимфомы). Иделалисиб одобрен для применения в комбинации с ритуксимабом при данных патологиях, для которых монотерапия ритуксимабом ранее была признана оправданной в силу наличия сопутствующих заболеваний. В сравнении с ритуксимабом в комбинации с плацебо, иделалисиб оказался эффективнее у пациентов с хроническим лимфолейкозом по критерию выживаемости без прогрессирования, а у пациентов с фолликулярной В-клеточной неходжсонской лимфомой или мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой – по критерию частоты достижения объективного ответа.

Источник: FDA
(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm406387.htm>)

- **«Cologuard»** – **диагностический тест** для скрининга на **колоректальный рак**. Данный диагностический тест позволяет обнаружить в стуле эритроциты, а также клетки с ДНК-мутациями, которые могут быть индикаторами наличия рака кишки либо предшественниками клеток ЗНО. Сравнение эффективности диагностического теста «Cologuard» с фекальным иммунохимическим тестом показало, что первый чаще обнаруживал рак и распространенные аденомы, однако был менее надежен при идентификации объектов, у которых отсутствовал колоректальный рак или распространенная аденома.

Источник: FDA
(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm409021.htm>)

Теоретические основы экономической оценки медицинских технологий

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

Онкологический комитет провинции Онтарио, г. Торонто, Канада

Экономическая оценка считается одним из методов процесса оценки медицинских технологий (ОМТ). Целью данной статьи является описание методологий экономической ОМТ. Особое внимание уделено определению концепции и понятиям, связанным с ОМТ, экономикой здравоохранения и фармакоэкономикой. В статье рассмотрена методология анализа клинических исходов и затрат, обсуждены преимущества и недостатки различных типов экономических исследований и сделан обзор методов экономической оценки. Приведен список ключевых источников, который может быть полезен для тех, кто заинтересован в более углубленном изучении ОМТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экономика здравоохранения, оценка медицинских технологий, исходы, затраты, методы экономической оценки, типы экономических исследований.

Introduction to Economic Evaluation of Health Technologies

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

Cancer Care Ontario, Canadian Cancer Agency, Toronto, Canada

Economic evaluation is an accepted method for the appraisal of health technologies. This review article aims to provide an introduction to the methodology of the health economic evaluation of a health technology. Attention is paid to defining the fundamental concepts and terms related to health technology assessment, health economics and pharmacoeconomics. The article describes the methodology underlining health outcomes and costs, pros and cons of different types of economic studies and a review of economic evaluation methods. Key references are provided for those who wish for a more advanced understanding of health economic assessment.

KEY WORDS: health economics, health technology assessment, outcomes, cost, economic evaluation methods and types of economic studies.

За последние десятилетия использование прогрессивных медицинских технологий внесло значительный вклад в повышение уровня здравоохранения населения. В то же время среднегодовой рост расходов в здравоохранение на душу населения в странах ОБСЕ за 2000-2009 годы составил около 5% [1], что более чем в 2 раза опередило экономический рост этих стран в целом, составивший за этот же период около 2%. Основными факторами, вызвавшими рост расходов в здравоохранении, являются старение населения, увеличение распространенности хронических заболеваний, повышение цен на услуги здравоохранения и увеличение стоимости производства новых лекарств [2]. В этих условиях государству необходим инструмент, позволяющий принимать наиболее рациональные решения в плане распределения ограниченных ресурсов и определения приоритетов их использования. Подобным инструментом может служить экономическая оценка, позволяющая выбрать

наиболее адекватную медицинскую технологию. В данной статье авторы поставили задачу ознакомить клиницистов и исследователей с основами экономики здравоохранения (*health economics*), экономическими концепциями, принципами оценки медицинских технологий, включая оценку затрат и исходов, а также с методами и типами экономической оценки.

ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Экономика здравоохранения является научной дисциплиной, изучающей экономические принципы для оптимального использования ресурсов в условиях их дефицита в здравоохранении [3]. Экономика здравоохранения включает следующие аспекты: управление, организация, страхование и финансирование; спрос и предложение; вопросы неравенства в доступе к услугам здравоохранения; оценка медицинских технологий. Она также рассматривает проблемы, связанные с эффективностью медицинских

вмешательств, стоимостью и затратами в производстве и потреблении медицинских услуг. Предпосылкой развития экономики здравоохранения как науки считается выход в свет в 1963 г. статьи Кеннета Ароу (*Kenneth Arrow*), в которой была представлена концепция различий в экономической оценке здоровья, медицинских услуг и остальных услуг и товаров на рынке [4]. Факторами, отличающими экономику здравоохранения от других подразделов экономики, являются: широкое государственное вмешательство, неопределенность¹ [5], асимметричная информация², внешние факторы³ и участие третьей стороны. В здравоохранении третьей стороной является врач, который принимает решение о покупке пациентом услуг или продукта (например, выдает рецепт на лекарство, назначает лабораторные анализы или хирургическую операцию), но не оказывает влияния на стоимость услуг или продукта.

Экономические концепции

Экономика как наука опирается на следующие основные положения [6].

Дефицит ресурсов обуславливает возникновение экономической науки, т.к. при отсутствии дефицита не было бы необходимости в принятии нелегких решений по распределению имеющихся средств. В здравоохранении дефицит ресурсов возникает в ситуации, когда возможности укрепления здоровья сталкиваются с недостатком средств.

Определение приоритетов является необходимой мерой, вызванной дефицитом ресурсов, и представляет собой процесс установления очередности потребностей, которые должны быть удовлетворены.

Альтернативные затраты (*opportunity cost*) – стоимость ресурса или затрат при их наилучшем альтернативном использовании. Поскольку ресурсы лимитированы, выбор их наиболее эффективного использования должен делаться в условиях конкурентной борьбы.

Инкрементный анализ представляет собой процесс оценки добавленных затрат на единицу исхода (эффекта) при сравнении двух различных видов медицинского вмешательства. Инкрементный анализ «затраты-эффективность» (*cost-effectiveness*) заклю-

чается в определении отношения разницы затрат на две сравниваемые технологии к разнице в исходах (эффектах).

Доминирующей концепцией экономики здравоохранения является **экономическая эффективность затрат**, оцениваемая как соотношение «затраты-эффективность». Анализ экономической эффективности затрат проводится в следующих целях:

- 1) решить поставленную задачу с наименьшими затратами;
- 2) обеспечить максимальную выгоду для пациентов при ограниченных ресурсах.

Для достижения этих целей используется методология экономической оценки, базирующаяся на концепции эффективности. Эффективность показывает, насколько продуктивно используются ресурсы для решения поставленной задачи. Различают техническую эффективность и эффективность распределения ресурсов. *Техническая эффективность* определяет, каким образом достичь указанные выше цели. Медицинское вмешательство считается экономически эффективным при использовании минимальных затрат для достижения намеченных результатов. *Распределительная эффективность*, в отличие от технической, определяет, стоит ли делать то, что диктуется технической эффективностью, или как много надо для этого сделать. Распределительная эффективность, к примеру, помогает ответить на вопрос: кому выгоднее назначать статины для снижения уровня холестерина в крови – пациентам с высоким риском, перенесшим инфаркт миокарда, или пациентам с низким риском в профилактических целях?

Справедливость в распределении ресурсов в условиях их дефицита является концепцией этического характера, которую необходимо учитывать при экономической оценке. В здравоохранении эта концепция включает горизонтальную и вертикальную справедливость [6]. Горизонтальная справедливость означает одинаковый доступ к лечению для всего населения и отражает равномерное распределение ресурсов здравоохранения по всей территории страны [7].

Вертикальная справедливость означает неодинаковый доступ населения к лечению [8], причем имеется в виду, что социально ущемленные группы населения должны иметь больший доступ к ресурсам здравоохранения, чем остальные. Однако такой подход вызывает много споров в обществе, поскольку оставляет без ответа целый ряд вопросов, например, насколько доступны должны быть медицинские услуги для этих групп или как поступать, если социально ущемленные группы получают меньше выгоды от доступа к ресурсам, чем группы из других слоев общества?

Фармакоэкономика является подразделом экономики здравоохранения и нацелена на то, чтобы в

¹ Неопределенность (uncertainty) - характеристика ситуации, в которой значения данных, необходимых для проведения экономической оценки, неоднозначны (неопределенность) или недоступны (неизвестность).

² Асимметричная информация возникает из-за разницы в осведомленности врача и пациента. В этой ситуации врач находится в преимущественном положении.

³ Внешними факторами называют влияния, которые не учитываются в стоимости услуг. Пример: загрязнение окружающей среды выхлопными газами сказывается на здоровье, но это негативное воздействие не компенсируется производителями или пользователями транспортных средств.

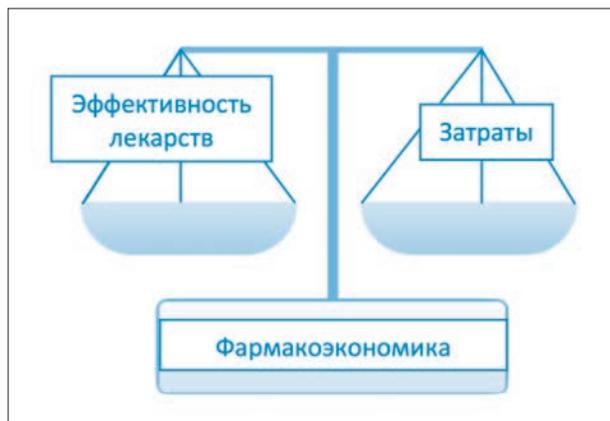


Рис. 1. Фармакоэкономика [9].

условиях ограниченности ресурсов достичь наиболее экономичного и эффективного использования лекарств для максимального удовлетворения потребностей пациентов, государства и общества в целом. Фармакоэкономические исследования определяют, измеряют и сравнивают затраты и последствия (клиническую эффективность) фармацевтических продуктов и услуг (рис.1).

Оценка медицинских технологий

Оценка медицинских технологий (ОМТ)⁴ представляет собой мультидисциплинарную деятельность, направленную на систематическое изучение безопасности, клинической и экономической эффективности медицинских технологий – лекарств, медицинского оборудования, клинических и хирургических процедур [10]. ОМТ считается «мостом» между клиническими доказательствами и принятием решений по внедрению новых и переоценке старых, уже используемых технологий и охватывает всю экономику здравоохранения, включая фармакоэкономику (рис. 2). ОМТ обеспечивает лица, ответственные за финансирование, планирование, закупку и внедрение

технологий, доступной доказательной информацией для принятия объективных решений по использованию технологий и распределению ресурсов [12].

В отличие от процесса лицензирования⁵ лекарств и медицинских устройств, оценивающего качество, безопасность и эффективность, ОМТ фокусируется на ценности (клинической и экономической) технологии применительно к современной клинической практике [13]. Она помогает лицам, принимающим решения (ЛПР), определить наиболее экономически эффективную технологию, предотвращает внедрение в практику небезопасных и неэффективных технологий. Кроме того, ОМТ позволяет анализировать различные пути внедрения технологии и просчитывает возможные последствия их влияния на пациента, общество и государство. Процесс принятия решений в здравоохранении с использованием ОМТ представлен на рисунке 3.

Левая часть рисунка отражает формирование стратегических вопросов, с которыми сталкиваются ЛПР. Те вопросы, для решения которых требуются данные ОМТ, оформляются в виде пакета, который передают исследователям. Последние, в свою очередь, проводят запрашиваемую экономическую и клиническую оценку, основанную на критериях ОМТ, и полученные результаты представляют на рассмотрение ЛПР. Следует иметь в виду, что рекомендации, основанные на экономической оценке, и принятие решений по финансированию медицинского вмешательства – далеко не одно и то же. Принятие решения включает рассмотрение экономических, социальных, клинических, этических и др. факторов. Результаты экономической оценки имеют рекомендательный характер и служат для информирования ЛПР.

Исходы медицинского вмешательства

Понятие «исходы» широко используется для характеристики результатов и ценности медицинского вме-



Рис. 2. Взаимосвязь экономики и здравоохранения как основа ОМТ [11].

⁴ HealthTechnologyAssessment (HTA). В русском языке используется также термин «оценка технологий здравоохранения».

⁵ Разрешение доступа на рынок страны.

шательства. В зависимости от цели исследования могут определяться клинические исходы, т.е. связанные со здоровьем пациента, либо экономические исходы (результаты), связанные с оценкой использования ресурсов здравоохранения. Прежде чем перейти к клиническим исходам, необходимо рассмотреть понятие «здоровье».

В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под здоровьем понимается «состояние полного физического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов» [15]. Измерение и оценка здоровья считается одним из самых сложных и важных компонентов ОМТ. С позиции экономики здравоохранения, клинические исходы выражаются в их полезности (англ. *utility*), измеряемой как сила предпочтения определенного исхода. «Утилитаризм» представляет собой целое направление в этической теории, согласно которому «моральная ценность поведения или поступок определяется его полезностью» [16]. Основатель утилитаризма **Джереми Бентам** (*Jeremy Bentham*) определил его основной принцип как «обеспечение наибольшего счастья наибольшему числу людей» путем содействия их личным интересам [17].

Здравоохранение в последние годы фокусируется не только на увеличении продолжительности жизни, но и на улучшении качества жизни пациентов, поэтому и в ОМТ предпочитают оценивать клинические исходы в соответствующих единицах улучшения качества жизни. Качество жизни включает социальные, эмоциональные и физические аспекты жизни пациентов.

Затраты

Оценка затрат в здравоохранении, наряду с оценкой здоровья, играет важную роль по следующим причинам: во-первых, оценка затрат позволяет определить

влияние заболевания на общество и бюджет государства; во-вторых, исследование затрат позволяет выяснить, какие факторы оказывают наибольшее влияние на стоимость диагностики и лечения; в-третьих, затраты являются необходимым компонентом экономической оценки, обеспечивающей ЛПР информацией о результативности различных затрат и возможных расходах [2].

Следует различать финансовые и экономические затраты. Финансовые затраты относятся к денежным выплатам, зависящим от цен на услуги или товары, реализованные на рынках. Экономические затраты – более широкая концепция, рассматривающая потребление ресурсов вне зависимости от того, где эти ресурсы реализованы. Например, время, проведенное пациентами и членами их семей в ожидании приема врача, имеет для них экономическую стоимость, которая не зависит от того, получили они денежную компенсацию или нет.

Экономическая концепция затрат основывается на понимании того, что одни и те же ресурсы не могут быть использованы дважды, т.е. ресурсы, использованные в здравоохранении, уже не могут быть использованы в других секторах экономики. Поэтому выгоды, которые можно было бы получить в других секторах, считаются упущенными. Как отмечалось выше, в экономике упущенные возможности называют альтернативными затратами (*opportunity cost*). Примером альтернативных затрат в быту может служить расходование личных накоплений. Эти ресурсы вы можете, к примеру, использовать либо для покупки автомобиля, либо для заграничного путешествия. Из-за ограниченности имеющихся ресурсов вы должны сделать выбор, поэтому, выражаясь экономическими терминами, можно сказать, что реальной альтернативой затрат на покупку автомобиля являются упущенные выгоды от поездки

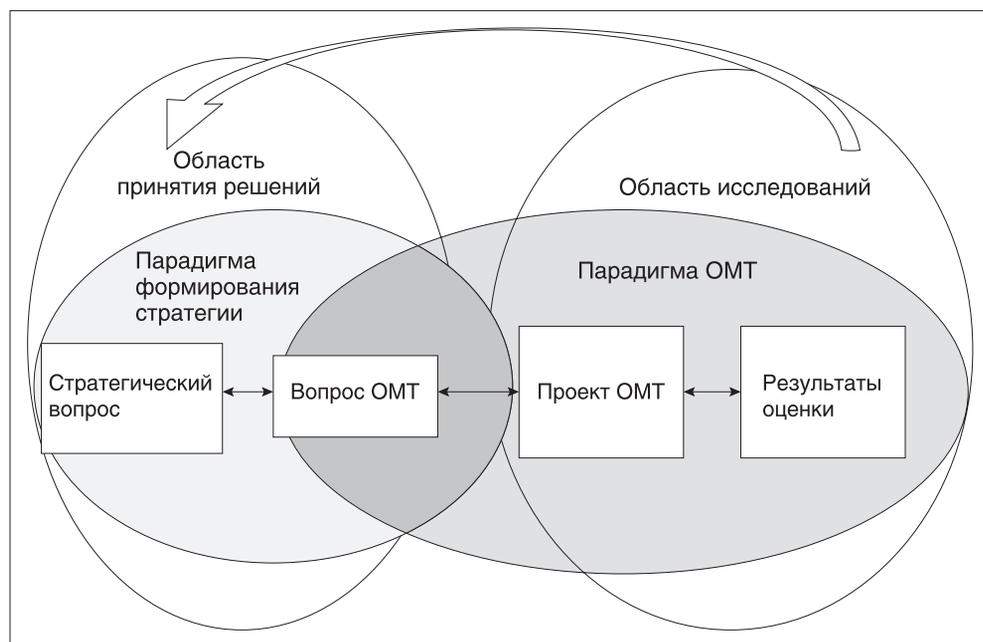


Рис. 3. Процесс принятия решений при ОМТ [14].



Рис. 4. Компоненты экономической оценки [21].

заграницу. Хотя упущенные выгоды трудно измерить на практике, концепция альтернативных затрат весьма важна для экономики здравоохранения, т.к. отражает баланс использования ресурсов в экономике [18].

Экономическая оценка

Экономической оценкой называется сравнительный анализ затрат на альтернативные варианты и последствий этих вариантов [19]. Экономическая оценка отвечает в основном на два вопроса:

- 1) насколько новое медицинское вмешательство лучше по сравнению с существующими при использовании одинакового объема ресурсов;
- 2) удовлетворено ли общество тем, что ресурсы были использованы именно этим путем, а не каким-либо другим [20].

На рисунке 4 представлены компоненты экономической оценки новой терапии по сравнению с существ-

ующей. Технология сравнения обычно отражает реальную клиническую практику. В случае если новая технология предназначена для лечения ранее неизлечимого заболевания, вариантом сравнения будет «отсутствие активного лечения». Экономическая оценка позволяет ответить на вопрос об эффективности рассматриваемой технологии путем сравнения соотношений затраты-последствия для всех альтернативных медицинских технологий (затраты-эффективность).

Методы экономической оценки

Для проведения ОМТ разработано четыре основных метода экономической оценки, различающихся по способам оценки клинических исходов (табл. 1).

Анализ минимизации затрат (АМЗ) проводится лишь тогда, когда сравниваемые медицинские вмешательства обеспечивают идентичные исходы. В этом случае оцениваются затраты для каждого вмешательст-

Таблица 1. Структура экономической оценки [18]

Метод	Измерение исхода	Единица измерения исхода	Интерпретация результатов
Анализ минимизации затрат	Наличие доказательств, что исходы сравниваемых технологий одинаковы	Отсутствует	При условии, что исходы одинаковы, выбирается дешевая терапия
Анализ «затраты-эффективность»	Выгоды для здоровья измеряются в натуральных единицах, отражающих общую цель сравниваемых технологий	Натуральные единицы (напр., годы сохраненной жизни, снижение артериального давления или уровня сахара в крови)	Определяют затраты, необходимые для получения дополнительного эффекта (выраженного в натуральных единицах) в рамках общей цели сравниваемых технологий
Анализ «затраты-полезность»	В условиях несопоставимости клинических эффектов исходы измеряют путем оценки влияния технологии на качество жизни пациентов	Годы качественной жизни	Годы качественной жизни измеряют по количеству дополнительных лет жизни пациента с учетом качества его жизни в эти годы
Анализ «затраты-выгода»	Затраты и выгоды выражаются в денежных единицах	Денежные единицы	Медицинская технология может быть внедрена при условии, если выгоды в денежном выражении превышают затраты. Из сравниваемых технологий выбирается та, которая имеет максимальную разницу между затратами и выгодами

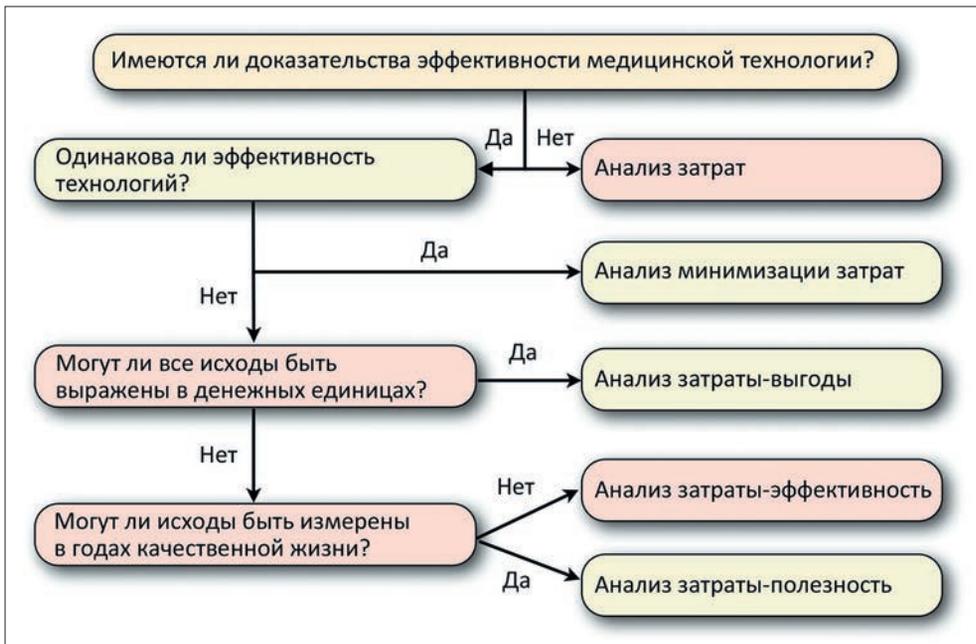


Рис. 5. Выбор метода экономической оценки медицинского вмешательства [26].

ва и определяется наиболее дешевая технология. Примером может служить анализ использования дженериков⁶ [22], имеющих те же исходы, что и оригинальные препараты, но при меньших затратах. В виду того что не так много вмешательств имеют одинаковые исходы, данный метод не получил широкого распространения.

Анализ «затраты–эффективность» (АЗЭ) используется при применении в качестве критериев эффективности исходов, представленных в одинаковых единицах измерения (одномерных), например: годы сохраненной жизни, количество заживших язв или число дней без боли. Другими словами, этот метод позволяет сравнивать затраты на медицинские вмешательства, исходы которых измеряются в одних и тех же единицах эффекта от лечения. АЗЭ применим для сравнения операции на сердце и пересадки органа, если единицами измерения исхода будут, например, годы сохраненной жизни. Однако этот метод не позволяет сравнивать медицинские технологии, приводящие к различным по своей природе исходам, к примеру экономический эффект от сокращения вспомогательного персонала и выживаемость от рака молочной железы. Отметим, что, судя по медицинской литературе, АЗЭ – самая распространенная форма экономической оценки лекарственных препаратов.

Анализ «затраты–полезность» (АЗП) концептуально сходен с методом АЗЭ тем, что определяются затраты на заданный исход. Однако в отличие от АЗЭ исходы измеряются в единицах дожития и качества жизни. Поскольку измеряемый конечный исход вмешательства не всегда зависит от состояния здоровья пациента, АЗП теоретически применим для сравнения

вмешательств в различных областях медицины, однако на практике эффект от вмешательства, выраженный в годах качественной жизни, стал объектом критики, ссылающейся на несоответствие этого подхода некоторым положениям этического и методологического характера [23].

Анализ «затраты–выгода» (АЗВ) считается наиболее гибким методом экономической оценки. В этом методе исходы и затраты выражаются в денежных единицах, что позволяет сравнивать затраты и последствия не только в здравоохранении, но и в других, связанных с медициной отраслях экономики. Благодаря этому можно определить влияние медицинской технологии на общество в целом. Наибольшую трудность в АЗВ представляет монетизация здоровья. Существующие методы этого анализа – расчет потерь в сфере производительности труда, фрикционных издержек и т.д. – не позволяют определить выгоды для здоровья, а порой и неприменимы для этого. В результате АЗВ не получил широкого распространения в экономике здравоохранения.

Выбор приемлемого метода экономической оценки зависит от контекста проводимого исследования, цели экономической оценки и природы сравниваемых исходов медицинских вмешательств [23]. Выбор метода экономической оценки представлен на рисунке 5.

Типы экономических исследований при ОМТ

Различают три типа экономической оценки: по результатам клинических исследований, моделирование и комбинированные методы. Экономическая оценка *по результатам клинических исследований* рассматривает прямые и побочные эффекты технологий, чаще всего, лекарств, выявленные во время клинических испытаний III фазы. Такая оценка информирует производителя, врача и ЛПР о внутрен-

⁶ Дженерик – лекарственное средство, продающееся под международным непатентованным названием, отличающимся от фирменного названия, разработчиком препарата.

Таблица 2. Преимущества и недостатки различных типов экономической оценки [27]

Типы исследований	Определение	Преимущества	Недостатки
По результатам клинических исследований	Экономический анализ основан на результатах клинического исследования.	Точное измерение затрат и клинических выгод для конкретной популяции больных. Проведенная в исследовании рандомизация минимизирует необъективность его результатов.	Условия клинического исследования могут отличаться от «реальной жизни». Ограниченный горизонт времени.
Моделирование	Строится аналитическая структура (модель) с использованием наиболее обоснованных клинических доказательств.	Прогнозирование возможных исходов в случае нецелесообразности проведения клинических исследований. Возможно использование данных из различных источников Возможно сравнение стратегий, протестированных в разных (а не в одном и том же) исследованиях (непрямое сравнение). Определение ключевых погрешностей.	Необходимость упрощать допущения. Ключевые параметры модели могут быть ошибочны или неизвестны.
Комбинированные модели	Экстраполяция результатов клинических исследований с использованием методов моделирования.	Использование данных клинических исследований. Корректировка горизонта времени для более «беспристрастного» сравнения.	Часть исследования, где использовано моделирование, имеет те же недостатки, что и исследования, основанные только на моделировании.

ней валидности результатов исследования нового препарата⁷ [24]. Экономическая оценка, проводимая по результатам клинических исследований IV фазы (пост маркетинговые исследования), изучает долгосрочную эффективность технологий после внедрения в медицинскую практику [2]. Подобная оценка позволяет определить эффективность в условиях ежедневного использования и выгоды от данных с большей внешней валидностью.

Другим типом экономической оценки является *моделирование с использованием таких методов как модели Маркова, симуляция дискретных событий и т.д.*, а также графические модели древа решений [25], демонстрирующего различные пути лечения больных и связанные с этим затраты, последствия и вероятности событий. Моделирование намного дешевле, чем проведение клинических исследований и потому становится все более востребованными в мире.

Комбинированные модели экономической оценки включают элементы моделирования и результаты клинических исследований. Исследования этим методом решают проблему укороченного горизонта времени (ограниченного продолжительностью клинических исследований) путем экстраполяции исходов на долгосрочную перспективу. Преимущества и недостатки различных типов экономической оценки показаны в таблице 2.

⁷ Существует два типа валидности: внутренняя и внешняя. Внутренняя валидность (internal validity), или достоверность определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной выборки. Внешняя валидность (external validity), или обобщаемость результатов - внешняя характеристика, показывающая, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экономическая оценка медицинских технологий является надежным инструментом, позволяющим рационально распределить ресурсы здравоохранения в условиях их дефицита и обеспечивающим ответственных лиц информацией для принятия оптимальных решений. Экономическая оценка включает оценку клинических исходов и затрат и имеет целью внедрение в медицинскую практику наиболее экономически эффективных технологий. Медицинские работники и лица, принимающие решения, должны знать принципы и основы экономической оценки для ее использования в повседневной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. OECD (2012) Health: Growth in health spending grinds to a halt. OECD Newsroom. 28/6/2012. URL: <http://www.oecd.org/newsroom/healthgrowthinhealthspendinggrindstoahalt.htm>.
2. Simoens S. Health economic assessment: A methodological primer. Int J Environ Res Public Health. 2009; 6(12): 2950–2966.
3. Phelps C. Health Economics, 4th ed. Addison Wesley: London, UK, 2009; 288 p.
4. Arrow K. Uncertainty and the welfare economics of medical care. American Economic Review. 1963; 53 (5): 941–973.
5. Оценка медицинских технологий. Рекомендации. Под ред. Ю. Б. Белоусова. М.: 2013. С. 18.
6. Shiell A., Donaldson C., Mitton, Currie G. Health economic evaluation. J of Epidemiol Community Health 2002; 56(2): 85–88.
7. Eyles J., Birch S., Chambers S., et al. A needs-based methodology for allocating health care resources in Ontario, Canada: development and an application. Soc Sci Med. 1991; 33: 489–500.
8. Mooney G. And now for vertical equity? Some concerns arising from Aboriginal health in Australia. Health Econ. 1996; 5: 99–103.
9. URL: http://www.crecon.co.jp/pharmaco_english/pharmaco/page3.html.
10. Busse R., Orvain J., Velasco M., et al. Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. Working Group Report 4. Int J Technol Assess Health Care 2002; 18: 361–422.
11. URL: <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.ca/2013/08/reduced-severity-of-relapses-on.html>

12. Battista R.N., Hodge M.J. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *CMAJ* 1999; 160: 1464–1467.
13. Taylor R. S., Drummond M. F., Salkeld G., Sullivan S. D. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ* 2004, 329 (7472): 972–975.
14. Преамбула к уставу ВОЗ. URL: <http://saxum.ru/624-2/129.htm>.
15. URL: <https://www.ispor.org/news/articles/Oct08/LatinAmericaHTA.asp>.
16. «Утилитаризм». Википедия. URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D3%F2%E8%EB%E8%F2%E0%F0%E8%E7%EC>.
17. Философский словарь. URL: Philosophic.ru.
18. Haycox A., Noble E. What is health economics, Hayward Medical Communications, a division of Hayward Group Ltd, 2009; 3-6.
19. Drummond M. F., Sculpher M. J., Torrance G. W., O'Brien B. J., Stoddart G. L. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3rd ed. Oxford (UK). Oxford University Press. 2005; 379.
20. Susan J., Cunningham A. Introduction to economic evaluation of health care current products and practice. *British Orthodontic Society*. 2001; 28(3): 246-250.
21. URL: <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.ca/2013/08/reduced-severity-of-relapses-on.html>.
22. Википедия. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%C4%E6%E5%ED%E5%F0%E8%EA>.
23. Taylor R., Taylor R. What is health technology assessment? URL: www.whatisseries.co.uk.
24. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера. 1998. С. 24.
25. Джалалов С. Ч., Джалалова Д. Х., Хоч Д. С. Анализ решений в медицине: принципы построения дерева решений. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014; №1: 29-36.
26. Gray A. Economic evaluation. In: Dawes, et al. Eds. *Evidence-Based Practice: A Primer for Health Care Professionals*. 2001. 142p.
27. Cohen D. J., Reynolds M. R. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008, 52(25): 2119-2126.
15. URL: <https://www.ispor.org/news/articles/Oct08/LatinAmericaHTA.asp>.
16. «Utilitarianism». Wikipedia. URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D3%F2%E8%EB%E8%F2%E0%F0%E8%E7%EC>.
17. Philosophical Dictionary. URL: Philosophic.ru.
18. Haycox A., Noble E. What is health economics, Hayward Medical Communications, a division of Hayward Group Ltd, 2009; 3-6.
19. Drummond M. F., Sculpher M. J., Torrance G. W., O'Brien B. J., Stoddart G. L. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3rd ed. Oxford (UK). Oxford University Press. 2005; 379.
20. Susan J., Cunningham A. Introduction to economic evaluation of health care current products and practice. *British Orthodontic Society*. 2001; 28(3): 246-250.
21. URL: <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.ca/2013/08/reduced-severity-of-relapses-on.html>.
22. Wikipedia. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%C4%E6%E5%ED%E5%F0%E8%EA>.
23. Taylor R., Taylor R. What is health technology assessment? URL: www.whatisseries.co.uk.
24. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E.. *Clinical Epidemiology: Fundamentals of evidence-based medicine*. Moscow: Media Sfera. 1998. P. 24.
25. Dzhahalov S. Ch., Dzhahalova D. H., Hoch D. S., *Decision analysis in medicine: decision tree construction principles*. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2014; №1: 29-36.
26. Gray A. Economic evaluation. In: Dawes, et al. Eds. *Evidence-Based Practice: A Primer for Health Care Professionals*. 2001. 142 p.
27. Cohen D. J., Reynolds M. R. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *JAmCollCardiol*. 2008, 52 (25): 2119-2126.

REFERENCE

1. OECD (2012) Health: Growth in health spending grinds to a halt. *OECD Newsroom*. 28/6/2012. URL: <http://www.oecd.org/newsroom/healthgrowthinhealthspendinggrindstoahalt.htm>.
 2. Simoons S. Health economic assessment: A methodological primer. *Int J Environ Res Public Health*. 2009; 6(12): 2950–2966.
 3. Phelps C. *Health Economics*, 4th ed. Addison Wesley: London , UK, 2009: 288 p.
 4. Arrow K. Uncertainty and the welfare economics of medical care. *American Economic Review*. 1963; 53 (5): 941–973.
 5. *Health technology assessment. Recommendations*. Edited by D. Belousov. Moscow: 2013; c. 18.
 6. Shiell A., Donaldson C., Mitton, Currie G. Health economic evaluation. *J of Epidemiol Community Health* 2002; 56(2): 85-88.
 7. Eyles J., Birch S., Chambers S., et al. A needs-based methodology for allocating health care resources in Ontario, Canada: development and an application. *Soc Sci Med*. 1991; 33: 489–500.
 8. Mooney G. And now for vertical equity? Some concerns arising from Aboriginal health in Australia. *Health Econ*. 1996; 5: 99–103.
 9. URL: http://www.crecon.co.jp/pharmaco_english/pharmaco/page3.html.
 10. Busse R., Orvain J., Velasco M., et al. Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. Working Group Report 4. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18: 361–422.
 11. URL: <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.ca/2013/08/reduced-severity-of-relapses-on.html>
 12. Battista R.N., Hodge M.J. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *CMAJ* 1999; 160: 1464–1467.
 13. Taylor R. S., Drummond M. F., Salkeld G., Sullivan S. D. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ* 2004, 329 (7472): 972–975.
 14. Preamble to WHO Constitution. URL: <http://saxum.ru/624-2/129.htm>.
- 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, к-т пед. наук
- Джеффри Стюарт Хоч**
директор Фармакоэкономической группы Онкологического комитета провинции Онтарио, Профессор Университета Торонто, Ph. D
- Адрес для переписки:**
30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department
M5B 1W8 Toronto Canada
416-864-6060 ext. 2194
E-mail: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca
- 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
- Address for correspondence:**
30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department
M5B 1W8 Toronto Canada
416-864-6060 ext. 2194
E-mail: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

Методические основы персонализированной медицины

И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицина, А. Н. Симонов

ФГБУ «Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук», Москва, Россия

В статье рассмотрены современные молекулярно-генетические, иммунологические, фармакокинетические и популяционные методы, применяемые в персонализированной медицине. Особое внимание уделяется аналитическим методам терапевтического лекарственного мониторинга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: персонализированная медицина, методы анализа генома и индивидуализации терапии, фармакогеномика, фармакокинетика, терапевтический лекарственный мониторинг.

Methodology of Personalized Medicine

I. I. Miroshnichenko, S. N. Ptitsina, A. N. Simonov.

Federal State Budget Organization "Scientific Center for Mental Health of the Russian Academy of Medical Sciences", Moscow, Russia

This article presents a set of current methods applied in personalized medicine including those of molecular genetics, pharmacokinetics, immunological methods and population models. Attention focuses on analytical methods of therapies drug monitoring.

KEY WORDS: personalized medicine, methods, pharmacogenomics, pharmacokinetics, therapies drug monitoring.

18

2014

№ 3

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ | ОЦЕНКА И ВЫБОР

Под персонализированным подходом в клинической медицине понимают учет молекулярно-генетических, биохимических, демографических и антропометрических факторов для оптимизации лекарственной терапии конкретного пациента [1]. Взаимосвязь

фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) лекарственных средств, являясь давним объектом пристального внимания фармакологов, включает в настоящее время также фармакогеномику (ФГ) и наиболее полно отражается триадой: ФГ - ФК - ФД (рис. 1).

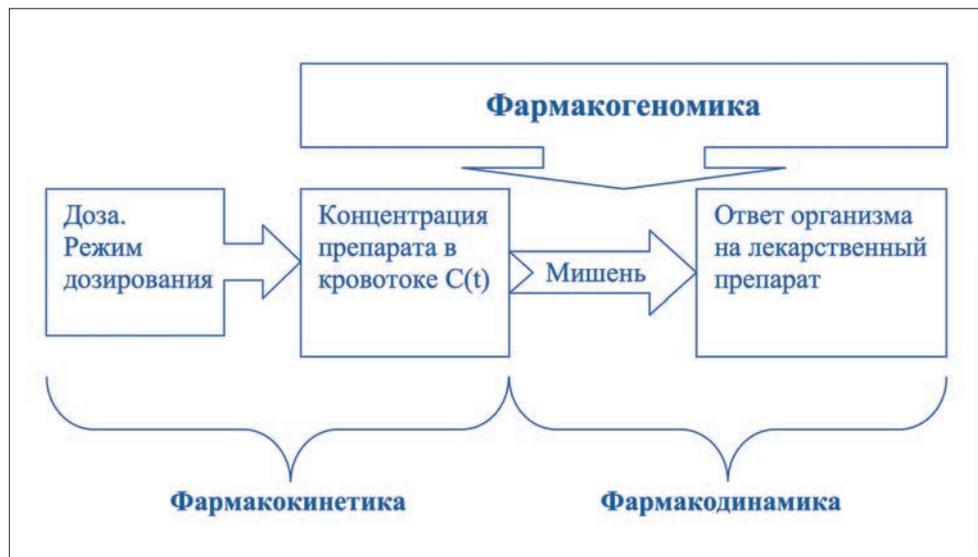


Рис. 1. Схема взаимосвязей в триаде фармакогеномика-фармакокинетика-фармакодинамика (ФГ - ФК - ФД).

ПОДХОДЫ К ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Генетические тесты для индивидуального подбора препаратов и их дозировок весьма востребованы в области ранней диагностики и лечения заболеваний.

В настоящее время разработано более 2000 тестов, и количество их экспоненциально растет [2]. Подавляющее большинство тестов относятся к онкологии и кардиологии. Тесты позволяют оценивать пресимптомные риски того или иного медикаментозного вмешательства (например, увеличение Q-T интервала), способствовать правильному диагнозу и прогнозу исхода заболевания и, разумеется, оптимизировать лечение выявленной патологии [3].

Приведем примеры генетических тестов.

Определение *HER2* – гена рецепторов 2 типа человеческого эпидермального фактора роста. Гиперэкспрессия *HER2* свидетельствует о неблагоприятном прогнозе развития опухолей молочной железы и наблюдается примерно у 25% обследуемых пациентов. В то же время этот показатель указывает на целесообразность применения в этих случаях трастузумаба [4]. Очевидно, что без учета этого фактора 75% больных с подозрением на указанную патологию подверглись бы бесполезной (даже токсической) и дорогостоящей (\$30-50 тыс.) терапии.

Приведем также следующую инновацию в лечении *HER2*-позитивного рака молочной железы. В качестве наиболее эффективного средства предлагается T-DM1 – конъюгат антител к трастузумабу с цитотоксическим агентом эмтансином. При этом трастузумаб, служивший хрестоматийным примером персонализации лечения, используется лишь для получения средства доставки более активного препарата [5].

Тесты, в которых выявляются аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена, кодирующего изоформу *CYP2C9* цитохрома *P450*, используются для прогнозирования кровотечений при применении варфарина. Генотипирование в данном случае необходимо для предсказания нестабильной антикоагуляции и риска кровотечения, зависящих от активности генов *CYP2C9* и *VKORC1*, кодирующих 2,3-эпоксидредуктазу (витамин К). Влияние полиморфизма по *VKORC1* в 35% случаев значительно выше, чем по *CYP2C9*. Показано, что полиморфизм этих генов определяет около 60% случаев варьирования терапевтического эффекта варфарина [6].

Существуют два основных метода получения информации, способствующей индивидуализации лечения:

- изучение экспрессии гена, кодирующего тот или иной белок;
- определение содержания и/или характеристик самого белка.

Так, например, гиперэкспрессия гена *C-KIT*, кодирующего рецепторную тирозинкиназу и расположен-

ного в локусе q11-q12 четвертой хромосомы человека, указывает на целесообразность применения иматиниба (гливека) для терапии неоперабельных и метастазирующих опухолей стромы ЖКТ. Для оценки экспрессии этого гена можно определять как мутации в генетическом материале, так уровень тирозинкиназы, используя *c-kit*-иммуногистохимические тесты [7].

Подобные исследования являются объектом изучения новых дисциплин – геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, липидомики. При этом не подвергается забвению арсенал классических генетических методов определения наследуемых признаков того или иного заболевания. Так, близнецовый метод не выявляет гены-кандидаты, но позволяет оценить наследственную составляющую как фактор риска развития патологического процесса. Анализ сцепления успешно применяется для идентификации локусов, ответственных за заболевания (преимущественно моногенные), и проверки модели наследования патологии в семьях. Широко применяется моделирование наследственных заболеваний на животных с использованием скрещивания модельных объектов и «нокаутного» подхода, при котором методом направленного мутагенеза выключают потенциальные гены-кандидаты и анализируют эффект инактивации того или иного гена на развитие заболевания.

Мы не останавливаемся подробно на результатах этих классических исследований, поскольку это тема других многочисленных публикаций, а рассмотрим методические особенности сравнительно новых подходов к анализу генома и индивидуализации терапии, таких как ПЦР, применение микрочипов, широко-геномные ассоциативные исследования, секвенирование нового поколения, иммуногистохимия, протеомный анализ и масс-спектрометрия.

ПЦР

Решающую роль в ускорении биомедицинских технологий сыграл метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий с помощью специфичных праймеров и термостабильной ДНК-полимеразы многократно воспроизводить интересующий ген в приборе-амплификаторе, а затем идентифицировать его различными методами – чаще всего с помощью электрофореза. В настоящее время, помимо большого разнообразия разных видов классической ПЦР (мультиплексной, обратнo-транскриптазной и др.), растет применение новых технологий: количественной ПЦР-детекции, а именно, ПЦР в реальном времени (*qPCR* - *quantitative Polymerase Chain Reaction*) и цифровой ПЦР (*dPCR* - *digital Polymerase Chain Reaction*). Эти современные методы ПЦР используют разные мишени: *qPCR* измеряет число циклов амплификации, необходимых для флуоресцентного сигнала, *dPCR* непосредственно учитывает молекулы мишени, при-

чем реакционная смесь первоначально разделяется на очень большое число маленьких объемов, либо содержащих, либо не содержащих молекулы ДНК. В качестве примера эффективного использования *qPCR* укажем на определение протоонкогенов *KRAS* и *BRAF*. С помощью данной технологии можно проводить как качественный (обнаружение мутации), так и количественный анализ мутаций в этих генах (подсчет процента соматических мутаций) [8].

Микрочипы

ДНК-микрочип представляет собой миниатюрную пластину – матрицу, в ячейки которой с помощью автоматизированных микрометодов нанесен упорядоченный набор из десятков, сотен и тысяч иммобилизованных олигонуклеотидов, которые затем гибридизуют с разнообразными флуоресцентно-мечеными молекулами ДНК. Большинство микрочипов является флуоресцентными, т.е. исследуемая ДНК режется на фрагменты, к каждому из которых прикрепляется флуоресцентная метка. Далее образец наносят на все ячейки биочипа с прикрепленными олигонуклеотидными зондами; затем, после того как прошла гибридизация, избыток ДНК смывают, а фрагмент ДНК после промывки чипа анализируют при помощи флуоресцентной микроскопии. Помимо флуоресцентных биочипов, разработаны и электронные, различающиеся по способу считывания гибридизационного сигнала.

Интенсивно разрабатываются микрочипы для диагностики и терапии онкологических заболеваний. Так, тест *Oncotype DX* позволяет анализировать экспрессию 21 гена; одобренный FDA тест *Mammaprint*, используемый для анализа экспрессии 70 генов при раке молочной железы ранних стадий, позволяет оценить риск развития рецидивов и прогнозировать эффективность химиотерапии. Показана более высокая диагностическая значимость данных тестов по сравнению с гистологическими [9].

В последние годы метод сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах (*array CGH*) успешно применяется в молекулярно-цитогенетических исследованиях в пренатальной диагностике и при изучении патогенеза интеллектуальных нарушений [10].

Широко-геномные ассоциативные исследования

Высокоэффективным методом идентификации генетических факторов риска заболеваний является исследование связи (ассоциации) генотипа с различными фенотипическими признаками в масштабе всего генома (*GWAS - Genome-Wide Association Study*). Определение нуклеотидной последовательности ДНК (чтение генетических текстов) при анализе когорт пациентов и здоровых контролей проводят в настоящее время на специализированных платформах-секвенаторах с

последующим биоинформативным анализом полученных результатов и расчетом коэффициентов риска (*OR*). Последние достижения *GWAS* важны для генетики многофакторных заболеваний, фармакогеномики и персонализированной медицины, поскольку они позволяют идентифицировать как редкие, так и распространенные генетические варианты и, соответственно, прогнозировать побочные эффекты, дозирование и эффективность лекарственных препаратов. Изучение лекарственной эффективности при различных, в том числе сложных, формах заболеваний открывает перспективы для разработки новых лекарств. Одно из первых широко-геномных исследований относилось к варфарину, при этом был обнаружен новый ген *CYP4F2*, хотя оказалось, что его вклад в вариабельность невелик и составляет 1-2% [11]. В настоящее время в ходе ассоциативных исследований особое внимание уделяется локусам, отвечающим за количественные метаболические признаки [12], что связано с бурным развитием метабомики, ставящей целью общее профилирование всех избыточных молекул с низкой молекулярной массой в биологических образцах.

Секвенирование нового поколения

Золотым стандартом секвенирования длительное время считался метод Сенгера, разработанный в 1975 г. и использованный для расшифровки генома человека (2003). Стадии секвенирования предшествует выделение ДНК и случайное ее «измельчение» на отрезки средней длиной 500 нуклеотидов; само «считывание» осуществляется сразу с двух концов каждого отрезка, в результате чего образуется пара фрагментов «текста» ДНК. Длина таких фрагментов, так называемых «ридов» (от англ. *read – читай*), находится в диапазоне 35–400 «букв». Но, поскольку требовалась быстрая и, главное, дешевая расшифровка геномов, появились секвенаторы новых поколений, на которых синхронно проводят массовое секвенирование миллионов фрагментов ДНК или РНК. Данная технология обеспечивает высокопроизводительное секвенирование, сокращая время определения последовательности генома до одного дня. Целевое экзомное (секвенирование только экзома – кодирующей части ДНК, когда интроны (некодирующие последовательности, вырезаемые при сплайсинге) не определяются, и таким образом, в данном методе экономится время определения) секвенирование генома человека дает возможность идентифицировать гены, мутации и регуляторные элементы, связанные с заболеванием.

Отдельным направлением является секвенирование РНК, дающее информацию о транскриптом без определения всей последовательности генома, что весьма ценно при изучении экспрессии генов.

Платформы секвенаторов, разработанные разными фирмами, имеют свои уникальные характеристи-

ки, но в основе их действия лежит общая методология, включающая общие этапы: подготовку матрицы, секвенирование, получение изображения (визуализация) и анализ данных.

Анализ данных включает удаление адаптерных молекул и низкокачественных ридов, картирование с помощью референс-генома или выравнивание последовательности *de novo* и ее анализ (детекция *SNP* (*Single Nucleotide Polymorphism*) и других вариантов – делеций, инсерций, а также детекция новых генов и определение уровня экспрессии транскриптов).

Данный подход позволяет одновременно распознать сразу несколько участков генома, что составляет его главное отличие от более ранних методов секвенирования [13]. В связи с этим одной из актуальных задач современной биоинформатики и геномики является разработка программ сборки геномов, т.е. объединения прочитанных фрагментов генома в единое целое. Одна из таких программ успешно разработана в России [14].

Иммуногистохимия

В основе этого метода морфологической диагностики лежит визуализация с помощью микроскопа и оценка результатов реакции антиген-антитело в срезах ткани, полученной при биопсии. Различают прямой иммунофлуоресцентный и непрямой пероксидазный способы проведения исследования. Впоследствии появились трехэтапные методы, такие как пероксидазно-антипероксидазный метод, анализ авидин-биотинового комплекса. Появление системы визуализации (в частности, *DAKO*) стало революционным моментом в истории иммуногистохимии и послужило началом для развития целой серии систем, имеющих в своей основе декстрановую технологию. С молекулой декстрана связывается до 20 молекул первичных и вторичных антител и 100 молекул фермента, что обеспечивает крайне высокую чувствительность метода.

Протеомный анализ

Обычно такой анализ проводится в несколько этапов [15]. Первый этап – двумерный электрофорез, который дает разделение изучаемых белков по молекулярной массе и изоэлектрической точке. Второй этап – анализ этих белков. Показано, что у обследуемых больных содержание некоторых белков в одних тканях увеличено, что свидетельствует о патологии, в других – уменьшено (и присутствуют белки острой фазы воспаления). Третий этап – масс-спектрометрия, позволяющая прочитать аминокислотную последовательность активно синтезируемых белков. Благодаря успехам протеомики в патологически измененных тканях можно видеть диспропорцию между белками. «Shotgun»-протеомика (букв. «пулеметная» протеомика), в основе которой лежит использование пептид-

ных маркеров, стала одним из альтернативных двумерному электрофорезу методов и применяется для быстрого масс-спектрометрического анализа сложных белковых смесей с использованием преобразования Фурье при расшифровке первичных результатов.

Масс-спектрометрия

В настоящее время является необходимым средством анализа протеома. При изучении высокомолекулярных соединений применяются следующие источники ионизации: *APCI/APPI* – фотоионизация при атмосферном давлении/химическая ионизация; *MALDI* – лазерная десорбционная ионизация, облегчаемая матрицей; *Nanospray* – электро распыление для работы с микрообразцами и нанолитровыми потоками жидкости, как в статическом, так и в динамическом режимах. Метод *MALDI* основан на воздействии лазерного излучения, фокусируемого на образец, находящийся в смеси с соответствующей матрицей. Сопряжение данного метода с хроматографией реализуется путем сбора микрофракций на хроматографе и их последующего разделения на отдельные макромолекулярные компоненты с помощью *MALDI*. Применение времяпролетных масс-спектрометров *TOF* с высокой разрешающей способностью (особенно в сочетании с квадрупольным анализатором *QTOF* (*Quadrupole-Time-of-Flight*)) целесообразно при исследовании быстро протекающих процессов, что в сочетании с методом ионизации *MALDI* делает их незаменимым средством измерения содержания макромолекул. В качестве альтернативы *TOF* используют квадрупольные анализаторы с ионной ловушкой. Ловушка может одновременно функционировать как источник ионов, камера для ионно-молекулярных реакций и анализатор масс.

Находят применение и такие аналитические платформы, как газовая хроматография-масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография с диодноматричной детекцией и ЯМР-спектроскопия.

В дальнейшем для разработки персонализированного лечения используются **апостериорные подходы, основанные на мониторинге**. В некоторых случаях проведение мониторинга более эффективно, чем генотипирование, но следует отметить, что эти два подхода скорее дополняют, нежели исключают друг друга [16]. При мониторинге определяют содержание маркеров 1 типа, связанных с терапевтическим эффектом и механизмом действия препарата, и маркеров 2 типа – предикторов клинического исхода, позволяющих предсказать благоприятный или неблагоприятный исход заболевания [17].

Выделяют несколько типов мониторинга:

- клинический, дающий возможность регистрировать лечебный эффект напрямую и отслеживать побочное действие;

- фармакодинамический, при котором регистрируются биомаркеры, отражающие ход лечения: уровень глюкозы в крови, артериальное давление, международное нормализованное отношение, липопротеиды высокой и низкой плотности и другие показатели;
- фармакокинетический, или терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), основанный на допущении, что величина терапевтического, а равно и токсического эффекта зависит от дозы и, в гораздо большей степени, от концентрации препарата в крови. Эффект большинства лекарственных веществ, измеряемый в терапевтически значимом диапазоне их концентраций в крови, пропорционален концентрации вещества или ее логарифму.

Показания к проведению ТЛМ:

- отсутствие улучшения состояния больного или сомнения в приеме им лекарства;
- наличие нежелательных побочных явлений;
- узкий терапевтический диапазон препарата (зона положительного эффекта находится близко от зоны побочных эффектов);
- измерение аномально низких концентраций препарата (мальабсорбция);
- полипрагмазия.

Аналитические методы ТЛМ

К ним относятся микробиологические методы, полярография, капиллярный электрофорез, но в рутинной практике наиболее распространенными методами являются жидкостная и газовая хроматография, с одной стороны, и иммуноферментный анализ (ИФА), в частности *ELISA*, (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) – с другой [18]. Последний получил свое развитие в виде флуоресцентного поляризационного иммуноанализа [19], основанного на возрастании поляризации флуоресценции небольших флуоресцентно-меченых молекул антигена (трейсеров) при их взаимодействии со специфическими антителами. Если в тестируемом образце содержится лекарственное вещество, то трейсер будет конкурировать с ним за связывание с антителами, и значение поляризации флуоресценции будет уменьшаться. Интенсивность поляризованного флуоресцентного свечения измеряется с помощью автоматического анализатора фирмы *Abbott Laboratories*.

Метод тандемной хромато-масс-спектрометрии (ЖХ-МС-МС - жидкостная хроматография – тандемная масс-спектрометрия) является ведущим в области количественного анализа как низкомолекулярных соединений, так и макромолекул. Метод основан на активации молекул при их столкновениях. Камера столкновений расположена в бесполовом пространстве масс-спектрометра. Ионы, отфильтрованные первым анализатором (материнские ионы),

попадают в камеру столкновений, где вследствие индуцированной столкновениями диссоциации распадаются на фрагменты (дочерние ионы). Массовый состав полученных фрагментов исследуется с помощью второго анализатора. Таким образом, в одном приборе оказываются соединенными два «источника ионов» и два анализатора. При этом используются «мягкие» способы ионизации (без значительной фрагментации), такие как электрораспыление и химическая ионизация при атмосферном давлении [20].

Главными достоинствами методов ИФА и ЖХ-МС-МС являются возможность автоматизации (ИФА) и быстрый переход с одного вида анализа на другой при ЖХ-МС-МС. К числу недостатков следует отнести перекрестную контаминацию родственными соединениями (ИФА), а также ионную супрессию (подавление сигнала ионами примесей в реальной пробе по сравнению с растворителем) и матричный эффект, снижающие интенсивность регистрируемого сигнала (ЖХ-МС-МС).

Применение ЖХ-МС-МС позволило одновременно определять несколько веществ и их активных метаболитов в пробе и измерять в одном и том же образце содержание соответствующих биомаркеров (ФК-ФД-мониторинг).

Результаты ТЛМ напрямую зависят от точности и чувствительности аналитических методик – достоверность полученных результатов имеет большое значение, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном и выраженными побочными эффектами. Систематическая ошибка при определении концентрации дигоксина или аминогликозидов может привести к тяжелым последствиям. Большие методические трудности, лишь недавно преодоленные, возникали при определении содержания ингибитора активации тромбоцитов клопидогреля (плавикс), что объяснялось чрезвычайно низкой концентрацией его активного метаболита, обуславливающего терапевтический эффект [21].

Наряду с совершенствованием инструментальной базы ТМЛ, большой потенциал в дальнейшем развитии и усовершенствовании мониторинга этого типа имеет применение альтернативных крови биологических жидкостей (слюна, слезы) и использование неинвазивных методик; целесообразен также переход на образцы уменьшенного объема (высушенные пятна крови, использование микрокапилляров для отбора крови).

Биобанки

Поиск молекулярных мишеней, разработка лекарств, создание диагностических тест-систем – все это требует использования огромного числа высококачественных, хорошо охарактеризованных биологических образцов человеческого происхождения. Для

этого создаются биобанки – *автоматизированные* хранилища биологических проб, содержащие коллекции уникального *генетического материала, образцов крови и тканей*, взятых в основном у человека [22]. Условия хранения: парафиновые блоки при комнатной температуре, роботизированные системы хранения при -20°C и -80°C , сосуды Дьюара с жидким азотом. Несомненным условием успешного функционирования биобанка является ведение соответствующей базы данных, содержащей информацию как об образце, так и о пациенте, включая документированное разрешение пациента-донора на использование его данных.

Популяционные фармакокинетические/фармакодинамические (ФК/ФД) модели лекарственных средств

К ФК относятся абсорбция, распределение и элиминация лекарственного препарата, а к ФД – ответ организма на введенное лекарство. ФК и ФД модели связаны друг с другом через концентрацию лекарственного вещества в кровотоке и величиной фармакологического эффекта:

$$E = \frac{E_{max} C}{EC_{50\%} + C}$$

где C – концентрация препарата в месте его действия, $EC_{50\%}$ – концентрация препарата в месте его действия, вызывающая 50% эффекта от его максимальной величины E_{max} .

Объединенная ФК-ФД модель предназначена решать следующие основные задачи:

- Описывать типичный ФК/ФД профиль в целевой популяции (популяция пациентов, которым назначено данное лечение).
- Оценивать величины индивидуальных и межиндивидуальных вариаций изучаемых параметров.
- Описывать факторы, влияющие на ФК/ФД модель.
- Оптимизировать режим дозирования рассматриваемого лекарственного препарата для выбранной целевой популяции.
- Представлять научные обоснования для индивидуализации режима дозирования.

Основная трудность ФК-ФД моделирования состоит в том, что соответствующие математические уравнения являются нелинейными по параметрам со смешанными фиксированными и случайными факторами. К фиксированным факторам относятся генотип, возраст, индекс массы тела, раса, взаимодействие лекарственных препаратов при комбинированной терапии и т.п. К случайным факторам – неизвестные индивидуальные и межиндивидуальные вариации. Кроме того, существенное усложнение рассматриваемых моделей привносит тот факт, что экспериментальные данные, используемые для валидации модели, являются неполными, поскольку при отборе проб для ТЛМ, как пра-

вило, не удается получить полные ФК-профили для каждого пациента. Несмотря на все эти сложности, ФК/ФД моделирование стало неотъемлемой частью фармакологической науки и официальных требований FDA при анализе фармакологических данных.

ВЫВОДЫ

В заключение следует отметить, что персонализированная медицина – это отнюдь не уникальный препарат и не личный врач, как нередко считается на обывательском уровне. Это, в первую очередь, трансляционная медицина, суть которой можно определить как кратчайший путь от исследовательской лаборатории до кровати больного [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ma Q., Lu A. Y. H. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev.* 2011; 63: 437–459.
2. Mirnezami R., Nicholson J., Darzi A. Preparing for precision medicine. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(6): 489–491.
3. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old lessons. *Hum Genet.* 2011; 130: 3–14.
4. Gradishar W. J. HER2 therapy — an abundance of riches. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (2):176–178
5. Sassoon I., Blanc V. Antibody-drug conjugate (ADC) clinical pipeline: a review. *Methods Mol Biol.* 2013; 1045: 1–27.
6. Ofili E., Sproles D. Conference Scene: The healthcare reform act, comparative effectiveness research and personalized medicine. *Personalized Medicine.* 2011; 8(2): 133–135.
7. Sotlar K. C-kit mutational analysis in paraffin material. *Methods Mol. Biol.* 2013; 999: 59–78.
8. Joyce T., Oikonomou E., Kosmidou V., Makrodouli E., Bantounas I., Avlonitis S., Zografos G., Pintzas A. A molecular signature for oncogenic BRAF in human colon cancer cells is revealed by microarray analysis. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2012; 12(7): 873–898.
9. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Чехонин В. П., Баклаушев В. П., Арчаков А. И., Мошковский С. А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *ВЕСТНИК РАМН.* 2012; № 12: 4–12.
10. Hochstein R., Buizer-Voskamp J. E., Vorstman J. A. -S., Ophoff R. A. Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders. *Cytogenet Genome Res.* 2011; 135: 174–202.
11. Takeuchi F., McGinnis R., Bourgeois S., Barnes C., Eriksson N., Soranzo N., Whittaker P., Ranganath V., Kumanduri V., McLaren W., Holm L., Lindh J., Rane A., Wadelius M., Deloukas P. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet.* 2009; 5(3): e1000433.
12. Hong M.-H., Karlsson R., Magnusson P. K. E., Lewis M. R., et al. A genome – wide assessment of variability in human serum metabolism. *Hum. Mutat.* 2013, 34: 515–524.
13. Grada A., Weinbrecht K. Next-generation sequencing: methodology and application. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133: 1–4.
14. Bankevich A., Nurk S., Antipov D. et al. SPAdes: A new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J. of Computational Biology.* 2012; 19(5): 455–477.
15. Арчаков А. И. Биоинформатика, геномика и протеомика – науки о жизни XXI столетия. *Вопросы мед. хим.* 2000; № 1: 4–7.
16. Eliasson E., Lindh J. D., Malmstrom R. E., Beck O., Dahl M.-L. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69 (1): 25–32.
17. Мирошниченко И. И., Птицина С. Н. Биомаркеры в современной медико-биологической практике. *Биомед. химия.* 2009; 55 (№4): 425–440.

18. Brandhorst G., Oellerich M., Maine G., Taylor P., Veen G., Wallemacq P. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry or automated immunoassays: what are the future trends in therapeutic drug monitoring? *Clin. Chem.* 2012; 58: 821-825.
19. Wu X. J., Zhang J., Yu J. C., Cao G. Y., Shi Y. G., Zhang Y. Y., Wang M. G. Establishment of norvancomycin fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring. *J Antibiot (Tokyo)*. 2012; 65(1): 35-39.
20. Мирошниченко И. И., Горшкова Е. В., Федотов Ю. А., Ивашенко А. А. Хроматомасс-спектрометрия в фармакокинетических исследованиях. *Качеств. Клини. Практика.* 2008; №3: 29-36.
21. Peera C. P., Spencerb S. D., Van den Berga D. A. H., Pacanowskic M. A., Horensteind R. B., Figga W. D. A sensitive and rapid ultra HPLC–MS/MS method for the simultaneous detection of clopidogrel and its derivatized active thiol metabolite in human plasma. *J. Chromatogr. B.* 2012, 880: 132–139.
22. Vaught J. B., Henderson M. K., Compton C. C. Biospecimens and biorepositories: from afterthought to science. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012; 21: 253-255.
23. Ипатова О. М., Медведева Н. В., Арчаков А. И., Григорьев А. И. Трансляционная медицина - путь от фундаментальной биомедицинской науки в здравоохранение. *Вестник РАМН.* 2012; №6: 57–65.
17. Miroshnichenko I. I., Pticina S. N. Biomarkers in contemporary biomedical practice. *Biomed. Chemistry.* 2009; 55 (№4): 425-440.
18. Brandhorst G., Oellerich M., Maine G., Taylor P., Veen G., Wallemacq P. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry or automated immunoassays: what are the future trends in therapeutic drug monitoring? *Clin. Chem.* 2012; 58: 821-825.
19. Wu X. J., Zhang J., Yu J. C., Cao G. Y., Shi Y. G., Zhang Y. Y., Wang M. G. Establishment of norvancomycin fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring. *J. Antibiot (Tokyo)*. 2012;65(1): 35-39.
20. Miroshnichenko I. I., Gorshkova E. V., Fedotov Y. A., Ivashenko A. A. Chromatography mass-spectrometry in pharmacokinetic studies. *Qualified Clinical Practice.* 2008; №3: 29-36.
21. Peera C. P., Spencerb S. D., Van Den Berga D. A. H., Pacanowskic M. A., Horensteind R. B., Figga W. D. A sensitive and rapid ultra HPLC–MS/MS method for the simultaneous detection of clopidogrel and its derivatized active thiol metabolite in human plasma. *J. Chromatogr. B.* 2012 , 880: 132– 139.
22. Vaught J. B., Henderson M. K., Compton C. C. Biospecimens and biorepositories: from afterthought to science. *CancerEpidemiol. BiomarkersPrev.* 2012; 21:253-255.
23. Ipatova O. M., Medvedeva N. V., Archakov A. I., Grigoryev A. I. Translational medicine — a way from fundamental biomedical science to healthcare. *RAMS Bulletin.* 2012; №6: 57–65.

REFERENCE

1. Ma Q., Lu A. Y. H. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev.* 2011; 63: 437–459.
2. Mirnezami R., Nicholson J., Darzi A. Preparing for precision medicine. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(6): 489-491.
3. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old lessons. *Hum Genet.* 2011; 130: 3–14.
4. Gradishar W. J. HER2 therapy — an abundance of riches. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (2):176-178.
5. Sassoon I, Blanc V. Antibody-drug conjugate (ADC) clinical pipeline: a review. *Methods Mol Biol.* 2013;1045:1-27.
6. Ofili E., Sproles D. Conference Scene: The healthcare reform act, comparative effectiveness research and personalized medicine. *Personalized Medicine.* 2011; 8(2): 133-135.
7. Sotlar K. C-kit mutational analysis in paraffin material. *Methods Mol. Biol.* 2013; 999: 59-78.
8. Joyce T, Oikonomou E, Kosmidou V, Makrodouli E, Bantounas I, Avlonitis S, Zografos G, Pintzas A. A molecular signature for oncogenic BRAF in human colon cancer cells is revealed by microarray analysis. *Curr. CancerDrugTargets.* 2012; 12(7): 873-898.
9. Dedov I. I., Tyulpakov A. N., Chehonin V. P., Baklaushev V. P., Archakov A. I., Moshkovsky S. A. Personalized medicine: Current state and perspective. *RAMS Bulletin.* 2012; № 12: 4-12.
10. Hochstein R. Buiizer-Voskamp J. E., Vorstman J. A. S., Ophoff R. A. Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders. *Cytogenet Genome Res.* 2011; 135: 174-202.
11. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N, Whittaker P, Ranganath V, Kumanduri V, McLaren W, Holm L, Lindh J, Rane A, Wadelius M, Deloukas P. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoSGenet.* 2009; 5(3): e1000433.
12. Hong M.-H., Karlsson R., Magnusson P. K. E., Lewis M. R., et al. A genome-wide assessment of variability in human serum metabolism. *Hum. Mutat.* 2013, 34: 515-524.
13. Grada A., Weinbrecht K. Next-generation sequencing: methodology and application. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133: 1-4.
14. Bankevich, S. Nurk, D. Antipov, et al. SPAdes: A new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J. of Computational Biology.* 2012; 19(5): 455-477.
15. Archakov A. I. Bioinformatics, genomics and proteomics – 21st century biosciences. *Questions on med. and chem.* 2000; № 1: 4-7.
16. Eliasson E., Lindh J. D., Malmstrom R. E., Beck O., Dahl M.-L. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69 (1): 25–32.

Сведения об авторах:

Мирошниченко Игорь Иванович

заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБУ «Научного центра психического здоровья Российской академии медицинских наук», Москва, Россия, д-р мед. наук

Птицина Софья Николаевна

ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научного центра психического здоровья Российской академии медицинских наук», Москва, Россия, канд. биол. наук

Симонов Анатолий Никифорович

заведующий лабораторией доказательной медицины и биostatистики ФГБУ «Научного центра психического здоровья Российской академии медицинских наук», Москва, Россия, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон: +7 (499) 725-1089

E-mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

About the authors:

Miroshnichenko, Igor Ivanovich

Head of the Pharmacokinetic Laboratory at the Federal State Budget Organization «Scientific Center for Mental Health of the RAMS», Moscow, Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences)

Pticina, Sofya Nikolaevna

Leading Researcher at the Federal State Budget Organization «Scientific Center for Mental Health of the RAMS», Moscow, Russia, Candidate of Science (Biology)

Simonov, Anatoly Nikiforovich

Head of the Evidence-Based Medicine and Biostatistics Laboratory at the Federal State Budget Organization «Scientific Center for Mental Health of the RAMS», Moscow, Russia, Candidate of Science (Biology)

Address for correspondence:

115522, Moscow, Kashirskoe sh., 34

Telephone: +7 (499) 725-1089

E-mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

Роль оценки технологий в здравоохранении, систем возмещения и ценообразования в соглашениях о разделении рисков

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

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

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

Статья посвящена анализу соглашений о разделении рисков (CPR; англ. Risk-sharing agreements, RSA) между производителем и плательщиком (заказчиком) как важному альтернативному способу финансирования дорогостоящих и инновационных лекарственных препаратов, ограничению неконтролируемого роста затрат государства на такие препараты и обеспечению доступности пациентов к последним достижениям фармацевтического рынка. Как показывает опыт передовых стран, такие соглашения используются в случаях, когда использование традиционных схем доступа пациентов к дорогостоящим новым препаратам невозможно. В статье, на основе анализа международного опыта, показано, что установление уровней возмещения и цен на новые лекарственные препараты в рамках CPR в значительной степени опирается на результаты пострегистрационной клиничко-экономической экспертизы. Рассмотрены основные виды CPR, используемые в них способы возмещения стоимости и регулирования цен, в том числе с применением скидок и уступок с цены, а также особенности нормативно-правового регулирования таких соглашений и их отличия в европейских странах и США.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: разделение рисков, соглашение о разделении рисков, оценка технологий в здравоохранении, инновационные лекарственные препараты, система возмещения стоимости лекарственных препаратов, схемы, обеспечивающие доступ для пациента.

The Role of Health Technology Assessment, Reimbursement and Pricing Systems in Risk-Sharing Agreements

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

¹ Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at 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 analyze risk-sharing agreements between producer and payer as an important alternative way to finance expensive and innovative medicines, restrict uncontrolled growth of state expenses on such medicines and ensure patients access to the latest achievements of the pharmaceutical market. As follows from the experience of leading countries, such agreements are used in cases where traditional patient access schemes are not feasible. International experience analyzed by the authors shows that reimbursement and price levels for new medicines determined under risk-sharing agreements are to a significant extent based on the results of HTA evaluation conducted after marketing authorization approval. The article also discusses the main types of risk-sharing agreements, their most commonly used methods of reimbursement and price controls as well as specificity of regulatory aspects of such agreements and their differences in European countries vs. USA.

KEY WORDS: risk sharing, risk-sharing agreement, Health Technology Assessment, innovative drugs, reimbursement system, framework for patient access.

В РФ в последнее время ведется множество дискуссий о формах и методах финансирования лекарственного обеспечения населения. Сложившаяся система закупок лекарственных препаратов, основанная на применении исключительно тендерных механизмов, при которых решающим фактором выступает цена на

лекарственный препарат, начинает «буксовать», когда речь заходит об инновационных и дорогостоящих препаратах. Отсутствие системы оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ; англ. *Health Technology Assessment, HTA*), а также эффективной системы возмещения стоимости лекарств и альтернативных

источников финансирования лекарственного обеспечения приводит к тому, что современные дорогостоящие препараты не всегда доступны пациентам или являются серьезным экономическим бременем для покупателя. Тем не менее, в развитых странах и ряде развивающихся государств, для расширения доступа пациентов к дорогостоящим медицинским технологиям уже не первый год успешно используются нетрадиционные подходы, наиболее распространенными из которых являются соглашения о разделении рисков (СРР). Такие подходы невозможно претворить в жизнь без наличия слаженного взаимодействия между системами ОТЗ, возмещения стоимости медицинских технологий и ценообразования на такие технологии.

МЕСТО РАЗДЕЛЕНИЯ РИСКОВ В СИСТЕМЕ ОТЗ

Важнейшим фактором распространения СРР стало увеличение расходов системы здравоохранения, подтолкнувшее правительства большинства развитых и развивающихся стран к внедрению различных инструментов по сдерживанию и оптимизации издержек. Одним из наиболее надежных способов обоснования решений, нацеленных на повышение эффективности расходования ограниченных ресурсов здравоохранения, является ОТЗ.

ОТЗ – это второй этап экспертизы технологий здравоохранения, который следует за этапом предрегистрационной экспертизы и получения регистрационного удостоверения. В процессе ОТЗ на базе научно обоснованной методологии проводится оценка сравнительной клинической и экономической эффективности новой медицинской технологии по отношению к используемым в реальной практике альтернативам, а также исследуются социальные, организационные, этические, юридические и другие аспекты внедрения этой технологии. По результатам указанных комплексных исследований производится выбор оптимального варианта, принимается решение о доступе новой медицинской технологии на рынок и ее финансирование из общественных средств.

В настоящее время более 60 развитых и развивающихся стран имеют специальные агентства по ОТЗ. Среди таких агентств важная роль принадлежит британскому Институту здоровья и совершенствования медицинской помощи (*National Institute of Care Excellence, NICE*) и немецкому Институту качества и эффективности в здравоохранении (*Institute for Quality and Efficiency in Healthcare, IQWiG*). На оценки этих организаций опираются в своих решениях о внедрении новых медицинских технологий большинство европейских стран. Такой подход правомерен, поскольку результаты клинических исследований, полученные в разных странах, сопоставимы

друг с другом, и, следовательно, могут быть с достаточной степенью надежности перенесены из одной страны в другую и использованы для обоснования решений о внедрении тех или иных медицинских технологий в широкую практику. Следует отметить, что экономические оценки, напротив, не отличаются единообразием, т.к. напрямую зависят от уровня экономического развития каждой конкретной страны и потому имеют ярко выраженный локальный характер. Соответственно, возможности перенесения их результатов из одной страны в другую ограничены. Экспертным сообществом разработаны механизмы адаптации экономических оценок, полученных в одной стране, для обоснования решений о финансировании медицинских технологий в других странах, и такая адаптация нашла широкое применение в практике ведущих стран.

Благодаря международному сотрудничеству в области ОТЗ появляется возможность устранить дублирование усилий в этой области (что имеет особое значение для высоко затратных технологий) и наладить обмен методологическими подходами для повышения качества и достоверности оценок в рамках отдельных стран. В результате те государства, которые не могут вкладывать значительные финансовые ресурсы в развитие систем ОТЗ, получают уникальную возможность пользоваться наработками ведущих стран.

В передовых странах вопросы ОТЗ, доступа на рынок, возмещения стоимости и ценообразования, в том числе с применением схем по разделению рисков, находятся в тесной зависимости друг от друга. Результаты ОТЗ оказывают существенное влияние на принятие решений о доступе новых медицинских технологий на рынок, включении их в программы финансирования за счет бюджетных и страховых средств, ценообразовании и уровнях/условиях возмещения стоимости. Для попадания в льготные перечни и государственные программы новая технология обязательно должна пройти фильтр ОТЗ.

Надо отметить, что в большинстве развитых стран процесс взаимодействия между производителями и агентствами по ОТЗ начинается задолго до подачи досье на лекарственный препарат или другую медицинскую технологию в агентство. Для разъяснения требований агентств по ОТЗ к формированию доказательной базы, начиная с ранних этапов жизненного цикла новой технологии, ряд стран (Великобритания, Франция, Германия) применяют так называемое научное консультирование. Его суть сводится к тому, что агентства по ОТЗ организуют для представителей индустрии консультации по формированию доказательной базы, необходимой для включения предлагаемой технологии в программы возмещения стоимости. Научное консуль-

тирование проводится задолго до получения допуска на рынок, т.е. параллельно с консультированием по вопросам маркетинговой авторизации, которое оказывают национальные лицензирующие (регуляторные) органы или/и наднациональный регуляторный орган - Европейское агентство по лекарственным препаратам (для стран ЕС). В последние годы значительное распространение получило совместное научное консультирование индустрии с привлечением как лицензирующих органов, так и агентств по ОТЗ.

Одновременно с досье на медицинскую технологию, которое индустрия подает в агентство по ОТЗ для поддержки решений о ее включении в списки возмещения, производитель готовит предложение по цене. Механизм установления цены выглядит следующим образом: медицинские технологии по окончании пострегистрационной экспертизы должны получить рекомендацию для включения в списки возмещения, после чего определяется уровень возмещения стоимости и цена технологии. Если плательщик соглашается с ценой, предложенной производителем, то именно по этой цене осуществляется закупка технологии в рамках программ возмещения. Если консенсуса по цене на технологию между плательщиком и производителем достичь не удастся, то схема возмещения и цена на препарат определяются на основании переговорного процесса и заключения различных соглашений по снижению расходов на лекарственное обеспечение. В основном под такими соглашениями понимают СРР, они могут основываться на достижении финансовых показателей или на достижении результата лечения.

В странах ЕС используются специальные механизмы, которые стимулируют государства - члены ЕС к проведению оценки и принятию решений о возмещении стоимости и ценообразовании в жестко регулируемые сроки, что призвано ускорить доступ пациентов к новым технологиям. Этим объясняется широкое распространение в этих странах сокращенных моделей ОТЗ. Согласно Директиве ЕС 89/105/EEC от 01.12.1998, известной под названием «Директива о прозрачности», регулирующие органы стран-участниц обязаны принимать решения о цене лекарственного препарата и возмещении его стоимости не позднее 180 дней с момента получения маркетинговой авторизации при наличии доказательных данных клинических исследований [1]. В этот срок включается время, необходимое для проведения сокращенной клинико-экономической экспертизы и подготовки заключений.

В силу ограниченности времени для проведения полной оценки медицинской технологии с учетом данных, полученных не только в условиях клинических исследований, но и в реальной практике, в по-

давляющем большинстве европейских стран, в США и в Канаде применяется один из видов СРР, так называемое «возмещение при условии генерации дополнительных доказательных данных» (*coverage with evidence development, CED*). Оно предполагает, что технология получает предварительное одобрение, но в дальнейшем производитель обязан продолжить ее исследование в реальной практике, чтобы накопить необходимые данные для устранения пробелов в доказательной базе. Окончательное решение принимается только после публикации дополнительных данных о клинической эффективности и экономических последствиях применения технологии. Такие данные формируются на базе регистров пациентов либо собираются в результате проведения обсервационных или проспективных рандомизированных клинических испытаний.

Опыт зарубежных стран в применении СРР достаточно широк, и не ограничивается применением только одного вида соглашений. Для эффективного сдерживания расходов на лекарственное обеспечение населения, общественный плательщик (государство, страховые и общественные фонды) использует финансовые схемы; схемы, нацеленные на достижение результата лечения; возмещение при условии генерации дополнительных доказательных данных и различные комбинации этих схем. Однако в последние годы возрастает роль СРР как механизма доступа инновационных и дорогостоящих препаратов на рынки развитых и некоторых развивающихся стран. Зарубежные специалисты выделяют два основных фактора, влияющих на решение в пользу использования СРР - это высокая цена и слабая доказательная база по инновационным препаратам [2]. В России, по причине отсутствия системы ОТЗ, целесообразно применять СРР для дорогостоящих препаратов, применяемых для лечения высокотратных нозологий.

ОПЫТ ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАН В ПРИМЕНЕНИИ СХЕМ, СНИЖАЮЩИХ РАСХОДЫ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ

В настоящее время СРР получили широкое распространение в зарубежной практике возмещения и ценообразования дорогостоящих лекарственных препаратов. На рисунке 1 приведены данные опроса, проведенного по заказу Европейской комиссии в рамках исследования методов снижения расходов на лекарственную терапию в ЕС [3]. Как видно из рисунка, большинство общественных плательщиков из стран Западной Европы, последовательно применяют схемы снижения финансового бремени при возмещении лекарств амбулаторного и стационарного отпуска. В то же время в странах Восточной Европы отсутствует

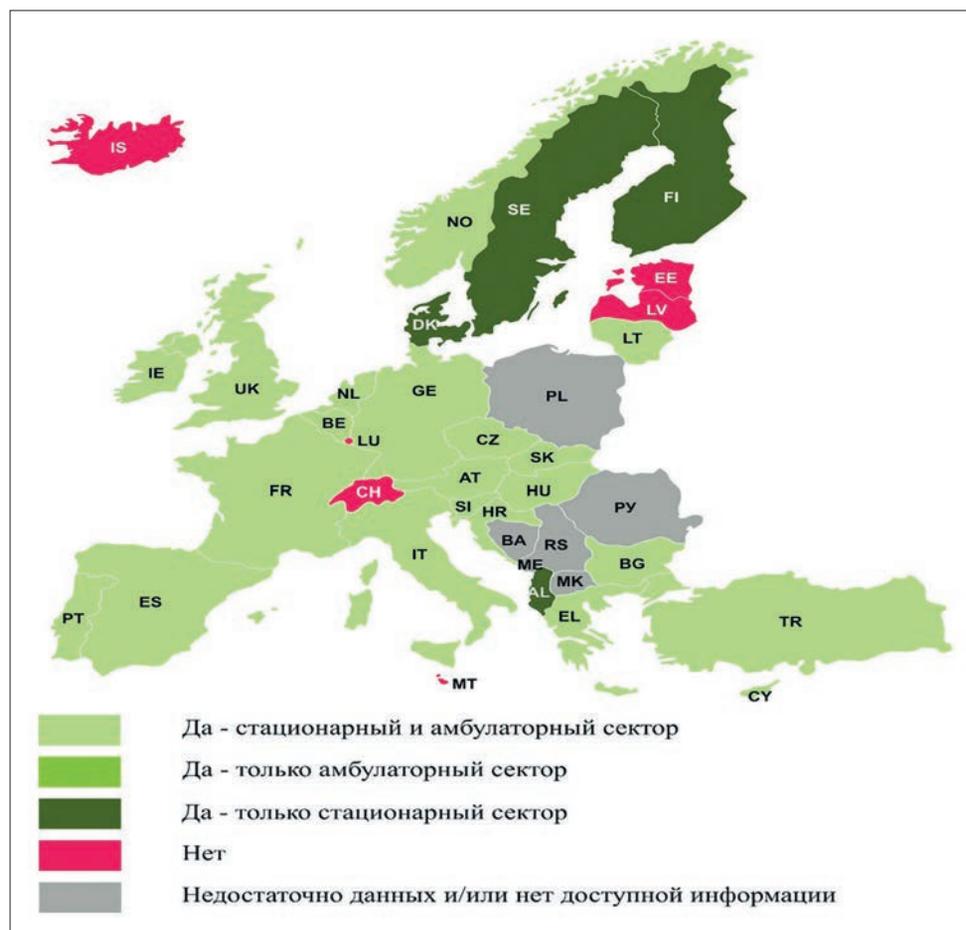


Рис. 1. Применение схем снижения финансового бремени для общественного плательщика в европейских странах при возмещении лекарств амбулаторного и стационарного отпуска, 2011 г. [3].

* Сокращения:

AL = Албания, AT = Австрия, BA = Босния и Герцеговина, BE = Бельгия, BG = Болгария, CH = Швейцария, CY = Кипр, CZ = Чешская Республика, DK = Дания, DE = Германия, EE = Эстония, EL = Греция, ES = Испания, FI = Финляндия, FR = Франция, HR = Хорватия, HU = Венгрия, IE = Ирландия, IS = Исландия, IT = Италия, LT = Литва, LU = Люксембург, LV = Латвия, ME = Черногория, MK = Македония, MT = Мальта, NL = Нидерланды, NO = Норвегия, PL = Польша, PT = Португалия, RO = Румыния, RS = Сербия, SE = Швеция, SI = Словения, SK = Словакия, TR = Турция, UK = Соединенное Королевство.

системный подход к применению подобных схем, и нет данных об их опыте в этой области.

В указанном исследовании также была сделана попытка систематизировать информацию о системах ценообразования и возмещения затрат на лекарственные препараты, применяемых в исследуемых странах.

В табл. 1 приведены данные о ценообразовании в странах ЕС. Выбор той или иной схемы обусловлен особенностями национальной системы здравоохранения и ОТЗ. Во многих странах наряду с обычными схемами ценового регулирования применяются различные формы СРР. Самыми распространенными являются финансовые схемы, как наиболее простые и дешевые в применении. Соглашения, нацеленные на результат лечения, встречаются реже, они в основном применяются только там, где для этого созданы соответствующие правовые и административные механизмы.

В западных странах СРР отводится особое место как механизму снижения финансового бремени при лекарственном обеспечении населения. Соответственно и способы регулирования таких соглашений различны в разных системах здравоохранения. В таблице 2 приведена информация о способах регулирования СРР в ЕС [3].

Как видно из таблицы, в некоторых странах одновременно могут использоваться разные способы ре-

гулирования, это зависит от сектора их применения, вида препаратов и нозологии.

Рассмотрим существующие правовые нормы для СРР. В таблице 3 приведена краткая характеристика мер по регулированию СРР в ряде европейских стран [4].

Механизмы управления СРР в странах ЕС в достаточной степени гармонизированы между собой. Однако существуют принципиальные различия между такими механизмами в США и ЕС (табл. 4) [2].

Некоторые из этих различий связаны с ролью и функциями плательщиков, другие – с особенностями системы финансирования здравоохранения. В США порог затрат на онкологические препараты в расчете на 1 дополнительный год качественной жизни (*QALY*), используемый американскими плательщиками для оценки рентабельности медицинских технологий, составляет приблизительно 100 000 долларов против рекомендуемых *NICE* 30 000 фунтов. Как следствие, на рынке США преобладают дорогостоящие технологии для лечения онкологических заболеваний, причем эти технологии, вероятно, не будут отвечать критериям затратной эффективности, принятым в ЕС. С обострением дефицита финансовых ресурсов в ЕС можно ожидать дальнейшего сокращения порога отсечения дорогостоящего лечения.

Таблица 1. Способы регулирования цен и условий возмещения стоимости на лекарства, применяемые общественным плательщикам в ЕС, 2011 г. [3]

Типы регулирования	Страны
Контроль над ценами (цены контролируются на уровне производителя, оптового или розничного поставщика)	Австрия (АС), Болгария (АС), Хорватия (АС), Кипр (АС), Чешская Республика (АС), Дания (С), Финляндия (С), Франция (АС), Германия (АС), Греция (АС), Венгрия (АС), Ирландия (С), Италия (А ¹ С), Нидерланды (АС), Норвегия (АС), Португалия (А), Словакия (АС), Словения (А), Испания (АС), Турция (АС), Соединенное Королевство (А ² С)
Контроль над платежами фармацевтическим компаниям (установление пороговой суммы платежей конкретной компании в течение определенного периода)	Австрия (А), Германия (А), Венгрия (А), Словения (А)
Взаиморасчеты с помощью нефинансовых инструментов (безденежные расчеты между покупателем и продавцом)	Австрия (С), Хорватия (АС), Кипр (АС), Финляндия (С), Нидерланды (С), Португалия (С), Соединенное Королевство (С)
Объединение нескольких препаратов в один продукт	Хорватия (АС), Финляндия (С), Португалия (С), Словения (А)
Возврат фармацевтическими компаниями части средств общественным плательщикам в зависимости от объема продаж лекарственных препаратов	Австрия (АС), Бельгия (АС), Хорватия (АС), Франция (АС), Германия (А), Ирландия (АС), Италия (А), Португалия (АС), Словения (А), Испания (АС), Соединенное Королевство ¹ (А)
Другие формы: ³	
Соглашение по цене и объему	Франция (А), Германия (А), Венгрия (АС), Латвия (АС), Литва (АС), Словения (А)
СРР ⁴	Германия (А), Италия (А), Словения (А), Соединенное Королевство (С)
Соглашение о снижении риска неконтролируемых расходов	Франция (АС), Хорватия (АС), Венгрия (АС), Италия (А), Словения (А)
Схемы взаимного возмещения стоимости лекарственных препаратов ⁵	Хорватия (АС), Словения (А)
Сокращение оптовых наценок при наличии согласия фармацевтической компании	Словакия (АС)
Все типы скидок (нормативное регулирование отсутствует)	Словения (А)
Не определены (невозможно точно классифицировать схемы)	Швеция (С)

¹ Компании могут выбирать между снижением цены и/или возвратом денег.

² Компании могут выбирать между снижением цены, ценовым регулированием и возмещением затрат.

³ Информация подготовлена на основе опросных данных и может не полностью отражать реальное состояние системы возмещения.

⁴ Схемы покрытия использования, единственная фиксированная цена, схемы оплаты за результат.

⁵ Фармацевтические компании при подаче заявки на включение новых препаратов в списки возмещения готовят предложение по снижению стоимости на выпускаемые ими ЛП. При этом запрещено снижать цены на препарат, уже включенный в список возмещения, в качестве условия включения нового ЛП в перечень возмещения.

Сокращения: А - амбулаторный сектор, С - стационарный сектор, АС - амбулаторный и стационарный сектор.

Таблица 2. Формы регулирования контрактов и СРР между общественными плательщиками и фармацевтическими компаниями в амбулаторном секторе в ЕС, 2011 г. [3]

Формы регулирования	Страны
Законы/инструкции	Бельгия, Германия, Греция, Венгрия, Италия, Португалия, Испания, Турция
Рамочные соглашения	Австрия, Ирландия, Соединенное Королевство
Переговоры	Австрия, Бельгия, Хорватия, Кипр, Чешская Республика, Франция, Германия, Венгрия, Италия, Норвегия, Португалия, Словакия, Словения

Таблица 3. Краткая характеристика правовых норм для СРР в ряде европейских стран [4]

Страна	Характеристика правовых рамок СРР
Бельгия	Окончательное решение по возмещению стоимости ЛП принимает специальная комиссия по компенсации затрат на лекарственные препараты. В соответствии с установленным регламентом, заявитель, претендующий на включение его препарата в схему возмещения, обязан провести необходимые переговоры относительно условий соглашения с плательщиками в срок, не превышающий 120 дней. По окончании переговоров подписывается контракт между Национальным институтом здоровья и страхования (National Institute of Health and Disability Insurance, NIHDI) и производителем с обязательным одобрением соглашения в министерстве социальных вопросов и министерстве финансов
Франция	Решение принимает специальный комитет, отвечающий за оценку соглашений по СРР
Норвегия	Созданы правовые рамки включения препарата в СРР по каждому виду фармацевтической продукции
Италия	Официальное решение относительно СРР принимает AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco, Итальянское Фармакологическое Агентство)
Нидерланды	До 2011 г. соглашения СРР были прерогативой медицинских организаций. Учреждения сами принимали решения о целесообразности применения той или иной схемы и сами финансировали их из собственных бюджетов. С 2012 г. в правила СРР была внесена поправка, требующая обоснования выгоды для системы здравоохранения. Окончательное решение закреплено за министерством здравоохранения, которое вправе запретить финансирование экономически неэффективных вмешательств
Чешская Республика	Для инновационных продуктов министерством здравоохранения может предоставляться условное возмещение даже при отсутствии достаточных данных об их клинической и экономической эффективности

Таблица 4. Различия в СРР в США и ЕС [2]

Особенности СРР в ЕС	Особенности СРР в США
Единый плательщик (общественный плательщик)	Множество плательщиков (частные страховые компании)
Одна организация регулирует доступ к схемам возмещения с использованием СРР	Нет единого регулятора, плательщики зачастую сами определяют схемы возмещения с использованием СРР
Плательщик отвечает за весь бюджет лечения	Плательщики часто отвечают только за бюджет на покупку лекарственных препаратов
Плательщик ведет пациентов до полного выздоровления	Происходит перемещение пациентов внутри системы медицинских организаций
Влияние плательщиков на назначение лекарственных препаратов ограничено	У плательщиков есть целый ряд инструментов влияния на назначения ЛП
Используются развернутые отчеты о лечении пациентов	Отчеты о лечении пациентов имеют краткую форму
Цены регулируются государством	Цены регулируются рынком
Цены прозрачны	Цены непрозрачны
ОТЗ интегрирована в систему принятия решений	Ограниченное использование ОТЗ при принятии решения о возмещении стоимости лекарственных препаратов

Таблица 5. Уровень снижения цены на лекарства в ЕС, 2011 г. [4].

Способы снижения цен	Уровень снижения/возмещения	Страны
Снижение цен на определенные лекарства в результате ведения переговоров	0 – 50% от соответствующей цены	Австрия, Хорватия, Кипр, Чешская Республика, Франция, Германия, Италия, Норвегия, Португалия, Словакия, Словения
Снижение цен на лекарства в соответствии с действующими законами или инструкциями	3 – 32,5%	Бельгия, Германия, Греция, Венгрия, Италия, Португалия, Испания, Турция, Австрия, Хорватия, Кипр, Чешская Республика, Франция, Германия, Италия, Норвегия, Словакия, Словения
Установление уровня возмещения и механизмы возврата денег в зависимости от объема продаж	1 – 8% от продаж	Австрия (~1%), Бельгия (6,73%), Хорватия, Франция, Германия, Ирландия (4%), Италия, Португалия, Словения, Испания (1,5–2%), Соединенное Королевство

Все указанные меры по регулированию цен позволяют добиться существенных результатов в снижении бюджетных расходов плательщиков. Однако данные опросов европейских специалистов, проведенных Европейской комиссией, свидетельствуют о значительном разбросе уровня снижения цены, которые были предоставлены производителями в рамках схем, увеличивающих доступность инновационного лечения для пациентов (табл. 5) [3].

Несмотря на неуклонный рост стоимости инновационных препаратов, они продолжают возмещаться системами здравоохранения большинства развитых и развивающихся стран, для чего создаются все новые схемы взаимодействия производителя и плательщика. Выбор схемы зависит от целей плательщика и производителя, а также активности пациентских организаций, и во многих странах он подразумевает переговорный процесс. При этом развитие международного сотрудничества в области ОТЗ, включая создание наднациональных сетей агентств по ОТЗ, позволяет гармонизировать процедуру оценки дорогостоящих препаратов, совместными усилиями разработать более эффективные способы их финансирования и установления приемлемых цен на такие препараты, что в конечном итоге ускоряет и делает более надежным доступ к ним пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Council Directive 89/105/EEC of 21 December 1988 relating to the transparency measures regulating the pricing of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of national health insurance systems. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eurdralex/vol-1/dir_1988_105/dir_1989_105_en.pdf.
2. Kudrin A. Reimbursement challenges with cancer immunotherapeutics. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2012; 8 (9): 1326-1334.
3. Vogler S., Zimmermann N., Habl C., Piessnegger J., Bucsics A. Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries. *Southern Med Review*. 2012; 5 (1): 38-46.
4. Ferrario A., Kanavos P., Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience. *EmiNet*, 2013. URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/mea_report_en.pdf.

REFERECE

1. Council Directive 89/105/EEC of 21 December 1988 relating to the transparency measures regulating the pricing of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of national health insurance systems. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eurdralex/vol-1/dir_1988_105/dir_1989_105_en.pdf.
2. Kudrin A. Reimbursement challenges with cancer immunotherapeutics. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2012; 8 (9): 1326-1334.
3. Vogler S., Zimmermann N., Habl C., Piessnegger J., Bucsics A. Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries. *Southern Med Review*. 2012; 5 (1): 38-46.
4. Ferrario A., Kanavos P., Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience. *EmiNet*, 2013. URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/mea_report_en.pdf.

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 LudmilaValeryevna

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 VitalyVladimirovich

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

E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

Актуальные проблемы вакцинопрофилактики и способы их решений: опыт экспертного совета по здравоохранению комитета Совета Федерации по социальной политике

С. М. Харит¹, Н. И. Брико²

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

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

В статье обсуждается проблема эффективности программ иммунопрофилактики инфекционных болезней. Рассматриваются результаты деятельности рабочей группы по вакцинопрофилактике Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике. Подробно освещаются вопросы актуальности и необходимости вакцинации, представлены рекомендации рабочей группы по совершенствованию системы иммунизации населения в РФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Экспертный совет по здравоохранению, Совет Федерации, иммунопрофилактика, иммунизация, вакцинация, вакцинопрофилактика, прививки, Национальный календарь прививок, комбинированные вакцины, инактивированная полиомиелитная вакцина, пневмококковая инфекция, Ниб-инфекция, ротавирусная инфекция, менингококковая инфекция, надлежащая производственная практика (good manufacturing practice, GMP).

Topical Issues with Preventive Vaccination and Ways to Address them: Experience of Expert Advisory Body on Healthcare of the Federation Council Committee on Social Policy

S. M. Kharit¹, N. I. Brico²

¹ Federal State Budget Organization «Scientific research institute of pediatric infections» Federal Medical and Biological Agency of Russia, St.Petersburg, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The problem of immunoprophylaxis program of infectious diseases effectiveness is under discussion in the article. Performance results of the work group of the Expert Advisory Body on Healthcare of the Federation Council Committee on Social Policy that dealt with preventive vaccination are under consideration. Issues on actuality and necessity of vaccination are exhaustively covered, recommendations on how to improve current system of immunization of the Russian population are presented by the work group.

KEY WORDS: Expert Advisory Body on Healthcare, Federation Council, immunoprophylaxis, immunization, vaccination, preventive vaccination, vaccination, National Calendar of Prophylactic Immunization, combined vaccine, inactivated polio vaccine, pneumococcal disease, Hib-infection, rotaviral infection, meningococcal disease, GMP.

Иммунопрофилактика в современном мире является основой борьбы с инфекционной патологией и одним из самых успешных и эффективных медико-санитарных мероприятий. Благодаря иммунопрофилактике удалось ликвидировать оспу, значительно ограничить полиомиелит, в некоторых странах мира и, в том числе, в России, практически элиминировать корь и паротит.

За последние 20 лет в Российской Федерации были достигнуты существенные успехи в области контроля

над целым рядом инфекций. Так, например, в РФ не было зарегистрировано ни одного случая заболевания полиомиелитом, вызванного диким штаммом вируса. В настоящее время значительно снижена заболеваемость «старыми» вакциноуправляемыми инфекциями (дифтерия, коклюш), частота которых повысилась в 1990-е годы. Сегодня удается контролировать и снижать заболеваемость туберкулезом у детей в возрасте от 0 до 14 лет, несмотря на сохраняющуюся заболе-

ваемость взрослых. Взяты под контроль и другие инфекции, обуславливавшие высокую заболеваемость и смертность, в первую очередь в детском возрасте.

Система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространенности и ликвидации инфекционных болезней путем проведения плановой вакцинации и вакцинации по эпидемическим показаниям, проводится в России на основании Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». На территории РФ на сегодняшний день действуют Национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [1]. В соответствии с этим приказом проводится вакцинация, охватывающая 12 инфекционных заболеваний: вирусный гепатит В, туберкулез, дифтерия, столбняк, коклюш, гемофильная инфекция, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, грипп, пневмококковая инфекция.

Статья 1 Федерального закона от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» определяет национальный календарь профилактических прививок как нормативный правовой акт, устанавливающий сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок, а календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям как нормативный правовой акт, устанавливающий сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Согласно пункту 2 статьи 4 данного Федерального закона, государство гарантирует гражданам бесплатное проведение профилактических прививок, включенных в указанные календари, в организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения.

Существенной проблемой законодательства, регулирующего мероприятия по иммунопрофилактике в России, является отсутствие понятия «региональный календарь профилактических прививок», из-за чего субъекты РФ не могут самостоятельно определять политику в области вакцинопрофилактики. Тем не менее, на практике, региональные календари прививок существуют и действуют, чаще всего копируя Национальный календарь. Таким образом, как расширение мероприятий иммунизации населения в соответствии с региональными особенностями, так и их финансирование не соответствуют действующему законодательству РФ. Это требует внесения поправок в ФЗ «Об иммунопрофилактике», а именно, введения понятия регионального календаря прививок.

Достижением Национального календаря прививок Российской Федерации в сравнении с практикой других стран мира является вакцинация против туберкулеза всех новорожденных детей.

Однако до настоящего времени Россия остается в числе немногих стран, которые не ввели массовую вакцинацию детей первого года жизни против *Hib* (*Haemophilus influenzae* типа *b*). На данный момент проводится только вакцинация детей группы риска. С *Hib* связаны тяжелые инвазивные инфекции, прежде всего менингиты, эпиглоттиты, а также тяжелые пневмонии, осложненные плевритом. В структуре возбудителей менингита *Hib* занимает 2-3 место в зависимости от региона [2]. *Hib* вызывает до 40% эпиглоттитов, и с этой инфекцией ассоциировано большинство бактериальных эпиглоттитов [3].

В настоящее время расширился возрастной состав заболевших *Hib*-инфекцией, изменилось клиническое течение болезни: классическое течение *Hib*-менингитов с постепенным нарастанием тяжести течения болезни сменилось острым началом заболевания с быстрым ухудшением состояния, нарастанием тяжести неврологических симптомов и токсикоза, явлениями отека мозга. Единственным способом профилактики *Hib*-инфицирования является вакцинация.

Другой существенный пробел в системе вакцинопрофилактики в РФ состоит в том, что в Национальном календаре прививок отсутствует вакцинация против ротавирусной инфекции, которой болеют практически все дети первых пяти лет жизни. Ротавирус остается основным возбудителем нозокомиальных диарей у 25-50% госпитализированных детей раннего возраста [4]. Учитывая высокую контагиозность ротавирусной инфекции, ее широкую распространенность, отсутствие специфических средств лечения, а также возможность неблагоприятных последствий, вакцинация является крайне важным и самым эффективным средством борьбы с этой инфекцией в современных условиях.

Также следует отметить, что в России заболеваемость детей коклюшем до сих пор остается высокой. Это связано с наличием групп детей, имеющих медицинские противопоказания к применению АКДС-вакцины с цельноклеточными компонентами, обусловленные ее реактогенностью. В то же время имеется российский опыт увеличения охвата прививками при использовании ацеллюлярных вакцин, что позволяет рассчитывать на снижение заболеваемости коклюшем.

Согласно глобальному плану ликвидации полиомиелита, принятому Всемирной организацией здравоохранения, предполагается прекращение использования живой полиомиелитной вакцины к 2019 г. В соответствии с этим эксперты рекомендуют расширить применение инактивированной полиомиелитной

вакцины (ИПВ) в рамках Национального календаря прививок. Предложено включить в 2015–2016 гг. в календарь профилактических прививок введение 3-й дозы ИПВ, что позволит сократить риск возникновения полиомиелита, ассоциированного с применением живой вакцины (ОПВ).

Вместе с тем увеличение количества прививок ведет к росту инъекционной нагрузки. Так, до 18-месячного возраста ребенок должен получить 16 инъекций, а включение новых вакцин, вводимых на первом году жизни (*Hib*-инфекции пневмококковой, против ветряной оспы), сделает это число чрезмерным (до 25–26 инъекций). Поэтому особое значение приобретает разработка и внедрение в практику здравоохранения комбинированных вакцин, содержащих в своем составе 5–6 антигенов, поскольку это позволит значительно сократить инъекционную нагрузку на детей младшего возраста и снизить нагрузку на медицинский персонал. Отметим, что активное использование комбинированных вакцин не потребует изменений ни законодательства, ни схем вакцинации.

Необходимость применения комбинированных вакцин определяется медицинскими, социальными и экономическими причинами. К медицинским относится увеличение в наши дни числа детей с противопоказаниями к цельноклеточным вакцинам и рост числа программных ошибок при множественных инъекциях моновакцин, а также снижение антигенной нагрузки и уменьшение риска инфицирования, связанного с посещениями ЛПУ и несвоевременно сделанными прививками. К социальным причинам можно отнести снижение временных затрат медиков и родителей, уменьшение болевого синдрома у детей и, как следствие, большая приверженность вакцинации. Экономические причины необходимости внедрения комбинированных вакцин – это их более низкая стоимость в сравнении с суммарной стоимостью современных монопрепаратов и сокращение количества оборудования для транспортировки и хранения вакцин.

Вопросы контроля управляемых инфекций решаются государством при поддержке экспертного сообщества. Активную деятельность в этом направлении развивает Экспертный совет по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике, являющийся также постоянно действующим консультативным органом Комитета по вопросам здравоохранения.

Экспертный совет был создан в 2008 г. и насчитывает более 60 членов, среди которых политики, организаторы здравоохранения, директора федеральных и региональных научно-исследовательских институтов, представители научного и медицинского сообществ, общественных организаций. Одним из способов разработки решений Экспертного совета, нацеленных на повышение качества и доступности медицинской помощи населению

РФ, является создание рабочих групп по отдельным направлениям. В числе прочих при Экспертном совете по здравоохранению функционирует рабочая группа по вакцинопрофилактике, в рамках которой с декабря 2013 по июль 2014 г. велась работа по поиску путей оптимизации Национального календаря прививок.

Указанная рабочая группа Экспертного совета провела круглый стол непосредственно в Совете Федерации и мастерскую стратегического планирования в Москве, после чего – совместно с ведущими специалистами научных медицинских центров и главными специалистами субъектов Федерации – организовала ряд выездных заседаний в регионах с целью сбора информации, обмена опытом и формирования основных рекомендаций для совершенствования мер иммунопрофилактики. Выездные заседания проходили в Тюменской области, Республике Башкортостан и Самарской области [5].

В ходе выездных мероприятий, проходивших с участием руководителей органов управления здравоохранением и специалистов региональных медицинских учреждений и научных центров, рассматривались проблемы распространенности инфекционных заболеваний в регионе, общая ситуация по иммунопрофилактике, особенности региональных календарей профилактических прививок. Данная практика обеспечивала региональным специалистам возможность обсуждать решения Экспертного совета и вносить свои предложения. Вовлеченность экспертов и изучение опыта разных субъектов Федерации позволили выявить болевые точки и предложить конкретные решения по оптимизации мер иммунопрофилактики для федеральных и региональных органов исполнительной власти.

В результате деятельности рабочей группы Экспертного совета была признана необходимость расширения Национального и региональных календарей профилактических прививок на ближайшие годы с учетом иммунизации против инфекций, имеющих значение для отечественного здравоохранения, а также оптимизации системы вакцинопрофилактики за счет снижения инъекционной нагрузки на детей и сокращения затрат медицинского персонала путем использования комбинированных вакцин. Было предложено ввести массовую вакцинацию детей до года против *Hib*-инфекции, включить в Национальный календарь профилактических прививок, а не в календарь прививок по эпидемическим показаниям, вакцину против ротавирусной инфекции, а также против вируса папилломы человека, расширить применение инактивированной полиомиелитной вакцины. Кроме того, было отмечено, что органам исполнительной власти необходимо сосредоточиться на регулировании клинических исследований иммунобиологических препаратов, усилить контроль над качеством вакцин, обеспечить скорейшее внедрение стандартов надлежащей производственной практики (англ. *Good Manufacturing Practice, GMP*) на

предприятиях, выпускающих иммунобиологические препараты, а также организовать производство на основе полного цикла зарубежных технологий. В рамках социальных мероприятий рабочая группа рекомендовала сделать акцент на борьбе с «антивакцинальным лобби» и на популяризации вакцинаций.

Все рекомендации и предложения рабочей группы по вакцинопрофилактике Экспертного совета по здравоохранению были объединены в итоговый документ, разосланный федеральным и региональным органам исполнительной власти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решение заседания экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике на тему: «Совершенствование Национального календаря прививок» от 19.12.2013 г. URL: http://council.gov.ru/structure/committees/8/activity/expert_activities/40337.
2. Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Методические указания. М., Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2004 г.
3. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b. Методические рекомендации. М., Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2010 г.
4. Иммунопрофилактика-2007. 7-е изд. Под ред. В. К. Таточенко и Н. А. Озерецковского. М., 2007 г.
5. Бородин Д. Ю., Мастерская стратегического планирования: методология и результат. Медицинские технологии: оценка и выбор. 2010; №1:59-63.

REFERENCE

1. Action from the Expert Advisory Body on Healthcare of the Federation Council Committee on Social Policy session on: «Refinement of the National Calendar of Prophylactic Immunization» from December 19, 2013. URL: http://council.gov.ru/structure/committees/8/activity/expert_activities/40337.
2. Laboratory diagnostics of meningococcal disease and matterly bacterial meningitis. Methodical guidelines. Moscow, Federal Service on Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2004.
3. Epidemiology and diseases vaccinal prevention, induced by Type B *Haemophilus influenzae*. Methodical guidelines. Moscow, Federal Service on Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2010.

4. Immunoprophylaxis-2007. 7th Edition. Under the editorship of V. K. Tatchenko and N. A. Ozereckiy. Moscow, 2007.
5. Borodin D. Y. Strategic planning workshop: methodology and result. Medical technologies: assessment and choice. 2010; №1: 59-63.

Сведения об авторах:

Харит Сусанна Михайловна

руководитель отдела вакцинопрофилактики ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (905) 213-5323
E-mail: kharit-s@mail.ru

Брико Николай Иванович

заведующий кафедрой эпидемиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор, академик РАН

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (916) 614-0841
E-mail: nbrico@mail.ru

About the authors:

Kharit, Susanna Mikhaylovna

Head of vaccinal prevention department at the Federal State Budget Organization «Scientific research institute of pediatric infections» Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Address for correspondence:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (905) 213-5323
E-mail: kharit-s@mail.ru

Brico, Nikolay Ivanovich

Head of Epidemiology Department of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences

Address for correspondence:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (916) 614-0841
E-mail: nbrico@mail.ru

Материалы 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения по лекарственным средствам

А. П. Мешковский

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

На 67-ой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВАЗ), состоявшейся в г. Женеве, Швейцария, в мае 2014 г., были приняты 4 резолюции по проблемам лекарственного обеспечения населения:

- Укрепление нормативной системы для медицинской продукции.
- Доступ к биотерапевтической продукции, включая аналогичную биотерапевтическую продукцию, и обеспечение ее качества, безопасности и эффективности.
- Доступ к основным лекарственным средствам.
- Устойчивость к противомикробным препаратам.

Кроме того, делегаты обсудили проблему недоброкачественных, ложно маркированных и поддельных медицинских продуктов. Резолюции этой группы содержат ссылки на предыдущие документы и ранее принятые решения. Делегаты подтвердили актуальность

Устава ВОЗ, определившего достижение наивысшего возможного уровня здоровья как одного из базовых прав человека. Приводится также ссылка на Резолюцию Генассамблеи ООН A/RES/67/81 (2012 г.) о глобальном здоровье и внешней политике, отметившей, в частности, важность всеобщего охвата медицинскими льготами в национальных системах здравоохранения.

Резолюции ВАЗ также подтвердили, что лекарственная стратегия ВОЗ основана на принципе доказательного выбора ограниченного числа лекарственных препаратов, эффективной системе закупки и распределения медикаментов, доступных ценах и их рациональном использовании. Цель государств-членов ВОЗ – повысить доступность безопасных и эффективных лекарственных средств гарантированного качества, реализуемых по разумным ценам.

Важнейшие рекомендации Ассамблеи по фармацевтической тематике можно сформулировать следующим образом:

- Доступность важнейших лекарственных средств следует рассматривать в свете прав человека на охрану здоровья. Она достигается, предпочтительно, путем всеобщего покрытия льготной медицинской помощью.
- Регулирование лекарственного рынка для обеспечения качества, эффективности и безопасности фармпрепаратов не является самостоятельной проблемой. Это важный аспект доступности лекарственных средств, поскольку доступность к некачественным или неэффективным препаратам не имеет смысла.
- Для обеспечения всеобщей доступности к охране здоровья, включая доступность медикаментов, необходимы срочные действия мирового сообщества, государств-членов ВОЗ и других участников систем охраны здоровья.
- Ассамблея настоятельно рекомендует международное сотрудничество в сфере наилучших практик, касающихся разработки, внедрения и оценки политики или стратегии лекарственного обеспечения населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственная политика и стратегия, всеобщая доступность лекарственных средств как право человека на охрану здоровья, выбор важнейших лекарств, доступные цены на медикаменты, недоброкачественные, ложно маркированные и поддельные медицинские продукты.

Documents of the 67th Session of the World Health Assembly for Pharmaceuticals

A. P. Meshkovski

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

At the Sixty-seventh World Health Assembly held in Geneva, Switzerland, May 2014, four resolutions relevant to medicines supply were adopted:

- Regulatory system strengthening for medical products.
- Access to biotherapeutic products including similar biotherapeutic products and ensuring their quality, safety and efficacy.
- Access to essential medicines.
- Antimicrobial resistance.

In addition the issue of substandard/spurious/false-labelled/falsified/counterfeit medical products was discussed by the delegates. Resolutions in this package reiterates largely previous documents and decisions. In particular, reference is made to WHO Constitution according to which the enjoyment of the highest attainable standard of health is one of the fundamental rights of every human. Also the UN General Assembly resolution A/RES/67/81 on global health and foreign policy is quoted, that recognized, inter alia, the importance of universal coverage in national health systems.

Resolutions reconfirm that the WHO medicines strategy is based on the principles of evidence-based selection of a limited range of medicines, efficient procurement and distribution systems, affordable prices, and the rational use of medicines. Effective implementation of the above principles is of critical importance to improving people's health, progressing towards universal health coverage. The goal of Member States is to increase access to affordable, safe, effective and quality-assured essential medicines.

The most important messages of the package might be formulated as follows:

- Access to essential medicines should be regarded in the light of human rights to health. It should be achieved preferably through universal health coverage.
- Market regulation to assure medicines quality, safety and efficacy is not a separate issue. It is an important aspect of access to medicines (since access to unsafe medicines of unproven efficacy and compromised quality makes no sense).
- In order to ensure universal access to health care, including access to medicines, urgent action is needed by the international community, Member States and relevant actors in health systems.
- International collaboration on best practices in the development, implementation and evaluation of medicine policies and strategies is (strongly) recommended.

KEY WORDS: medicine policies and strategies, access to essential medicines as human rights to health, selection of essential medicines, affordable prices of medicines, biotherapeutic products, substandard/spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit medical products.

В мае 2014 г. в Женеве проходила 67-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, в повестку дня которой входили вопросы лекарственного обеспечения населения. Итоги обсуждения этих вопросов можно резюмировать следующим образом.

Важнейшие аспекты проблемы лекарственного обеспечения населения, такие как экономическая доступность медикаментов, обеспечение их качества, рациональное использование, противодействие распространению фармацевтических подделок и др., тесно увязаны между собой. Исходя из этого, их следует рассматривать в комплексе.

Учитывая глобализацию систем фармацевтического снабжения, ни одна страна не в силах самостоятельно обеспечить качество и безопасность медикаментов, поступающих на национальный рынок. Следовательно, задачи, стоящие перед странами в этой сфере, нужно решать совместно. С этой целью необходимо расширять и укреплять международное сотрудничество на глобальном, региональном и субрегиональном уровнях. Это включает использование уже принятых международных норм и правил.

67-Я АССАМБЛЕЯ ВОЗ: АСПЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ

Всемирная ассамблея здравоохранения (ВАЗ) – высший руководящий орган Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Делегатами её являются министры здравоохранения государств-членов Организации (в нее входят 193 страны, включая Россию) или замещающие их лица. Ассамблея собирается ежегодно, обычно в мае в Женеве, Швейцария. Бывают и исключения. Так, 22-я сессия Ассамблеи, рекомендовавшая всем странам принять и применять правила надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP), была проведена в июле 1969 г. в столице США г. Вашингтоне.

67-я сессия ВАЗ проходила в Женеве с 19 по 24 мая 2014 г. Формально лекарственные средства не были в центре повестки дня Ассамблеи этого года. До открытия сессии и в ходе её проведения внимание делегатов и СМИ больше всего привлекали программы борьбы с тяжелыми болезнями: туберкулезом, гепатитом,

псориазом, аутизмом и др. Во вступительном докладе Гендиректора ВОЗ д-ра Маргарет Чан фармацевтические препараты упоминались лишь вскользь.

Тем не менее, в числе других материалов на данной сессии был представлен пакет рабочих документов по фармацевтической тематике [1-4]. Они активно обсуждались делегатами, и по ним было принято несколько резолюций [5-8]. С учетом этого можно сказать, что в текущем году руководители национальных служб здравоохранения большинства стран мира уделили значительное внимание проблемам лекарственного обеспечения населения.

Рабочие документы ВАЗ по лекарственным средствам и резолюции, принятые по итогам их обсуждения, доступны в Интернете на официальных языках ВОЗ, в число которых входит русский (http://apps.who.int/gb/tr_wha67.html).

Нужно отметить, что начало обсуждению этих проблем на международной арене было положено ещё до сессии Ассамблеи ВОЗ. В марте с.г. комиссар (руководитель) американской контрольно-разрешительной системы (Администрации по пищевым и лекарственным продуктам, FDA) г-жа Хамбург выступила перед своими британскими коллегами – сотрудниками аналогичного органа Соединенного королевства (MHRA) – с докладом о влиянии глобализации на лекарственные рынки, цепочки фармацевтических поставок и деятельность регуляторов в различных странах [9]. Её высказывания близки по духу отдельным положениям документов Ассамблеи по рассматриваемой тематике и заслуживают внимания. Отметим, например, следующий тезис: *«Пришло время регуляторам работать сообща, с тем, чтобы создать более сильную и надежную систему лекарственного снабжения и, в более общем плане, выработать более комплексный и коллективный подход к новым реалиям, стоящим практически перед всеми странами».*

Рассматривая подготовленные к Ассамблее документы и принятые на ней резолюции по данному разделу программы ВОЗ, следует учесть некоторые новые тенденции в работе организации.

Во-первых, важнейшие рекомендации, касающиеся регулирования лекарственного рынка, распро-

страняются в последнее время и на обращение медицинских изделий. Отсюда появление нового термина «медицинские продукты», включающего, помимо фармацевтических препаратов, также вакцины, *in vitro* диагностикумы и наиболее распространенные медицинские изделия.

Во-вторых, вопросы борьбы с распространением фальсифицированных препаратов на уровне Ассамблеи стали рассматриваться в совокупности с проблемами недоброкачественных лекарственных средств, фармацевтической продукции сомнительного происхождения, ложно маркированной и т.п. Причина в том, что, по мнению делегаций многих стран, ВОЗ должна заниматься в первую очередь медицинскими аспектами проблемы, т.е. дефектами качества препаратов, а не тем, кто их произвел. С этих позиций фальсифицированные и недоброкачественные препараты создают сходные проблемы для потребителей и систем здравоохранения. Делегаты указывали на то, что в дебатах о фармацевтических подделках акцент часто делается на выявлении незаконных (нелицензированных) производителей и нарушениях прав интеллектуальной собственности, в ущерб медицинским аспектам.

Особенностью данной Ассамблеи стало рассмотрение отдельных компонентов проблемы лекарственного обеспечения в их взаимосвязи друг с другом. Так, в документах, посвященных всеобщей экономической доступности лекарств, обращается внимание на необходимость гарантий их качества, эффективности и безопасности. С другой стороны, утверждается, что неэффективная регуляторная система сама может быть препятствием в достижении доступности товаров медицинского назначения.

Отмечено, что использование поддельных лекарственных препаратов (ЛП) с недостаточной активностью или стабильностью, либо с низкой биодоступностью содействует появлению резистентных штаммов патогенных микроорганизмов. То же самое происходит в случаях отступления от принципов рационального использования ЛП, например, неоправданного применения антибиотиков или несоблюдения предписанных режимов приема. Распространение резистентности возбудителей приводит к необходимости создания новых химиотерапевтических средств, устойчивость к которым ещё не выработалась. Однако при появлении высокоэффективных биотехнологических препаратов возникают проблемы с их доступностью.

Очевидно, что подобный подход Ассамблеи к изложению материалов отражает общую тенденцию мирового фармацевтического сектора – перенос внимания с отдельных проблем и этапов жизненного цикла ЛП к системам фармацевтического снабжения в целом. В прошлом каждый аспект проблемы лекарственного обеспечения обсуждался как самостоятельный. Так, на 47-ой ВАЗ (1994 г.) тоже рассматривались пять во-

просов, относящихся к фармацевтической программе, а именно: пересмотр правил GMP, рациональное использование ЛП, этические критерии ВОЗ по продвижению ЛП на рынок, безопасность, эффективность и качество ЛП, роль фармацевтических работников в реализации лекарственной стратегии ВОЗ. При этом, однако, как в рабочих документах, так и в резолюциях отсутствовала увязка этих вопросов между собой.

Ниже вкратце излагаются материалы данного раздела повестки дня 67-й Ассамблеи ВОЗ с выделением основных направлений, соответствующих тематике рабочих документов и резолюций. При этом ряд формулировок несколько отличаются от тех, которые использованы в официальных документах Ассамблеи.

Обеспечение всеобщей экономической доступности лекарственных средств

Эта задача рассматривается в свете относящихся к медицине документов, принятых на уровне ООН. В первую очередь речь идет о Целях развития тысячелетия в области достижения всеобщего охвата медико-санитарным обслуживанием и мер по обеспечению этого процесса. В материалах сессии приводятся ссылки на Устав ВОЗ, в котором заявлено, что обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья является одним из основных прав всякого человека, без какой-либо дискриминации. В этой связи подчеркнута необходимость обеспечения пациентам доступа к медицинской продукции гарантированного качества как меры, играющей важную роль в поддержании и восстановлении здоровья населения. Отмечено возрастание роли эффективного регулирования обращения лекарственных средств и более экономичного использования ресурсов, что позволяет расширить доступ к лекарственным средствам и избежать необходимости их оплаты пациентами за собственный счет.

В документах ВАЗ приводится ссылка на резолюцию Генеральной Ассамблеи ООН A/RES/67/81 «Глобальное здоровье и внешняя политика», принятую в декабре 2012 г. В ней, в частности, подтверждается право каждого на физическое и психическое здоровье наивысшего достижимого уровня, причем указывается, что в это понятие входит доступ к лекарственным средствам. Отмечено также, что всеобщий охват граждан медицинским обслуживанием может быть достигнут за счет всеобщего покрытия расходов медицинским страхованием, включающим лекарственное обеспечение.

Отмечается появление новых проблем в данной сфере. Так, усложняются системы фармацевтического снабжения вследствие того, что в производстве и в поставках препаратов часто участвуют длинные цепочки предприятий и посреднических структур, расположенных в различных странах. Это затрудняет решение задачи по обеспечению качества лекарственных

средств, находящихся в обращении. Наряду с этим, в последние годы во многих странах, в том числе в экономически развитых, возникают ситуации дефектуры ЛП, причины которой не всегда ясны.

В документах по этой теме упоминается Программа надлежащего управления в области лекарственных средств (Good Governance for Medicines, GGM), содержащая руководящие принципы повышения эффективности системы закупок и поставок. Материалы Программы включают способы оценки прозрачности и уязвимости для коррупции важнейших элементов системы фармацевтического снабжения. Этот аспект будет обсужден ниже, в разделе, посвященном регуляторным системам.

Укрепление отраслевых регуляторных систем

В области регулирования оборота лекарственных средств отмечается, что усилия стран по достижению всеобщего охвата медико-санитарным обслуживанием должны включать меры, направленные на обеспечение доступа пациентов к медицинской продукции гарантированного качества. Для решения этих задач правительства нуждаются в действенных национальных контрольно-разрешительных органах, регулирующих производство, распределение и использование лекарственных средств. В отношении таких органов подчеркивается, что они должны обладать компетентностью и технической самостоятельностью при активной политической поддержке.

Ассамблея призвала все страны (не только развивающиеся) укреплять свои регуляторные системы фармацевтического сектора. При этом подчеркнуто, что укрепление регуляторных систем – часть укрепления общей системы охраны национального здоровья. Кроме того, регуляторные системы поддерживают национальный экспорт. В качестве первого шага на пути к усилению нормативного потенциала рекомендована объективная и независимая оценка нормативных систем, включающая самооценку эффективности исполнения регуляторных функций.

Отмечена важная роль региональных инициатив в регуляторной сфере, в первую очередь в Евросоюзе. Ассамблея рекомендовала сочетать такие усилия с продолжением и расширением международного сотрудничества на глобальном уровне. В резолюции WHA67.20 содержится призыв к международному сотрудничеству на всех уровнях: глобальном, региональном и субрегиональном. Целью его является согласование и сближение норм и правил, включая использование уже сформулированных надлежащих практик, а также материалов экспертных комитетов и опыта программы предквалификации, принятой ВОЗ.

Не обойдены вниманием кадровые проблемы, стоящие перед системами нормативного регулирования

медицинской продукции. Отмечено, что эти системы нуждаются в обученных должным образом кадрах, поскольку даже квалифицированные специалисты общественного здравоохранения, например провизоры и врачи, не могут осуществлять эту функцию без специализированной подготовки. Высказано мнение о необходимости разработки, согласования и принятия на глобальном уровне базовой учебной программы для работников регулирующих органов. В рамках ВОЗ планируется создать для нормативных органов основные учебные программы, которые можно будет использовать на модульной основе для подготовки различных специалистов в области регулирования.

Как было отмечено выше, эффективно функционирующие национальные регулирующие органы должны пользоваться определенной автономией в рамках систем общественного здравоохранения. Однако возросшая самостоятельность этих структур имеет и отрицательную сторону. В сочетании со сложностью процессов принятия решений она дает повод для обеспокоенности среди других заинтересованных сторон. Во многих странах специалисты здравоохранения, пациентские организации и представители гражданского общества указывают на недостаточную прозрачность регуляторных процедур и на потенциальный конфликт интересов.

С учетом этого Ассамблея рекомендовала странам осуществлять оценку прозрачности регуляторных процедур с использованием инструментов, предложенных ВОЗ; в частности, приводится ссылка на документ ВОЗ «Оценка прозрачности общественного сегмента фармацевтической отрасли». Перевод этого документа включен в сборник «Актуальные вопросы регулирования фармацевтического рынка» [10].

Доступ к биотерапевтическим препаратам и продуктам, обеспечение их качества, безопасности и эффективности

В ходе обсуждения регуляторных систем был поднят вопрос о препаратах нового поколения, введенных в практику в результате прогресса в области биотехнологии. В этой связи отмечалась, с одной стороны, их роль в снижении показателей заболеваемости и смертности, с другой – недостаточная их доступность. Было указано на то, что высокая стоимость таких препаратов отрицательно сказывается на эффективности систем здравоохранения.

Ассамблея признала необходимым развивать исследования в данной сфере с целью содействия разработке научно обоснованных механизмов регулирования, которые способствовали бы доступу к приемлемой в ценовом отношении, безопасной, эффективной, качественной продукции. Признано целесообразным учитывать при этом существующие нормативные и методические документы ВОЗ, подвергнув их адапта-

ции к национальным условиям. Отмечена также необходимость обновления этих документов.

Странам рекомендовано прилагать усилия к тому, чтобы введение новых национальных нормативов не создавало препятствий для доступа к качественным, безопасным, эффективным и приемлемым по цене биотерапевтическим препаратам, в том числе к аналогичным биотерапевтическим продуктам.

Некондиционная / поддельная / ложно маркированная / контрафактная медицинская продукция

Материалы Ассамблеи по этой теме следует рассматривать с учетом предыстории вопроса. Несколько лет назад программа ВОЗ по противодействию распространению фальсифицированных лекарств (ИМРАСТ) подверглась критике со стороны развивающихся стран, в первую очередь Бразилии, Индии и Китая. Критики указывали на то, что в программе излишне акцентирована проблема охраны интеллектуальной собственности и уделено недостаточно внимания устранению с рынка опасных для здоровья лекарственных подделок. Программа, по их мнению, создавала препятствия производству и экспорту дженериков, поскольку содействовала путанице между понятиями дженерик и фальсифицированное лекарственное средство.

В результате программа ИМРАСТ была прекращена, и на её месте в 2011 г. была создана новая структура, названная «Механизм государств-членов по предупреждению и борьбе с некондиционной/поддельной/ложно маркированной/контрафактной (НПЛК) медицинской продукцией». Новые подходы этого органа включают уход от экономических аспектов проблемы, расширение тематики в сторону медицинских изделий, а также административную и финансовую поддержку проектов отдельных стран (первоначально Аргентины, Бразилии, Нидерландов, США и Швейцарии), а не Секретариата ВОЗ.

В докладе Секретариата отражен ход работы по уточнению принципов и форм функционирования нового органа, включая дополнительное финансирование, определение общей стратегии действий и составление конкретных планов работы. Следует отметить вклад представителей России в планирование работы, в частности в отношении рекламы, вводящей в заблуждение население и закупочные структуры. Доклад был принят к сведению. Оценка эффективности новой программы будет предметом обсуждения на последующих сессиях Ассамблеи.

Устойчивость к противомикробным препаратам

В материалах ВАЗ отмечается, что широкое применение, ненадлежащее и чрезмерное использование

противомикробных препаратов приводит к дальнейшему повышению устойчивости к ним многих патогенных микроорганизмов. Возрастающий масштаб международных поездок и торговли содействует быстрому распространению лекарственной устойчивости за пределы национальных границ.

Появляются новые механизмы устойчивости, которые затрудняют лечение некоторых инфекций. Темпы разработки новых противомикробных препаратов отстают от темпов, с которыми существующие лекарства теряют свою эффективность. Инфекции, вызываемые лекарственно устойчивыми возбудителями, повышают смертность во всех медучреждениях и могут приводить к более длительной госпитализации. Устойчивость к противомикробным препаратам снижает эффективность программ борьбы со многими инфекционными болезнями, включая туберкулез, малярию и ВИЧ/СПИД. Ситуация дополнительно осложняется в результате широкого распространения недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств. Всё это отрицательно сказывается на медицинской помощи и бюджетах, выделяемых на эти цели.

Ассамблея призвала все страны срочно принять обязательства по разработке и осуществлению комплексных профинансированных национальных планов по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. ВОЗ возглавила разработку и координацию выполнения глобального плана действий в этом направлении. Существенное место в этих планах занимают меры по улучшению национальных и международных регулирующих механизмов и методик, направленных на ограничение сбыта недоброкачественных, поддельных и ложно маркированных противомикробных препаратов.

НЕКОТОРЫЕ ВЫВОДЫ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Текущая ситуация в отечественном фармацевтическом секторе свидетельствует о том, что рассмотренные на Ассамблее ВОЗ проблемы лекарственного обеспечения актуальны и для него. Достаточно упомянуть затянувшийся процесс пересмотра федерального закона «Об обращении лекарственных средств» [11]. Следует также вспомнить, что Россия не входит в число стран, отнесенных по классификации ВОЗ к государствам с развитой отраслевой регуляторной системой.

На сегодняшний день принят в первом чтении законопроект «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части противодействия обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок». Недавно появились сравнительные анали-

тические обзоры ФАС¹ по ценовой доступности ЛП. Попутное замечание: вызывает удивление тот факт, что эти материалы подготовлены не Минздравом, но ведомством, не отвечающим формально за лекарственное обеспечение. Можно также вспомнить предложения по реформированию системы лекарственного обеспечения, разработанные ассоциациями фармпроизводителей (PhRMA, InPharma и AIPM).

К другим признакам актуальности материалов ВАЗ для России можно отнести неутраченные дискуссии вокруг принципов допуска на рынок биоподобных фармпрепаратов, активизацию сотрудничества в сфере регулирования лекарственного рынка между Россией, Белоруссией и Казахстаном.

При этом, однако, как правило, отдельные аспекты общей проблемы лекарственного обеспечения населения рассматриваются изолировано друг от друга. Более того, часто объектами повышенного внимания становятся лишь отдельные аспекты крупных проблем, имеющих принципиальное значение. Так, из всего комплекса вопросов, касающихся системы регистрации ЛП, – таких как структура и порядок формирования регистрационных досье, ответственность за результаты всей процедуры, роль экспертов, участие инспекторов по GMP, – большинство работников отрасли интересуется только вопросом о взаимозаменяемости препаратов.

Если обратиться к проблемам, существующим в системе госзакупок, то здесь копия ломаются вокруг двух вопросов: кто такой «локальный производитель» и какие преференции ему положены? Мало кого волнуют методы обеспечения качества закупаемой продукции. В целом, проблема доступа к лекарственным средствам не обсуждается на отраслевых форумах, проводящихся в России едва ли не еженедельно.

К тому же отдельные элементы данной проблемы рассматриваются без должного учета мирового опыта. Ни в официальных документах, ни в публикациях или выступлениях не упоминается о том, что признанное международными пактами и Конституцией РФ право каждого на здоровье включает право на доступ к важнейшим медикаментам надлежащего качества и по приемлемым ценам, без какой-либо дискриминации. Лекарственные средства не включены в общую систему медицинского страхования. Существующие программы льготного лекарственного обеспечения охватывают менее 10% населения страны. Иначе говоря, до всеобщего охвата льготами ещё очень далеко.

Из официальных документов можно сделать вывод о том, что регистрация цен на ЛП – единственный ин-

струмент повышения их экономической доступности. Между тем в материалах ВОЗ неоднократно отмечалось, что магистральным путем обеспечения доступности медикаментов является доплата третьей стороной, в роли которой чаще всего выступает государство. Комплексный характер проблемы доступности отражен на рисунке, хорошо известном из материалов ВОЗ.

Россия активно участвовала в подготовке Конвенции Совета Европы «Медикрим» о борьбе с фальсификацией медицинской продукции и сходными преступлениями. Именно в Москве Конвенция была открыта для подписания европейскими странами (октябрь 2011 г.). Вместе с тем в наших официальных документах игнорируется известный факт: лекарственные подделки больше всего распространены в странах с недостаточно строгой отраслевой регуляторной системой, из чего вытекает первоочередная необходимость укрепления всей системы.

В настоящее время в государствах с жесткими регуляторными требованиями повышенное внимание уделяется надежности цепочек фармацевтических поставок. В России иная ситуация. Не приняты Правила надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice, GDP) – важнейшего инструмента противодействия распространению фальшивых препаратов. Утвержденные в 2010 г. Правила оптовой торговли лекарственными средствами не сопоставимы с руководствами по GDP Евросоюза и ВОЗ в части идеологии и степени детализации инструктивно-методических указаний. Это означает, что декларируемая на высоком уровне цель – противодействие распространению лекарственных подделок – рассматривается в полном отрыве от задачи укрепления национальной регуляторной системы.

Дискуссии по проблеме биотерапевтических препаратов, в том числе биоподобных лекарств, подтвердили ранее сформировавшееся мнение специалистов об отсутствии в настоящее время глобального консенсуса относительно подхода к допуску на рынок новых биоаналогов. Основная причина – недостаточность объективных научных данных для выработки обоснованных нормативов. В этой ситуации особую важность приобретает поиск решений на основе международного сотрудничества. Заслуживает внимания общая рекомендация ВАЗ, согласно которой национальные регуляторные механизмы не должны затруднять доступ к биоаналогам надлежащего уровня эффективности и безопасности.

Продолжая тему международного сотрудничества, следует отметить важность следующего тезиса, включенного в проект Соглашения о единых принципах и правилах регулирования обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза: гармонизация принимаемых государствами-членами союза нормативных правовых актов в сфере

¹ Н. А. Шаравская, Федеральная антимонопольная служба. Оценка доступности лекарственных препаратов на основе анализа цен и ценообразования на лекарства в России и в странах СНГ, ЕС и БРИКС. Презентация. Минск, июль 2014 г.

обращения лекарственных средств должна осуществляться на основе международных норм. Этот принцип полностью отвечает рекомендациям Ассамблеи.

Актуальным для российского фармсектора представляется также соображение, вытекающее из материалов 67-ой сессии ВА3, а именно: международное сотрудничество – это в значительной степени использование на национальном уровне уже согласованных международных нормативов и правил. У нас традиционно многие специалисты отрасли склонны рассматривать международное сотрудничество исключительно как поездки за рубеж и прием иностранных делегаций.

Хотелось бы надеяться, что ознакомление работников отечественного фармацевтического сектора с материалами 67-ой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения по лекарственной тематике будет содействовать внедрению комплексного подхода к проблемам в этой сфере и более последовательному использованию передового зарубежного опыта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Документ А67/29. 14 марта 2014 г. Некондиционная/поддельная/ложно маркированная/фальсифицированная/ контрафактная медицинская продукция. Доклад Генерального директора.
2. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Документ А67/30. 14 марта 2014 г. Доступ к основным лекарственным средствам. Доклад Секретариата.
3. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Документ А67/32. 14 марта 2014 г. Укрепление нормативной системы. Доклад Секретариата.
4. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Документ А67/39. 14 марта 2014 г. Устойчивость к противомикробным препаратам. Доклад Секретариата.
5. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Резолюция WHA67.20. 24 мая 2014 г. Укрепление нормативной системы для медицинской продукции.
6. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Резолюция WHA67.21. 24 мая 2014 г. Доступ к биотерапевтической продукции, включая аналогичную биотерапевтическую продукцию, и обеспечение ее качества, безопасности и эффективности.
7. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Резолюция WHA67.22. 24 мая 2014 г. Доступ к основным лекарственным средствам.
8. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Резолюция WHA67.25. 24 мая 2014 г. Устойчивость к противомикробным препаратам.
9. Hamburg M. A. Commissioner of FDA. Speech at Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) Annual Lecture, March 6, 2014. <http://www.fda.gov/http://NewsEvents/Speeches/ucm388388.htm>
10. Measuring Transparency in the Public Pharmaceutical Sector. Assessment instrument (document WHO/EMP/MAR/2009.4), WHO, 2009.
11. «Актуальные вопросы регулирования фармацевтического рынка» (по материалам ВОЗ). Сборник документов и статей. СП-ФО, М. 2013 г.
12. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Российская газета, 2010. № 5157.

REFERENCE

1. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY A67/29. 14 March 2014 Substandard/spurious/false-labelled/falsified/counterfeit medical products. Report by the Director-General.
2. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY A67/30. 14 March 2014 Access to essential medicines. Report by the Secretariat.
3. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY A67/32. 14 March 2014 Regulatory system strengthening. Report by the Secretariat.
4. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY A67/39. 14 March 2014 Antimicrobial drug resistance. Report by the Secretariat.
5. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY RESOLUTION WHA67.25. 24 May 2014. Antimicrobial resistance.
6. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY RESOLUTION WHA67.22. 24 May 2014. Access to essential medicines.
7. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY RESOLUTION WHA67.21. 24 May 2014. Access to biotherapeutic products including similar biotherapeutic products and ensuring their quality, safety and efficacy.
8. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY RESOLUTION WHA67.20. 24 May 2014. Regulatory system strengthening for medical products.
9. Hamburg M. A. Commissioner of FDA. Speech at Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) Annual Lecture, March 6, 2014. URL: <http://www.fda.gov/http://NewsEvents/Speeches/ucm388388.htm>.
10. Measuring Transparency in the Public Pharmaceutical Sector. Assessment instrument (document WHO/EMP/MAR/2009.4), WHO, 2009.
11. Actual issues of medicinal market regulations (based on WHO material). Compendium of documents and articles. SPFO, Moscow. 2013.
12. Federal Act of April 12 2010 № 61-FZ “On circulation of medicines”. Russian Gazette, 2010, № 5157.

Сведения об авторе:

Мешковский Андрей Петрович

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

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

Address for correspondence:

45 Nahimovsky Pr., Moscow 117418

Tel: +7 (916) 312-9747

E-mail: meshkovskij@mail.ru

Анализ количества и объемов финансирования больных с редкими заболеваниями в РФ

М. В. Сура¹, В. В. Омеляновский^{1,2}, М. В. Авксентьева^{1,2,3}, А. П. Татарinov², К. В. Герасимова^{1,3}

¹ Центр оценки технологий в здравоохранении РАНХиГС при Президенте РФ, Москва, Россия

² Центр финансов здравоохранения НИФИ Министерства финансов РФ, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

В статье представлены результаты комплексного анализа количества больных с редкими заболеваниями и объемов финансирования их лекарственного обеспечения в 2013 г. в 76 субъектах РФ. Общее число зарегистрированных больных с 24 редкими заболеваниями (РЗ) составило 10 436 человек при общем объеме выделенных финансовых средств в 4,43 млрд руб. Наибольшее количество больных было зарегистрировано в группе с нарушением обмена ароматических аминокислот – 3 194 человек, наибольший объем финансовых средств был выделен на пароксизмальную ночную гемоглобинурию (Маркиафавы-Микели) – 840,67 млн руб., а наибольшие затраты в расчете на фармакотерапию одного пациента были связаны с терапией мукополисахаридоза типа II – более 9 млн руб. в год. Наибольшее количество больных с редкими заболеваниями было зарегистрировано в Москве – 988 человек, что составляет почти 10% от всех больных с редкими заболеваниями в 76 субъектах РФ в 2013 г. Наибольшие объемы финансовых средств на лечение указанных больных были выделены из средств регионального бюджета Санкт-Петербурга – 516,79 млн руб., или более 11% от общего объема финансирования редких заболеваний. Самые высокие затраты в расчете на одного больного имели место в Республике Саха (Якутия) – 1,863 млн руб., что связано с лекарственным обеспечением в этом регионе прежде всего наиболее дорогостоящих заболеваний, в частности мукополисахаридоза II типа.

Количество больных с редкими заболеваниями из «перечня 24», зарегистрированных в настоящее время в регионах, вероятно, является недооцененным, а объемы выделенных финансовых средств – с учетом реальной стоимости орфанных препаратов – недостаточными, поэтому требуются дополнительные исследования по прогнозированию необходимых финансовых затрат для адекватной фармакотерапии больных с редкими заболеваниями.

Для повышения эффективности системы лекарственного обеспечения больных с редкими заболеваниями необходимо в ближайшее время рассмотреть вопрос о государственном регулировании цен на дорогостоящие орфанные препараты, определить статус и утвердить перечень орфанных препаратов, разработать механизмы государственного стимулирования фармацевтических компаний к снижению цен на эту группу жизненно важных лекарственных средств, а также рассмотреть возможность привлечения средств федерального бюджета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: редкие (орфанные) заболевания, лекарственное обеспечение.

Analysis of Amount and Volume of Financing Patients with Orphan Diseases in the Russian Federation

M. V. Sura¹, V. V. Omelyanovsky^{1,2}, M. V. Avksentyeva^{1,2,3}, A. P. Tatarinov², K. V. Gerasimova^{1,3}

¹ Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, Moscow, Russia

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

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article discusses the results of complex analysis of the number of patients with orphan diseases and the volume of financing their pharmaceutical supply in 2013 in the 76 territorial entities of the Russian Federation. Total number of registered patients with 24 orphan diseases came up to 10 436 people, at the same time - total amount of allocated funds was 4.43 bln rubles. The highest number of patients - 3194 - was registered in the group with metabolic imbalance of aromatic amino acids, the highest volume of financial resources - 840.67 mln rubles - was allocated to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Marchiafava-Micheli syndrome), while the highest expenses per patient - over 9 mln rules per year - were related to treatment of Mucopolysaccharidoses type II. The highest number of patients with orphan diseases was registered in Moscow - 988 people, which amounts in almost 10% out of all patients with orphan diseases in 76 territorial entities of the Russian Federation in 2013. The highest amounts of financial resources to treat these patients were allocated from the regional budget of St. Petersburg - 516.79 mln rubles, or more than 11% out of total volume of financing of orphan diseases. The highest expenses per patient occurred in the Republic of Sakha (Yakutia) - 1.863 mln rubles, that is closely connected to the fact that pharmaceutical supply was oriented on the most expensive diseases, Mucopolysaccharidoses type II in particular.

The number of patients with orphan diseases from the “list of 24” registered nowadays in the regions seems to be underestimated, and at the same time, financing volumes with consideration for real cost of orphan drugs are also insufficient, therefore additional studies are required in order to prepare adequate prognosis of needed drug treatment funding of patients with orphan diseases.

In order to increase effectiveness of the system of pharmaceutical supply of patients with orphan diseases it is important in the near future to consider a matter of state regulation of prices of expensive orphan drugs, to define status and confirm the list of orphan drugs, to develop mechanism of state stimulation of pharmaceutical companies in order to ensure that the prices for these life-saving drugs are being reduced, and also it is important to consider a matter of federal budget funds involvement.

KEY WORDS: orphan diseases, pharmaceutical supply

В последнее время РЗ, их эпидемиология, диагностика, лечение, объемы финансирования в РФ все чаще становятся темой обсуждения в различных экспертных структурах, государственных и частных организациях. В отличие от экономически развитых стран для России эта тема относительно нова. Несмотря на то, что необходимость нормативного регулирования медицинской помощи при орфанных заболеваниях в нашей стране обсуждается на различных научных площадках с начала 2000-х годов, статус редкого заболевания в российском законодательстве был определен только в 2011 г. (статья 44 Федерального закона РФ № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») [1]. В 2012 г. вышло Постановление Правительства РФ № 403 от 26 апреля 2012 г., в котором детализирован порядок ведения федерального и региональных регистров лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, а также опубликован перечень 24 редких заболеваний (далее «перечень 24») [2].

Согласно Закону № 323-ФЗ, в России редкие (орфанные) заболевания определяются как заболевания, имеющие распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения. Для сравнения: в Европе редкими болезнями считаются жизнеугрожающие заболевания (состояния) с распространенностью 5 случаев на 10 тысяч населения или менее [3]. По разным оценкам в России насчитывается от 300 тысяч до 5 миллионов человек, страдающих редкими болезнями [4]. Приблизительный характер этих сведений объясняется тем, что само понятие орфанного заболевания введено совсем недавно.

Понятие орфанного («сиротского») препарата пока отсутствует в российском законодательстве, однако, вероятнее всего, будет официально утверждено в ближайшее время. На сегодняшний день уже разработаны поправки в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», предлагающие следующее определение: «Орфанные лекарственные препараты — лекарственные препараты, предназначенные для патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний» [5].

Согласно Федеральному закону РФ № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. (часть 9, статья 83) и Постановле-

нию Правительства РФ от 18 октября 2013 г. № 932, финансирование лекарственного обеспечения лиц, страдающих заболеваниями из «перечня 24», осуществляется за счет средств бюджетных ассигнований, поступающих в бюджеты субъектов РФ [1, 6]. Таким образом, финансирование больных с редкими заболеваниями в нашей стране напрямую зависит от финансовых возможностей региональных бюджетов. При этом существующие региональные различия в объемах финансирования пациентов с редкими заболеваниями ставят их в неравные условия доступа к медицинской помощи на всей территории РФ. Добавляет неопределенности в отношении редких заболеваний и отсутствие достоверной информации о количестве больных с этими заболеваниями в РФ, что затрудняет планирование объемов региональных бюджетов в части финансирования «перечня 24». Все это вызывает необходимость оценки реального количества больных с редкими заболеваниями в нашей стране и объемов финансовых средств, выделяемых из региональных бюджетов на эту группу пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести комплексный анализ количества больных с редкими заболеваниями и объемов финансирования их лекарственного обеспечения в РФ в 2013 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обрабатывались данные региональных регистров больных с орфанными заболеваниями, полученные в ответ на официальный запрос Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике, направленный в органы управления здравоохранением 83 субъектов РФ.

Запрос касался лекарственного обеспечения больных с 24 редкими заболеваниями, включенными в перечень, приведенный в Постановлении Правительства (ПП) РФ от 26 апреля 2012 г. № 403. В результате запроса были получены полные сведения о числе зарегистрированных больных с редкими заболеваниями и общие объемы их финансирования (без привязки затрат к конкретному больному) в 76 субъектах РФ. По 7 субъектам РФ (Республика Мордовия, республика Коми, республика Дагестан, республика Ингушетия, Мурманская область, Иркутская область и Московская область) данные были предоставлены не в

полном объеме (отсутствовали сведения по объемам финансирования), вследствие чего эти регионы были исключены из анализа. Общее количество населения в изучаемых 76 регионах РФ составило чуть более 130 млн человек, или 89,5% населения страны.

В результате были проанализированы следующие данные:

1. Общее количество больных и объемы финансирования по всем 24 заболеваниям в 76 регионах РФ;
2. Количество больных и объемы финансирования по каждому из 24 редких заболеваний в 76 регионах РФ;
3. Количество больных и объемы финансирования по каждому из 76 регионов РФ по всем 24 редким заболеваниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее число больных по 24 редким заболеваниям, зарегистрированных в 76 субъектах РФ в 2013 г., составило 10 436 человек, общий объем выделенных финансовых средств – 4,43 млрд руб. Количество больных и объемы финансирования лекарственного

обеспечения по каждому из 24 редких заболеваний представлены в таблице 1.

В 2013 г. наибольшее количество зарегистрированных больных (3 194 человек, или более 30% от всех больных с редкими заболеваниями) имели диагноз нарушение обмена ароматических аминокислот, наименьшее (11 человек, или 0,1%) – болезнь «кленового сиропа». Наибольший объем финансовых средств был выделен на лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии (Маркиафавы-Микели), на которое было израсходовано 840,67 млн руб., что составило почти 20% от общих объемов финансирования редких заболеваний в 76 субъектах РФ в 2013 г. Наименьший объем затрат был связан с лекарственным обеспечением больных с галактоземией – 1,08 млн. руб. Таким образом, разница между заболеванием, на которое было выделено наибольшее количество финансовых средств (пароксизмальная ночная гемоглобинурия), и заболеванием с минимальным объемом финансирования (галактоземия) при сопоставимом количестве пациентов (206 и 221 человек, соответственно) составила 839,59 млн. руб., или 778 раз.

Таблица 1. Количество и объемы финансирования больных с 24 редкими заболеваниями, зарегистрированными в 76 субъектах РФ в 2013 г.

№	Редкое заболевание	Количество больных	Объемы финансирования, млн руб.
1	Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	3 194	349,03
2	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	2 563	673,61
3	Юношеский артрит с системным началом	1 004	329,88
4	Апластическая анемия неуточненная	652	69,32
5	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	520	20,10
6	Незавершенный остеогенез	485	8,22
7	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	484	23,44
8	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	356	373,89
9	Галактоземия	221	1,08
10	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы–Микели)	206	840,67
11	Гемолитико–уремический синдром	165	167,22
12	Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра)	123	102,77
13	Мукополисахаридоз, тип II	74	678,39
14	Дефект в системе комплимента	67	13,66
15	Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	61	4,06
16	Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри–Андерсона), Нимана–Пика	53	149,41
17	Мукополисахаридоз, тип I	51	329,94
18	Мукополисахаридоз, тип VI	40	217,07
19	Глютарикацидурия	29	1,92
20	Нарушения обмена жирных кислот	25	1,43
21	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	19	3,29
22	Тирозинемия	17	59,23
23	Гомоцистинурия	16	2,44
24	Болезнь «кленового сиропа»	11	5,61

Источник данных: сведения, полученные из 76 регионов РФ в ответ на официальный запрос Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике.

В таблице 2 представлены средние затраты на лечение одного больного по каждому из 24 редких заболеваний в 76 субъектах РФ в 2013 г.

Наибольшие затраты в расчете на одного пациента в 2013 г. пришлось с терапию мукополисахаридоза типа II – более 9 млн руб. Мукополисахаридозы I и VI занимали 2-е и 3-е место соответственно с объемами финансирования в 6,47 млн руб. и 5,43 млн руб. на одного больного в год. Разница между затратами на лекарственную терапию самого «дорогого» больного (мукополисахаридоз типа II – 9,17 млн руб.) и самого «дешевого» больного (галактоземия – 0,01 млн руб.) составила 9,16 млн руб., или 917 раз.

На рисунках 1–3 представлены 10 редких заболеваний, характеризующихся наибольшим количеством зарегистрированных пациентов, а также максимальными объемами финансирования и затратами на 1 пациента в год. Как видно из рисунков, первые 10 позиций, определяемых по количеству больных, по объемам финансирования или по затратам на одного больного с редким заболеванием, по своим ранговым

местам не совпадали. Так, если в количественном отношении первое место занимали нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии) – 3194 больных, то максимальные объемы финансирования были связаны с терапией пароксизмальной ночной гемоглобинурии – 840,67 млн руб., а наиболее дорогостоящим было лечение больного мукополисахаридозом типа II – 9,17 млн руб. При этом только два заболевания – пароксизмальная ночная гемоглобинурия и легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) – вошли по всем анализируемым характеристикам в топ 10 (первую десятку).

На рисунках 4–6 представлены 10 регионов РФ с наибольшим количеством зарегистрированных пациентов, максимальными объемами финансирования и затратами на 1 пациента в год. Наибольшее число больных с редкими заболеваниями, как и ожидалось, было зарегистрировано в Москве – 988 человек, что составляет почти 10% от всех больных с редкими заболеваниями в 76 субъектах РФ в 2013 г. Очевидно, что в условиях одинаковых подходов к выявлению редких

Таблица 2. Средние затраты на лечение одного больного с редким заболеванием в 76 субъектах РФ в 2013 г.

№	Редкое заболевание	Затраты на 1 больного, млн руб.
1	Мукополисахаридоз, тип II	9,17
2	Мукополисахаридоз, тип I	6,47
3	Мукополисахаридоз, тип VI	5,43
4	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы–Микели)	4,08
5	Тирозинемия	3,48
6	Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри–Андерсона), Нимана–Пика	2,82
7	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	1,05
8	Гемолитико–уремический синдром	1,01
9	Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра)	0,83
10	Болезнь «кленового сиропа»	0,51
11	Юношеский артрит с системным началом	0,33
12	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	0,26
13	Дефект в системе комплимента	0,20
14	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	0,17
15	Гомоцистинурия	0,15
16	Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	0,11
17	Апластическая анемия неуточненная	0,11
18	Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	0,07
19	Глютарикацидурия	0,06
20	Нарушения обмена жирных кислот	0,06
21	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	0,05
22	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	0,04
23	Незавершенный остеогенез	0,02
24	Галактоземия	0,01

Источник данных: расчеты авторов на основе региональных данных, представленных в ответ на официальный запрос Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике.

заболеваний и при отсутствии различий в генетической предрасположенности населения к их развитию количество больных должно коррелировать с численностью населения. Так, Москва занимает первое место

по числу зарегистрированных больных, являясь одновременно лидером по общей численности населения. Однако после Москвы следуют Московская область и Краснодарский край, хотя первый из этих субъектов

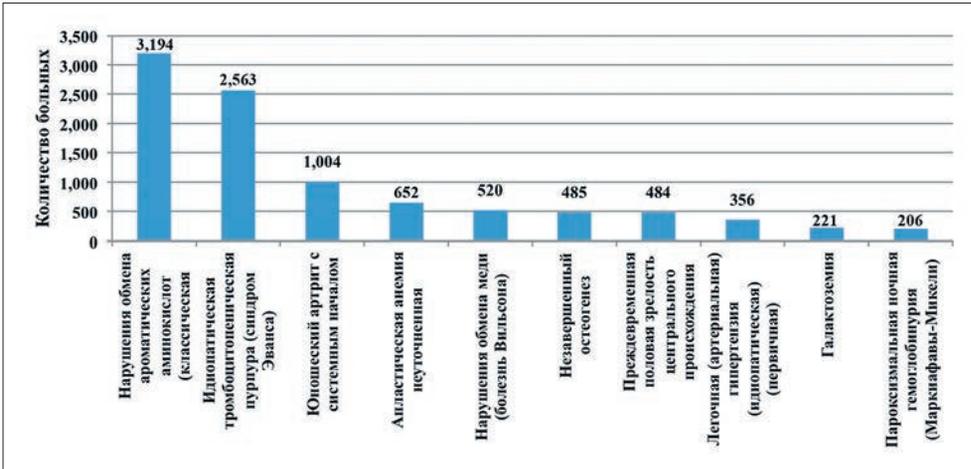


Рис. 1. Редкие заболевания, занимающие первые 10 мест (топ 10) по количеству больных, зарегистрированных в 76 субъектах РФ в 2013 г.

Источник данных: региональные данные, представленные в ответ на официальный запрос Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике.

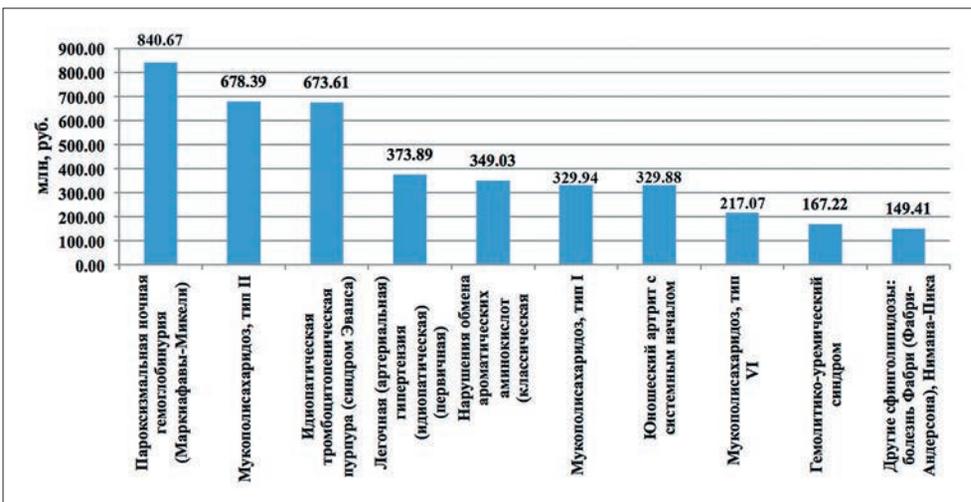


Рис. 2. Объемы финансирования наиболее затратных редких заболеваний в 76 субъектах РФ в 2013 г. Топ 10.

Источник данных: региональные данные, представленные в ответ на официальный запрос Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике.

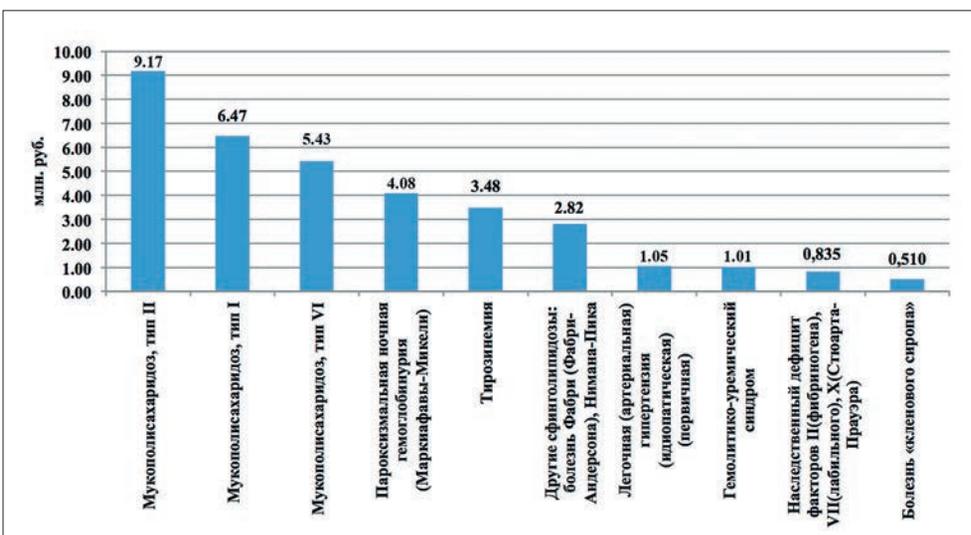


Рис. 3. Средние значения затрат на одного больного с редким заболеванием в 76 субъектах РФ в 2013 г. Топ 10.

Источник данных: расчеты авторов на основе региональных данных, представленных в ответ на официальный запрос Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике.

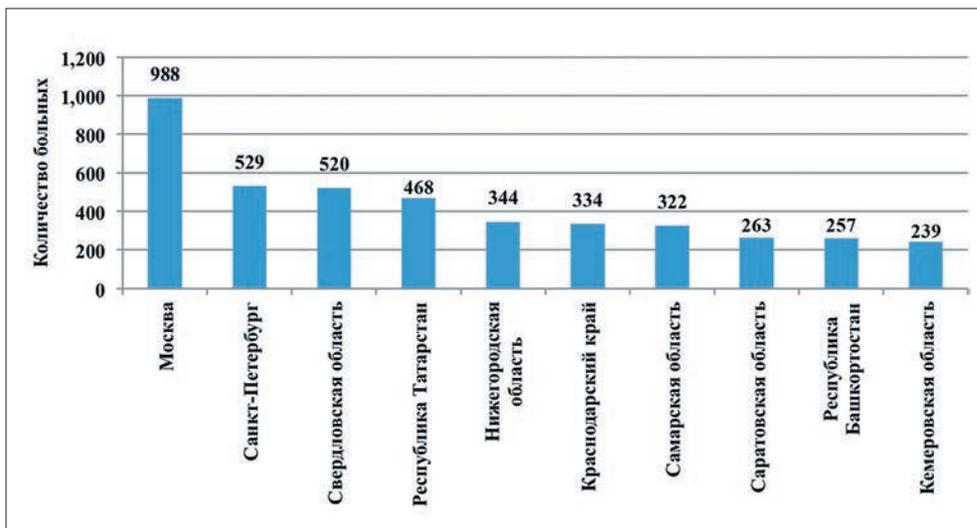


Рис. 4. Регионы с наибольшим количеством зарегистрированных больных с редкими заболеваниями в 2013 г. Топ 10.

Источник данных: региональные данные, представленные в ответ на официальный запрос Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике.

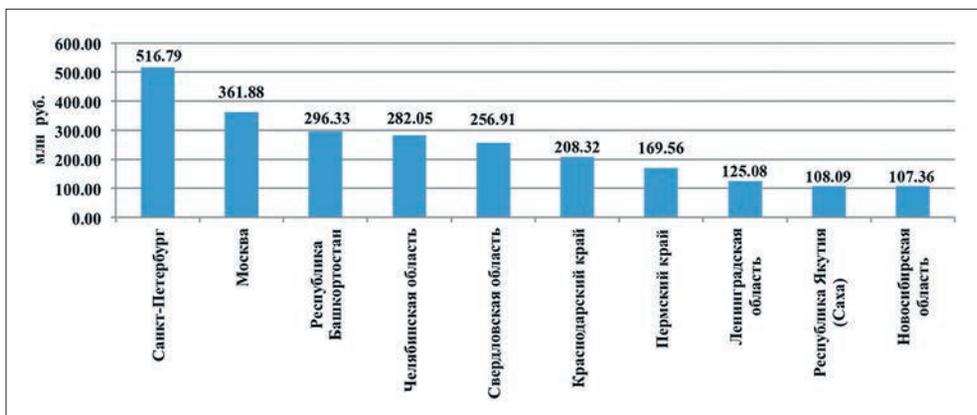


Рис. 5. Регионы с наибольшими объемами финансирования редких заболеваний в 2013 г. Топ 10.

Источник данных: региональные данные, представленные в ответ на официальный запрос Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике.

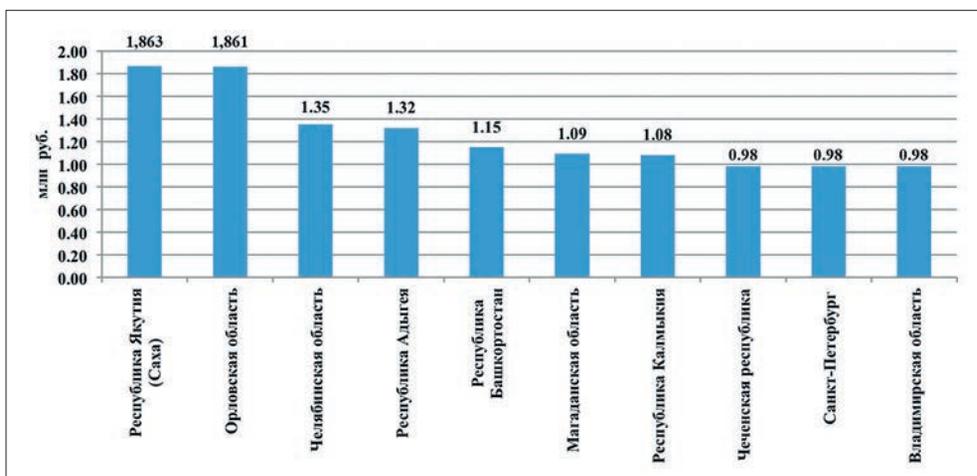


Рис. 6. Регионы с максимальными затратами на одного больного с редким заболеванием в 2013 г. Топ 10.

Источник данных: расчеты авторов на основе региональных данных, представленных в ответ на официальный запрос Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике.

РФ вообще не входит в топ 10 по числу зарегистрированных больных, а второй занимает 6-е место. Таким образом, число больных с редкими заболеваниями не зависит от численности населения в регионе, что, скорее всего, объясняется разными возможностями диагностики и лечения в субъектах РФ.

Это дополнительно подтверждается результатами анализа финансирования лекарственного лечения редких болезней. Наибольшие объемы финансовых средств на лечение больных с редкими заболеваниями были выделены из средств регионального бюджета Санкт-Петербурга – 516,79 млн руб., или более 11% от

общего объема финансирования редких заболеваний. Второе место занимает Москва, а третье – Республика Башкортостан, седьмой по численности населения субъект РФ.

Самые высокие затраты в расчете на одного больного имели место в Республике Саха (Якутия) – 1,863 млн руб. Второе и третье места принадлежали, соответственно, Орловской и Челябинской области. Такое распределение обусловлено тем, что в этих регионах большую часть из общего небольшого числа зарегистрированных больных с редкими заболеваниями составили больные с наиболее затратными заболеваниями, включая различные типы мукополисахаридоза. Так, например, в Республике Саха (Якутия) в 2013 г. было зарегистрировано всего 58 больных из «перечня 24», и на них было израсходовано 108,09 млн руб., причем затраты на одного больного мукополисахаридозом типа II составили 19,8 млн руб. (18,3% от всего регионального бюджета, выделенного на лечение редких заболеваний). В Орловской области на 17 зарегистрированных больных было потрачено 31,6 млн руб., при этом затраты на одного больного мукополисахаридозом типа II составили 24 млн руб. (75,9% от всего регионального бюджета, выделенного на лечения редких заболеваний). Затраты на 3 пациентов с мукополисахаридозом VI типа в Челябинской области достигли 110,2 млн руб. (39,1% от всего – 282,02 млн руб. – регионального бюджета, выделенного на лечения редких заболеваний).

В целом, только два региона вошли в топ 10 по всем трем указанным параметрам: Санкт-Петербург и Республика Башкортостан.

Таким образом, согласно результатам настоящего исследования, общее количество зарегистрированных больных по 24 редким заболеваниям в РФ в 2013 г. составило 10 436 человек при общем объеме финансовых средств, выделенных из региональных бюджетов, в 4,43 млрд руб. Для сравнения: в 2012 г. из средств региональных бюджетов на льготное лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан в рамках постановления Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 было выделено 36,8 млрд руб. При этом по состоянию на ноябрь 2012 г. число граждан, воспользовавшихся льготами, составило 4 582 803 человека [7]. С учетом общего количества больных и объемов их финансирования усредненные затраты на терапию одного пациента с редким заболеванием из «перечня 24» составили 430 тыс. руб. в год, тогда как на одного регионального льготника (в рамках постановления Правительства РФ № 890) – 8 тыс. руб. в год. Полученные данные служат еще одним подтверждением чрезвычайно высокой затратности современной фармакотерапии редких заболеваний, что затрудняет их адекватное финанси-

рование только за счет средств региональных, часто дефицитных, бюджетов.

Количество больных с редкими заболеваниями из «перечня 24», зарегистрированных в настоящее время в регионах, вероятно, является недооцененным, а объемы выделенных финансовых средств, с учетом реальной стоимости орфанных препаратов, недостаточными, что вызывает необходимость проведения дополнительных исследований по прогнозированию необходимых финансовых затрат для обеспечения адекватной фармакотерапии больных с редкими заболеваниями с учетом постепенного увеличения численности таких больных.

Для повышения эффективности системы лекарственного обеспечения больных с редкими заболеваниями необходимо в ближайшее время рассмотреть вопрос о государственном регулировании цен на дорогостоящие орфанные препараты, определить статус и утвердить перечень орфанных препаратов, разработать механизмы государственного стимулирования фармацевтических компаний к снижению цен на эту группу жизненно важных лекарственных средств, рассмотреть возможность привлечения средств федерального бюджета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон РФ № 323-ФЗ » от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».
3. European Medicines Agency (EMA): Orphan drugs and rare diseases at a glance. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf. Doc. Ref. EMEA/290072/2007.
4. Общероссийская общественная организация «Лига защитников пациентов». URL: <http://ligap.ru/articles/zayavleniya/zayavl/>.
5. Проект ФЗ «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Российской Федерации». URL: <http://www.rosminzdrav.ru/open/discuss/projects/3>.
6. Постановление Правительства РФ от 18.10.2013 № 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 г. и на плановый период 2015 и 2016 гг.».
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г. и плана ее реализации».

REFERENCE

1. Federal Law of the Russian Federation № 323-FL of November 21, 2011 "Of fundamentals of health protection of the citizens of the Russian Federation".
2. RF Government Regulation of April 26, 2012 № 403 "On the order of maintaining Federal register of people who suffer from life-threatening or chronic progressive orphan diseases that lead to shortening of life of the citizens or to disability, and its regional segment".

3. European Medicines Agency (EMA): Orphan drugs and rare diseases at a glance. [Online source] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf. Doc. Ref. EMEA/290072/2007.
4. All-Russian Public Organization "League of patient defenders" [Online source] <http://ligap.ru/articles/zayavleniya/zayavl/>
5. Draft of Federal Law "About the changes input in Federal Law "On drug circulation" and into the article 333.32.1 part two of The Russian Tax Code". [Online source] <http://www.rosminzdrav.ru/open/discuss/projects/3>.
6. RF Government Regulation of October 18, 2013 № 932 "About the program of government guarantees of free-of-charge medical treatment of the citizens in 2014 and on a planned period in 2015-2016".
7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 13, 2013 № 66 "On approval of the Strategy of pharmaceutical supply of the citizens of the Russian Federation through 2025 and plans of its implementation".

Сведения об авторах:

Сура Мария Владимировна

ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, канд. мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, д-р мед. наук, профессор

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, д-р мед. наук

Татаринов Антон Петрович

младший научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ

Герасимова Ксения Владимировна

ассистент кафедры организации и информатизации здравоохранения, профилактики неинфекционных заболеваний ФППО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, 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:

Sura, Maria Vladimirovna

Leading Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

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

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), Leading Researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, 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)

Gerasimova, Ksenia Vladimirovna

Teaching Assistant at the Department of Organization and Informational Support of Healthcare, Non-Communicable Diseases Prevention of Continuous Medical Education Division of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Researcher of the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, Candidate of Medicine

Tatarinov, Anton Petrovich

Junior Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, Researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia

Address for correspondence:

117335, Moscow, p/o 90

Telephone: +7 (495) 921-1089

E-mail: journal@hta-rus.ru

Необходимость новых подходов к корректной оценке роли психоактивных веществ в смертности населения

М. А. Ватолина¹, И. В. Самородская¹, Т. В. Клименко², С. А. Бойцов¹

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия

² Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Актуальность изучения смертности от психических расстройств и расстройств поведения, вызванных употреблением психоактивных веществ (ПАВ), обусловлена серьезными медицинскими, социальными и экономическими последствиями их употребления.

Цель исследования: провести сравнительный анализ показателей смертности (на 100 тыс. населения) от состояний и заболеваний, соответствующих кодам F10-19 класса V МКБ-10 в РФ и Великобритании.

Материалы и методы: на основании данных Росстата за 2012 г. о численности населения и числе умерших от состояний и заболеваний, соответствующих кодам F10-19 класса V МКБ-10 рассчитаны показатели смертности в 10-летних возрастных группах. Данные о смертности в Великобритании размещены на электронном ресурсе <http://www.ons.gov.uk/>.

Результаты. В России почти во всех возрастных группах смертность от вышеуказанных причин намного выше, чем в Великобритании. Смертность среди мужчин значительно выше, чем среди женщин в обеих странах. В РФ смертность, связанная с употреблением ПАВ регистрируется уже в возрасте 15-24 лет, чего нет в Великобритании; но смертность среди россиянок старше 75 лет ниже, чем среди пожилых женщин Великобритании в 3,6 раза. Однако, существующие подходы к оценке смертности на основе непосредственной причины смерти, указанной в свидетельстве о смерти не отражает роль ПАВ в показателях смертности.

Выводы. Показатели смертности от рассмотренных причин в России значительно выше, чем в Великобритании. Необходимы новые подходы к изучению роли ПАВ в смертности населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: смертность, психоактивные вещества (ПАВ), психические расстройства.

Need for New Approaches to the Correct Assessment of the Role of Psychoactive Substances in Population Mortality

M. A. Vatolina¹, I. V. Samorodskaya¹, T. V. Klimenko², S. A. Boytsov¹

¹ Federal State Budgetary Institution «State Research Center for Preventive Medicine under the

² Ministry of Health of the Russian Federation», Moscow, Russian Federation

The study of mortality from mental and behavioral disorders due to psychoactive substances (PAS) is due to serious medical, social and economic consequences of their use.

Objective: to conduct a comparative analysis of mortality rates (per 100 thousand population) in the Russian Federation and the United Kingdom.

Materials and Methods: the mortality rates in the 10-year age groups from conditions and diseases, appropriate codes F 10-19 class V of ICD-10 in Russia and the United Kingdom for 2012.

Results. In Russia almost all age groups mortality from these reasons much higher than in the UK. Male mortality is much higher than among women in both countries. In Russia, mortality associated with substance use is recorded at the age of 15-24 years, which is not in the UK; but the mortality rate among Russian women older than 75 years lower than that of older women in the UK is 3.6 times. Existing approaches to the evaluation of mortality based on the immediate cause of death listed on the death certificate does not reflect the role of surfactant in mortality.

Conclusions. Mortality from causes appropriate codes F10-19 class V of ICD-10 in Russia is much higher than in the UK. New approaches are needed to study the role of psychoactive substances in the mortality rate.

KEY WORDS: mortality, psychoactive substances, mental disorders.

Последнее время стал активно развиваться социально-экономический аспект изучения психических расстройств и расстройств поведения, в том числе связанных с употреблением психоактивных веществ (далее – нарко-

логические расстройства). В рамках данного подхода выявлено возрастающее социально-экономическое бремя наркологических расстройств и последствий употребления психоактивных веществ (ПАВ). К совокупным

негативным эффектам от употребления ПАВ относятся: повышенная смертность среди данного контингента лиц, сокращение продолжительности их здоровой жизни, утрата ими трудоспособности и снижение производительности труда, рост финансово-экономических затрат на их лечение и расходов на правоохранительную, социальную и профилактическую деятельность, а также на компенсацию ущерба от пожаров, ДТП и т.д. Прямо или косвенно с наркологическими расстройствами связаны актуальные для России проблемы беспризорности, безнадзорности и противоправной активности несовершеннолетних, чрезвычайно высокий показатель разводов, по которому Россия находится на втором месте в мире. Согласно данным, приведенным в докладе Общественной палаты Российской Федерации «Злоупотребление алкоголем в Российской Федерации: социально-экономические последствия и меры противодействия», суммарные экономические потери от употребления ПАВ составляют не менее 1 триллиона 700 миллиардов рублей в год [1].

По данным ООН, на смертность, связанную только с одной группой ПАВ – с наркотиками, приходится от 0,5 до 1,3% смертности от всех причин среди лиц в возрасте от 15 до 64 лет (смертность от всех причин среди лиц в возрасте 15-64 лет составляет 18 740 000 в год [2]). Приведенные данные о смертности, связанной с употреблением ПАВ или отдельных групп ПАВ (алкоголь, наркотические средства, психотропные вещества, токсические средства), являются суммарным и включают следующие показатели:

1. Смерть в результате прямого действия ПАВ:

- передозировка наркотиков (у лиц с наличием или отсутствием зависимости);
- отравление алкоголем и его суррогатами;
- самоубийства с помощью наркотических средств или иных ПАВ (например, транквилизаторов или токсических веществ, принятых с целью самоубийства лицами, не имеющими в анамнезе употребление наркотиков);

2. Смерть в результате опосредованного (косвенного) действия ПАВ:

- смерть от хронических заболеваний, развитие которых обусловлено употреблением ПАВ;
- смерть от СПИДа среди потребителей инъекционных наркотиков;
- смерть от острых соматических расстройств лиц, находящихся под воздействием ПАВ (например, потребителей экстази или же получивших перегрев в танцах non-stop в душевых клубах);
- смерть лиц, находящихся в состоянии интоксикации ПАВ, от несчастных случаев;
- смерть в дорожно-транспортном происшествии (ДТП), произошедшем при участии и/или по вине лица в состоянии интоксикации ПАВ;
- смерть в результате убийства лица, находящегося в состоянии интоксикации ПАВ.

Установление прямой причинно-следственной связи между употреблением ПАВ и последующей смертью значительных проблем не вызывает. В случаях, когда смерть лишь косвенно связана с употреблением ПАВ и/или имеющимися наркологическими расстройствами, верификация причин смерти не только сопряжена с определенными трудностями, но и довольно условна. В результате любые статистические данные и их точность определяются не только используемым способом кодирования причин смерти (неодинаковым в разных странах), но и клиническим мышлением врача, выполняющего процедуру кодирования причины смерти. В то же время сопоставление полученных из разных стран мира данных о смертности, связанной с употреблением ПАВ, представляет интерес, поскольку – при всей условности и относительности этих статистических данных – позволяет сравнивать уровни наркопотребления и эффективность принимаемых профилактических мер, что, в свою очередь, должно способствовать совершенствованию системы профилактики употребления ПАВ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

а) выявить проблемы, связанные с учетом смертности от психических расстройств и расстройств поведения, вызванных употреблением ПАВ;

б) проанализировать показатели смертности от психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением ПАВ (соответствующие шифрам F 10-19 класса V МКБ-10), а также провести сравнительный анализ смертности в 10-летних возрастных группах среди мужчин и женщин в РФ и Великобритании в 2012г.

Выбор Великобритании в качестве объекта для сравнения обусловлен тем, что в этой стране проводится регулярный мониторинг ситуации, связанной со смертностью вследствие употребления ПАВ, на регулярной основе осуществляется анализ статистических данных и отчеты по его результатам публикуются в открытой печати.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистической базой являлись представленные по запросу НИИ профилактической медицины данные Росстата за 2012 г. о численности населения и числе умерших в 10-летних возрастных группах (0-14 лет; 15-24 года; 25-34 года; 35-44 года; 45-54 года; 55-64 года; 65-74 года; 75 лет и старше) вследствие заболеваний и групп заболеваний, которые, согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), **соответствуют** шифрам F 10-19 класса V. К классу V относятся психические расстройства и расстройства поведения, шифры указывают, употреблением каких веществ эти расстройства вызваны: F10 – употреблением алкоголя; F11 – опиоидов; F12 – канна-

биоидов; *F13* – седативных или снотворных средств; *F14* – кокаина; *F15* – других стимуляторов (включая кофеин); *F16* – галлюциногенов; *F17* – табака; *F18* – летучих растворителей; *F19* – нескольких наркотических средств и других психоактивных веществ [3]. На основании данных Росстата для каждой возрастной группы были рассчитаны показатели смертности в РФ. Для сравнения использовались данные о смертности в Великобритании, размещенные на электронном ресурсе <http://www.ons.gov.uk/>.

Следует отметить особенности имеющейся для анализа информации. В предоставленной Росстатом (по запросу) информации, сведения о числе умерших имелись только для таких нозологий, как пагубное употребление алкоголя (*F10.1* МКБ-10) и синдром зависимости, вызванный употреблением алкоголя (*F10.2* МКБ-10); остальные состояния класса V МКБ-10 были представлены в виде групп отдельных заболеваний, а именно:

1) психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением наркотиков – опиоидов (*F11*), каннабиоидов (*F12*), седативных и снотворных средств (*F13*, часть), кокаина (*F14*), других стимуляторов, включая кофеин (*F15*, часть), галлюциногенов (*F16*, часть), одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием др. психоактивных веществ (*F19*, часть);

2) психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением других психоактивных веществ – седативных и снотворных средств (*F13*, часть), других стимуляторов, включая кофеин (*F15*, часть), галлюциногенов (*F16*, часть), табака (*F17*), одновременным употреблением нескольких

наркотических средств и других психоактивных веществ (*F19*, часть);

3) другие и неуточненные психические расстройства и расстройства поведения, обусловленные употреблением алкоголя – абстинентное состояние (*F10.3*), амнестический синдром (*F10.6*), другие психические расстройства и расстройства поведения (*F10.8*), психотические расстройства и расстройства поведения неуточненные (*F10.9*);

4) алкогольные психозы, энцефалопатия, слабоумие (абстинентное состояние с делирием, психотическое расстройство (*F10.4-5*), амнестический синдром (*F10.6*, часть), резидуальные и отсроченные психотические расстройства (*F10.7*)).

Детальное рассмотрение показателей смертности по Великобритании тоже не представлялось возможным из-за отсутствия информации по таким причинам, как острая интоксикация алкоголем (*F 10.0*), психотическое расстройство, вызванное употреблением алкоголя (*F 10.5*), другие психические расстройства и расстройства поведения (*F 10.8*), психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением каннабиоидов (*F 12*), галлюциногенов (*F 16*), табака (*F 17* МКБ-10).

Перечисленные особенности представления статистических данных в России и в Великобритании в значительной мере ограничивали возможность проведения сравнительного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 и 2 представлены показатели смертности от наркологических расстройств в расчете на 100 тыс. населения в РФ и Великобритании в 2012 г.

Таблица 1. Смертность от психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением ПАВ* в РФ в 2012 г. на 100 тыс. населения

Возраст	0-14 лет	15-24 лет	25-34 лет	35-44 лет	45-54 лет	55-64 лет	65-74 лет	75 лет и старше	всего
смертность мужчин на 100 тыс..	0	0,28	2,43	6,00	8,81	9,90	5,45	2,36	4,24
Смертность женщин на 100 тыс.	0	0,06	0,96	1,87	2,11	2,43	1,05	0,18	1,16
Смертность на 100 тыс. всего населения	0	0,17	1,69	3,88	5,23	5,61	2,62	0,76	2,59

* F 10-19 МКБ-10

Таблица 2. Смертность от психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением ПАВ* в Великобритании в 2012 г. на 100 тыс. населения

Возраст	0-14 лет	15-24 лет	25-34 лет	35-44 лет	45-54 лет	55-64 лет	65-74 лет	75 лет и старше	всего
Смертность мужчин на 100 тыс.	0	0,07	0,73	2,11	2,34	2,56	2,18	1,79	1,33
Смертность женщин на 100 тыс.	0	0,05	0,28	0,64	0,73	1,05	1,06	0,65	0,51
Смертность на 100 тыс. всего населения	0	0,06	0,50	1,37	1,52	1,79	1,60	1,13	0,91

* F 10-19 МКБ-10

Сравнение приведенных в таблицах 1 и 2 данных показывает, что смертность населения от психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением ПАВ, в России существенно превосходит аналогичные показатели в Великобритании.

И в России, и в Великобритании смертность мужчин от причин, соответствующим шифрам *F 10-19* МКБ-10, намного выше, чем у женщин. В России показатель смертности мужчин значительно превосходит таковой в Великобритании – в 3,2 раза (4,24 и 1,33 100 тыс., соответственно).

Среди детей обоего пола в возрасте до 14 лет ни в России, ни в Великобритании не зарегистрировано случаев смерти от наркологических расстройств. Однако уже в возрасте 15-24 года в России смертность среди мужчин оказывается в 4 раза выше, чем в Великобритании (0,28 на 100 тыс. и 0,07 на 100 тыс., соответственно). В возрастной группе 25-34 года смертность в России среди мужчин превышает смертность в Великобритании в 3,2 раза, в возрасте 35-44 года – в 2,8 раза, в возрастных группах 45-54 и 55-64 года – в 3,9 раза. Затем эти различия несколько уменьшаются и составляют в возрастной группе 65-74 года – 2,5 раза, старше 75 лет – 1,3 раз.

Российские показатели смертности среди женщин тоже отличаются от британских; но если в возрастной группе 15-24 года эти показатели очень сходны (0,06 на 100 тыс. в России и 0,05 на 100 тыс. в Великобритании), то в возрасте 45-54 года и 55-64 года различия в показателях весьма значительны: в России смертность в этих возрастных группах среди женщин выше, чем в Великобритании в 3 и 2,3 раза, соответственно. В возрастной группе 65-74 года смертность среди женщин в Великобритании почти такая же, как в России, а в группе старше 75 лет смертность в Великобритании оказывается в 3,6 раза выше, чем в России.

Как в России, так и в Великобритании показатели смертности на 100 тыс. от психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением ПАВ, существенно возрастают, начиная с 34-летнего возраста, и отчётливо снижаются в возрастных группах старше 64 лет.

В таблицах 3 и 4 представлены показатели смертности в РФ и Великобритании в 2012 г. от пагубного употребления алкоголя (*F10.1* МКБ-10) и синдрома зависимости, вызванного употреблением алкоголя (*F10.2* МКБ-10).

Таблица 3. Смертность на 100 тыс. мужчин от пагубного употребления алкоголя (*F10.1* МКБ-10) и синдрома зависимости, вызванного употреблением алкоголя (*F10.2* МКБ-10), в РФ и Великобритании в 2012 г.

Возраст	15-24 лет		25-34 лет		35-44 лет		45-54 лет		55-64 лет		65-74 лет		75 лет и старше		всего	
	РФ	Великобритания	РФ	Великобритания	РФ	Великобритания										
F10.1 МКБ-10*	0,09	0	0,62	0,1	1,73	0,39	2,44	0,51	2,74	0,41	1,09	0,57	0,57	0,2	1,15	0,39
F10.2 МКБ-10**	0,11	0	1,14	0,12	3,06	0,71	4,95	1,11	5,62	1,5	3,41	0,91	1,44	0,36	2,32	0,62

* Пагубное употребление алкоголя

** Синдром зависимости, вызванный употреблением алкоголя

Таблица 4. Смертность на 100 тыс. женщин от пагубного употребления алкоголя (*F10.1* МКБ-10) и синдрома зависимости, вызванного употреблением алкоголя (*F10.2* МКБ-10) в РФ и Великобритании в 2012 г.

Возраст Смертность на 100 тыс.	15-24 лет		25-34 лет		35-44 лет		45-54 лет		55-64 лет		65-74 лет		75 лет и старше		всего	
	РФ	Великобритания	РФ	Великобритания	РФ	Великобритания										
F10.1 МКБ-10*	0,01	0	0,27	0,02	0,7	0,07	0,8	0,16	0,75	0,27	0,36	0,25	0,02	0,07	0,39	0,09
F10.2 МКБ-10**	0,01	0	0,48	0,05	0,93	0,25	1,1	0,32	1,36	0,48	0,62	0,49	0,13	0,2	0,62	0,2

* Пагубное употребление алкоголя

** Синдром зависимости, вызванный употреблением алкоголя.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное нами исследование показало, что смертность и среди мужского, и среди женского населения РФ, как от пагубного употребления алкоголя, так и от синдрома алкогольной зависимости, намного превосходит аналогичные показатели в Великобритании - более чем в 4 раза (за исключением показателей смертности женщин от синдрома зависимости, где это превышение составляет 3,2 раза). Важно отметить, что в Великобритании не отмечено ни одного случая смерти в возрасте 15-24 года ни у мужчин, ни у женщин, в то время как в России уже в этой возрастной группе регистрируются случаи смерти (пагубное употребление алкоголя: 0,09 на 100 тыс. среди мужчин, 0,01 на 100 тыс. среди женщин; синдром алкогольной зависимости: 0,11 на 100 тыс. и 0,01 на 100 тыс., соответственно). Сравнение отдельных возрастных групп тоже показывает, что наибольшие различия исследуемого показателя и у мужчин, и у женщин приходится на возраст 25-34 и 35-44 года. Так, смертность мужчин 25-34 лет от синдрома алкогольной зависимости в России выше, чем в Великобритании, в 9,5 раз; такое же соотношение показателей имеет место от пагубного употребления алкоголя у мужчин 35-44 лет. У женщин разница показателей смертности от пагубного употребления алкоголя между Россией и Великобританией в возрастной группе 25-34 года достигает 13,5 раз, а в группе 35-44 года - 10 раз; почти так же различается смертность женщин 25-34 лет от синдрома алкогольной зависимости - в 9,6 раз. В возрастной группе 45-54 года среди мужчин разница российских и британских показателей смертности от пагубного употребления алкоголя достигает 4,8 раз, от синдрома зависимости - 4,5 раз; среди женщин - 5 раз и 3,4 раза, соответственно. Сильно различаются показатели смертности и среди лиц 55-64 лет: у мужчин смертность от пагубного употребления алкоголя в России выше в 6, 7 раз, от синдрома зависимости - в 3,7 раз, а у женщин - в 2,8 раз (от обеих причин). В возрастной группе 65-74 лет смертность женщин как от пагубного употребления алкоголя, так и от синдрома алкогольной зависимости в Великобритании почти такая же, как в России. В отличие от этого смертность мужчин 65-74 лет от синдрома алкогольной зависимости в России выше в 3,7 раз. В возрасте старше 75 лет смертность среди мужчин в России остается на более высоком уровне, чем в Великобритании (в 2,9 и 4 раза - среди мужчин от пагубного употребления алкоголя и от синдрома зависимости, соответственно), в то время как среди женщин - наоборот, и это единственная группа лиц, в которой российские показатели смертности оказываются ниже британских (в 3,5 раза для женщин от пагубного употребления алкоголя и в 1,5 раза - от синдрома зависимости).

Согласно данным электронного ресурса <http://www.ons.gov.uk/>, в Великобритании особую проблему составляет смертность от полинаркомании (F19 МКБ-

10), на которую приходится в ряду причин исследуемой рубрики МКБ-10 наиболее высокие показатели смертности и среди мужчин, и среди женщин (0,12 на 100 тыс. и 0,06 на 100 тыс. соответственно). Среди женщин 15-24 лет не зарегистрировано случаев смерти от наркологических расстройств, тогда как среди мужчин указанного возраста смертность вследствие синдрома зависимости от опиоидов, составляет 0,02 на 100 тыс. В следующем 10-летнем возрастном интервале (25-34 года) показатели смертности женщин от полинаркомании составляют 0,14 на 100 тыс., от синдрома кокаиновой зависимости - 0,07 на 100 тыс. У мужчин показатели смертности от данной причины возрастают в следующих 10-летних интервалах: 35-44 года, полинаркомания - 0,34 на 100 тыс., кокаин - 0,07 на 100 тыс.; 45-54 года, полинаркомания - 0,23 на 100 тыс., кокаин - 0,02 на 100 тыс. Показатели смертности от психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением седативных или снотворных средств, составляют: у женщин 45-54 лет - 0,02 на 100 тыс., у мужчин 65-74 лет - 0,04 на 100 тыс.

Следует предположить, что очень большие различия в показателях смертности рассматриваемых групп населения в России и Великобритании, выявленные в настоящей работе, обусловлены не только разницей в распространенности наркологических нарушений, но и разным подходом к кодированию нозологий и причин смерти. Очевидно, что для проведения сравнительных оценок показателей смертности и заболеваемости необходим корректный статистический учёт данных состояний и правильное кодирование отдельных нозологических форм. В опубликованном 2001 г. аналитическом обзоре ВОЗ были продемонстрированы большие различия между странами по показателям смертности от разных причин и указывалось на то, что эти различия во многом обусловлены переходом с МКБ-9 на МКБ-10, а также разными подходами и принципами кодирования причин смерти; при этом было отмечено, что в России используются нестандартные (другие, чем предписывает МКБ) подходы к классификации причин смерти и, в частности, что без проведения аутопсии невозможно дать правильную оценку смертности от ряда причин [4]. В России учёт смертей, связанных с алкоголем, нередко происходит под различными «масками». Кроме того, следует учитывать, что в стране производится вскрытие лишь около 25% трупов [5]. Проведенный Д. Ш. Вайсманом анализ статистики причин смерти, основанный на данных «Медицинских свидетельств о смерти», показал, что ошибки в установлении первоначальной причины смерти наблюдаются практически по всем основным классам МКБ-10, что искажает структуру смертности [6]. В России, традиционно, на протяжении многих десятилетий имеет место значительная недорегистрация болезней системы кровообращения, связанных со злоупотреблением алкоголем. Несмотря на огромное число больных алкоголизмом,

данные официальной статистики не указывают на увеличение числа алкогольных кардиопатий, хотя резко возросло число поражений головного мозга (алкогольные психозы) и алкогольных циррозов печени. Почти никогда не устанавливается алкогольная этиология аритмий, кардиалгии, артериальной гипертензии. С одной стороны, это делается во избежание конфликтной ситуации, т.к. еще надо доказать факт злоупотребления алкоголем. С другой стороны, роль и значение алкоголизма в смерти от болезни системы кровообращения значительно недооцениваются умышленно, в интересах прижизненного и посмертного имиджа больного и его семьи [5]. Как следует из доклада Общественной палаты РФ «Злоупотребление алкоголем в Российской Федерации: социально-экономические последствия и меры противодействия» (2009 г.), каждая четвертая смерть в России прямо или косвенно связана с алкоголем – его употребление определяет около 30% смертности среди мужчин и 15% среди женщин. Алкогольная смертность включает не только случайные отравления алкоголем, но и 2/3 смертей от несчастных случаев и насилия, 1/4 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний и многое другое [1]. По данным Ю. В. Михайловой и соавт., в структуре летальности при наркологических расстройствах растет доля употреблявших наркотики среди всех умерших, которые состояли на учете под наблюдением психиатра-нарколога (2005 г. – 8,0%; 2011 г. – 12,9%); в то же время среди причин смерти стали реже регистрироваться острое отравление наркотиками (передозировка) (2005 г. – 20,3%; 2011 г. – 12,4%), а также самоубийства и несчастные случаи (соответственно 18,4% и 9,6%). Страдающие наркоманией чаще стали умирать от соматических заболеваний (2005 г. – 30,3%; 2011 г. – 48,6%) [7].

Трудности сопоставления статистических данных между странами констатируются и в зарубежных источниках. В связи с этим Европейским центром мониторинга наркотиков и наркомании (*The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; EMCDDA*) был разработан протокол учёта случаев смерти, предусматривающий извлечение данных из двух информационных систем: реестра общей смертности (*GMR*) и специальных реестров (*SR*) – судебных, полицейских. Указывается, что среди стран, использующих эту методику, в последние годы достигнут значительный прогресс в качестве и надежности получаемой статистической информации, а кроме того облегчается проведение ее проверки и оценки на предмет соответствия фактическим данным. Однако, несмотря на это, остаются различия между странами в процедурах регистрации случаев смерти и в частоте посмертного токсикологического расследования, что также влияет на качество статистической отчетности [<http://www.emcdda.europa.eu/>].

По мнению ряда авторов, регистрируемые официальной статистикой показатели смертности от психи-

ческих расстройств существенно ниже реальных, поскольку официальная статистика относит к этой категории только те случаи смерти, в которых собственно психическая патология стала ее прямой причиной. По мнению экспертов, в случае если бы анализ смертности психически больных выполнялся с учетом других непосредственных причин (коморбидная соматическая патология, травматизм, убийства, суицид и др.), удельный вес психических заболеваний в показателях смертности от ПАВ (алкоголя, наркотиков) был бы значительно выше [8, 9, 10, 11]. В то же время, располагая только официальными данными Росстата, мы не можем определить долю смертей от патологии, обусловленной комплексными причинами (соматическая патология, развившаяся или усугубившаяся на фоне злоупотребления ПАВ). Таким образом, к мерам, направленным на адекватную статистическую оценку смертности среди лиц с психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением ПАВ, следует отнести разработку унифицированных принципов и методов кодирования случаев смерти, а также проведение аутопсии с обязательным токсикологическим исследованием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злоупотребление алкоголем в Российской Федерации: социально-экономические последствия и меры противодействия: доклад Общественной палаты Российской Федерации. Утвержден Советом Общественной палаты 13.05.2009 г. Москва, 2009 г. URL: <http://www.oprf.ru/files/dokladalko.pdf>.
2. Организация Объединенных Наций. Департамент по экономическим и социальным вопросам. Демографический отдел. Мировые демографические перспективы. 2010. URL: <http://esa.un.org/unpd/wpp>.
3. Классификация болезней в психиатрии и наркологии: пособие для врачей. Под ред. Милевского Н. Н. М.: Триада-X. 2009; с.26-34.
4. Lozano R., Murray C J. L., Lopez A. D., Toshi Satoh. Misclassification and misclassification of ischaemic heart disease mortality. World Health Organization. Global Programme on Evidence for Health Policy Working Paper № 12; 2001; p. 19.
5. Харченко В. И., Какорина Е. П., Мишнев О. Д., Найденова Н. Г., Ундрицов В. М., Вирин М. М., Михайлова Р. Ю. Сравнительный анализ алкогольной смертности населения России (проблемы диагностики, трактовки, регистрации, количественной оценки). Реферативный сборник «Новости науки и техники»; сер. Медицина. Алкогольная болезнь. 2004; №2; с.1-20.
6. Вайсман Д. Ш. Система анализа статистики смертности по данным «Медицинских свидетельств о смерти» и достоверность регистрации причин смерти. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2013; № 2(30). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/65/30/lang.ru/>.
7. Михайлова Ю. В., Нечаева О. Б., Абрамов А. Ю. Эпидемиологическая ситуация по психическим и поведенческим расстройствам, связанным с употреблением психоактивных веществ, в Российской Федерации. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2012; №4(26). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/421/30/lang.ru/>.
8. Иванец Н. Н. Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики наркологических заболеваний. Здоровоохранение России. Сборник «Социальная сфера России». Спецвыпуск 8. М.: Родина-Про. 2007; с. 477-486.
9. Шевченко Л. С., Ястребов В. С. Социально-экономические аспекты психического здоровья. Психическое здоровье. 2006; № 3; с. 37-41.

10. Государственная программа города Москвы на среднесрочный период (2012-2016 гг.). «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)», утверждено Постановлением Правительства Москвы №461-ПП от 04.10.2011г. (в редакциях постановлений Правительства Москвы от 22.02.2012 №64-ПП, от 28.05.2013г. №331-ПП). URL: <http://docs.pravo.ru/document/view/20221094/45919127/>.
11. Руководство по психиатрии: в 2-х томах. Под ред. Тиганова А. С. М.: Медицина, 1999; том 2; с.252-253; с.426-428.

REFERENCE

1. Alcohol abuse in the Russian Federation: social and economic consequences and countermeasures: report of the Public Chamber of the Russian Federation. Adopted by the Public Chamber Council on May 13, 2009. Moscow, 2009. URL: <http://www.oprf.ru/files/dokladalko.pdf>.
2. United Nations Organization, Department of Economic and Social Affairs, Population Division Global demographic perspectives. 2010. URL: <http://esa.un.org/unpd/wpp>.
3. Classification of diseases in psychiatry and narcology: doctors' reference book./ under editorship of Milevsky N. N. Moscow: Triada-X. 2009; p.26-34.
4. Lozano R., Murray C J. L., Lopez A D., Toshi Satoh. Miscoding and misclassification of ischaemic heart disease mortality. World Health Organization. Global Programme on Evidence for Health Policy Working Paper № 12. 2001; 19 P.
5. Kharchenko V. I., Kakorina E. P., Mishnev O. D., Naydenova N. G., Undricinov V. M., Virin M. M., Mikhaylova R. Y. «Comparative analysis of alcohol-related mortality within Russian population (problems of detection, interpretation, registration, quantitative evaluation)». Collected abstracts «Science and technology news», Medicine series. Alcoholic disease. 2004; №2; p.1-20.
6. Weissman D. S. Mortality statistics analysis system using «Medical certificates of death» data and authenticity of causes of death registration. Scientific online magazine «Social aspects of public health». 2013; № 2 (30). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/65/30/lang.ru/>.
7. Mikhaylova Y. V., Nechaeva O. B., Abramov A. Y. Epidemiologic state of mental and behavior disorders related to psychoactive substances use in the Russian Federation. Scientific online magazine «Social aspects of public health». 2012; №4(26). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/421/30/lang.ru/>.
8. Ivanec N. N. Contemporary problems in diagnostics, treatment and prophylaxis of drug addiction. Russian Healthcare. Collected papers «Social sphere in Russia» Special Issue 8. Moscow: Rodina-Pro. 2007; p. 477-486.
9. Shevchenko L. S., Yastrebov V. S. Social and economic aspects of mental health. Mental Health. 2006; № 3; p. 37-41.
10. Moscow government-run mid-term program (2012-2016) «Moscow healthcare development (Metropolitan healthcare)», passed by Government Decree of the City of Moscow №461-GR on October 4, 2011 (in editions of Moscow Government Regulations on February 2, 2012 №64-GR, on May 28, 2013 №331-GR). URL: <http://docs.pravo.ru/document/view/20221094/45919127/>.
11. Guidance on Psychiatry: in 2 volumes. Under editorship of Tiganov A. S. Moscow: Medicine, 1999; volume 2; p.252-253; p.426-428.

Сведения об авторах:

Ватолина Мария Александровна

младший научный сотрудник лаборатории анализа демографии и экономики здравоохранения ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия, врач-психиатр

Адрес для переписки:

117334, Москва, Петровверигский переулок, 10
Телефон: +7 (926) 342-5948
E-mail: maryvatolina@yandex.ru

Самородская Ирина Владимировна

руководитель лаборатории изучения прикладных вопросов демографии и экономики здравоохранения, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117334, Москва, Петровверигский переулок, 10
Телефон: +7 (985) 224-6050
E-mail: samor2000@yandex.ru

Клименко Татьяна Валентиновна

помощник министра Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

127994, Москва, Рахмановский пер, д. 3
Телефон: +7 (916) 671-4078
E-mail: klimenko17@mail.ru

Бойцов Сергей Анатольевич

директор ГНИЦ профилактической медицины, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117334, Москва, Петровверигский переулок, 10
Телефон: +7 (495) 623-8636
E-mail: prof.boytsov@gmail.com

About the authors:

Vatolina, Maria Aleksandrovna

Junior Researcher at the Laboratory of Demographics and Health Economics Analysis, Federal State Budget Organization «State Scientific Research Center for Preventive Medicine of Ministry of Healthcare of the Russian Federation», Moscow, Russia, Psychiatrist

Address for correspondence:

117334, Moscow, Petroverigsky per., 10
Telephone: +7 (926) 342-5948
E-mail: maryvatolina@yandex.ru

Samorodskaya, Irina Vladimirovna

Head of the Applied Demographic and Health Economics Studies Laboratory, Federal State Budget Organization «State Scientific Research Center for Preventive Medicine of Ministry of Healthcare of the Russian Federation», Moscow, Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Address for correspondence:

117334, Moscow, Petroverigsky per., 10
Telephone: +7 (985) 224-6050
E-mail: samor2000@yandex.ru

Klimenko, Tatiana Valentinovna

Assistant Secretary to the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Address for correspondence:

127994, Moscow, Rakhmanovsky per., 3
Telephone: +7 (916) 671-4078
E-mail: klimenko17@mail.ru

Boycov, Sergey Anatolyevich

Director of SRC for Preventive Medicine, Federal State Budget Organization «State Scientific Research Center for Preventive Medicine of Ministry of Healthcare of the Russian Federation», Moscow, Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Address for correspondence:

117334, Moscow, Petroverigsky per., 10
Telephone: +7 (495) 623-8636
E-mail: prof.boytsov@gmail.com

Страсти по инсулину

И. В. Опимах

Издательство «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия

Препараты, как известно, делятся на простейшие и жизненно важные. К таким жизненно важным относится инсулин. Известно, что люди, страдающие сахарным диабетом, могут жить долго, нормально работать при непременном условии: ежедневных инъекциях инсулина. Ничего иного наука до сих пор им предложить не может. Мы предлагаем вам экскурс в прошлое: история открытия инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулин, диабет, островки Лангерганса, сахар, поджелудочная железа, гликозурия, метод определения сахара в крови и моче, гипергликемическая кома, экстракт из поджелудочной железы.

Passion for Insulin

I. V. Opimakh

«Binom. Knowledge laboratory» Publishing House, Moscow, Russia

It is common knowledge that medications fall into two categories – basic and life-saving. Insulin is among the life-savers. It is well-known that people that have diabetes can live long and work well provided that they have their daily insulin injections. Science can not offer them anything else yet. We invite you on a journey through time – the story of insulin discovery.

KEY WORDS: insulin, diabetes, islet of Langerhans, sugar, pancreas, glucosuria, method of determination of sugar in blood and urine, hyperglycemic coma, pancreas extract.

История открытия инсулина – препарата, спасшего множество жизней и продолжающего свой бой с одной из самых страшных болезней человечества, сахарным диабетом, – полна драматизма, человеческих страстей, жажды познания, преданности науке, но и примеров честолюбия, неблагодарности и отчаянной конкуренции за славу, право быть названным первым.

Еще в древние времена было замечено, что некоторые люди не способны усваивать сладкую пищу, а в их моче много сахара. Считается, что впервые сахарный диабет описал египтянин Имхотеп в 2980 г. до н.э. Также сохранились древнегреческие тексты, датируемые 1500 г. до н.э. Несмотря на все старания эскулапов разных эпох и разных стран, до начала XX века больные сахарным диабетом умирали в детском или молодом возрасте от различных осложнений коварной болезни; практически никому не удавалось прожить более 5–7 лет после начала заболевания. Действенных лекарств не было, порой доктора пытались лечить своих пациентов голодом, но такой метод приносил им лишь страдания. Разгадать причины страшного заболевания не мог никто. Лишь в конце XIX века ученым удалось обнаружить, что диабет связан с поджелудочной железой. В 1869 г. 22-летний студент-медик Поль Лангерганс, изучая с помощью микроскопа строение поджелудочной железы,

обратил внимание на ранее неизвестные клетки – они образовывали группы, равномерно распределенные по всей железе, однако функцию этих клеток, названных потом островками Лангерганса, он не понял. Позже Эрнст Лако выдвинул гипотезу, что поджелудочная железа принимает участие в процессах пищеварения. В 1889 г. немецкий физиолог Оскар Минковски попытался доказать, что это не так. Он удалил железу у здоровой собаки и стал наблюдать, что получится. Через несколько дней после начала эксперимента помощник Минковски, Джозеф фон Меринг, следивший за состоянием лабораторных животных, с удивлением заметил, что на мочу подопытной собаки слетелось огромное количество мух. Оказалось, в ней повышенное количество сахара, то есть после удаления поджелудочной железы у собаки развились симптомы сахарного диабета. Прошло еще чуть больше 10 лет, и в 1901 г. француз Евгений Опи доказал, что сахарный диабет обусловлен нарушениями в структуре поджелудочной железы, а именно полным или частичным разрушением островков Лангерганса. Надо сказать, что и российские ученые пытались проникнуть в тайны диабета, и не без успеха. В 1900 г. Леонид Васильевич Соболев (1876–1919), работавший в лаборатории И. П. Павлова, обнаружил, что после перевязки протоков поджелудочной железы железистая ткань атро-

фируется, а островки Лангерганса - нет. Активность их клеток сохраняется, а потому диабет не возникает. Эти результаты позволили Соболеву сделать важный вывод: островки Лангерганса необходимы для регуляции углеводного обмена. Кроме того, Соболев предложил использовать железу новорожденных животных, у которых островки Лангерганса хорошо развиты, для выделения вещества, которое будет обладать противодиабетическим действием, и даже предложил методы его выделения.

В 1910 г. Эдвард Альберт Шарпей-Шефер предположил, что диабет вызван недостаточностью химического вещества, выделяемого островками Лангерганса. Он назвал это вещество инсулином, от латинского *insula*, остров. Многие ученые в течение последующего десятка лет попытались выделить это вещество, однако все попытки (по независящим от них обстоятельствам, например, из-за Первой мировой войны, или из-за неправильного проведения экспериментов) заканчивались неудачей.

И вот тут на сцене появляется канадец Фредерик Бантинг. Он родился в 1891 г. Окончив университет в Торонто, получил степень бакалавра медицины, а затем сражался на полях Первой мировой, во Франции. В 1918 г. Бантинг был ранен в Камбре, а в 1919 г. награжден Военным Крестом за героизм, проявленный в бою. Тогда же Бантинг вернулся в Торонто, изучал ортопедию, работал хирургом общей практики в детском госпитале и читал лекции в университете - подрабатывал. А вскоре молодой доктор заинтересовался сахарным диабетом. Его интерес подогрели трагические обстоятельства - двое его друзей умерли от этой страшной болезни. Герой войны теперь решил оставить след в науке. Бантинг разработал план экспериментов по исследованию функции поджелудочной железы и островков Лангерганса, сделал доклад об этом в университете, а потом договорился о встрече с главой кафедры физиологии профессором Джоном Маклеодом, считавшимся тогда большим специалистом по диабету. И вот 28-летний амбициозный Бантинг рассказал почтенному, уважаемому ученому о своих идеях: он собирается победить диабет, а план его таков - добиться атрофии поджелудочной железы собаки при помощи перевязки ее выводных протоков (каналов) на 6-8 недель, сохранив при этом островки Лангерганса неизменными (они умирали позже других клеток железы), получить чистый секрет клеток этих островков, ввести его собаке и ослабить гликозурию. Если все планируемое Бантингом получится, это будет означать триумф! Однако для проведения эксперимента требовались лаборатория, помощники и подопытные собаки, которых у Бантинга не было, и он попросил все это у Маклеода. Поначалу Маклеод, хорошо знавший о неудачах, постигших других исследователей поджелудочной, отказал молодому учено-

му. Однако Бантинг проявил настойчивость, и весной 1921 г. все-таки добился разрешения поработать в лаборатории. Ему дали два месяца - в это время Маклеод собирался в отпуск, на свою родину в Шотландию, и лаборатория оставалась свободной. Профессор дал ему нескольких животных и право выбрать одного лаборанта из студентов 5 курса, которые были свободны в это время. Таковых было двое - Чарлз Бест и Кларк Нобль. Возможно, они кинули жребий, кто из них будет работать с Бантингом. Так или иначе, его помощником стал 22-летний Чарлз Бест, кстати, хорошо владевший методами определения сахара в крови и моче. Эксперимент требовал денег, и Бантинг нашел выход - ради науки он распродал практически все свое имущество и таким образом получил необходимую сумму. И вот Маклеод уехал в Европу, а Бантинг и Бест приступили к опытам: они перевязали хирургическими нитями несколько собакам протоки поджелудочной железы, после чего стали дожидаться ее атрофии. 27 июля 1921 г. собаке с удаленной поджелудочной железой, находившейся в прекоме, ввели экстракт атрофированной поджелудочной железы. Через несколько часов у нее упал уровень сахара в крови и моче, исчез ацетон. Затем этот экстракт был введен животному во второй раз, и собака прожила еще 7 дней. Возможно, она жила бы и дольше, однако у исследователей закончился запас экстракта, так как получение инсулина из поджелудочных желез собак было чрезвычайно трудоемкой и длительной работой. Позже Бантинг и Бест стали получать экстракт из поджелудочной железы нерожденных телят, у которых еще не вырабатывались пищеварительные ферменты, но уже синтезировалось достаточное количество секрета. Количество вещества теперь хватало на то, чтобы поддерживать жизнь подопытной собаки уже до 70 дней. Маклеод, вернувшийся к тому времени в Торонто, заинтересовался работой Бантинга и Беста. Похоже, тут что-то есть, подумал профессор, и быстро поняв, что молодым ученым не хватает технических навыков, подключил к ним весь персонал лаборатории. В этих экспериментах было чрезвычайно важно тщательно фиксировать уровень сахара в крови каждой подопытной собаки до после инъекций. Маклеод настоял, чтобы последующие эксперименты контролировались точнее и по разным параметрам.

Бантинг, который изначально назвал полученный экстракт поджелудочной железы ислетином, по предложению Маклеода переименовал его в инсулин.

14 ноября 1921 г. Бантинг и Бест сделали сообщение о результатах своих исследований на заседании клуба «Физиологического журнала» университета Торонто. Через месяц последовал доклад в США, в Американском физиологическом обществе в Нью-Хейвене. Была опубликована и статья в уважаемом журнале, где авторы заявляли, что всегда добивались

улучшения состояния собак после введения им экстракта атрофированной поджелудочной железой. На самом деле все обстояло несколько иначе: из их записных книжек видно, что они весьма пристрасно выбирали результаты для публикации, стараясь не замечать неудач. Вот почему исследователи, пытавшиеся повторить их опыты, столкнулись с определенными трудностями.

Но к счастью, на этом этапе с ними стал работать блистательный биохимик Джеймс Коллип - его пригласил Маклеод, хорошо понимавший, куда следует идти дальше. Коллип очень быстро добился хороших результатов по очистке инсулина. Более того, по своей собственной инициативе он провел множество опытов с кроликами и обнаружил, что даже у здоровых животных экстракт понижал уровень сахара в крови. Затем он несколько изменил процесс экстрагирования, что тут же улучшило результаты. (В 1923 г. Джеймс Коллип предложил метод очистки экстракта, позволивший выделять активный экстракт из поджелудочных желез свиней и крупного рогатого скота; это помогло наладить промышленное получение инсулина).

Тут Бантинг и Бест поняли, что постепенно руководство всеми работами переходит к более опытному и знающему Коллипу. И тогда они решили сделать решительный шаг – без разрешения своих старших коллег Маклеода и Коллипа они решили провести первое испытание на человеке. Это случилось 11 января 1922 г. Итак, сначала ученые ввели по 10 условных единиц инсулина себе, а затем – 14-летнему Леонарду Томпсону, страдавшему от диабета. Результат оказался плачевным: эффект был незначителен, зато поскольку экстракт был недостаточно очищенным, у мальчика началась жуткая аллергия.

После столь неудачного эксперимента Бантинг и Бест поняли, что без Коллипа им не обойтись (правда, позже они с легкостью об этом забыли), а вскоре группа Бантинга и группа Коллипа подписали договор о совместной работе. Никто не хотел, чтобы его обошли на финишной прямой. В последующие дни Коллип упорно работал в лаборатории над улучшением экстракта, и 23 января Леонарду была сделана вторая инъекция инсулина. И она уже помогла - мальчик стал поправляться. Леонард Томпсон стал первым человеком, спасенным инсулином. В числе первых получила инсулин и 10-летняя Женева Штикельбергер. Ее история тоже весьма драматична.

Девочка заболела осенью 1921 г. Болезнь быстро прогрессировала, но мать Женевины не сдавалась и упорно следила за исследованиями диабета – она верила, что врачи когда-нибудь смогут спасти ее дочь... Летом 1922 г. она узнала об экспериментах торонтских ученых и почти ни на что не надеясь, позвонила Бантингу. Тот пригласил маму и дочь в Торонто, но по дороге девочка впала в гипергликемическую кому.

Машинист поезда вызвал «скорую помощь» на вокзал, Бантингу также сообщили о том, что девочке стало плохо. Он встретил свою маленькую пациентку на вокзале и там же сделал ей первую инъекцию препарата. Вскоре Женева пришла в сознание, а потом пошла на поправку (она прожила долгую жизнь – 72 года, работала - бухгалтером в нефтяной компании «Фармерз Юнион Ойл», и скончалась в 1983 г. Женевины получала инсулин в течение 61 года!).

А впереди у инсулина было еще множество других побед над смертью... Все они – и Маклеод, и Коллип, Бантинг и Бест - понимали, что сделали. Это был истинно звездный час в их жизни и, конечно же, огромное достижение всей медицинской науки. 3 мая 1923 г. Маклеод официально объявил миру об открытии инсулина, а год спустя Фредерику Бантингу и Джону Маклеоду была присуждена Нобелевская премия.

В своей нобелевской речи Маклеод изо всех сил расписывал вклад Бантинга и Беста, а также Коллипа, без которого не удалось бы получить качественный препарат. После церемонии награждения Бантинг объявил, то разделит свою часть премии с молодым коллегой Бестом, а Маклеод тогда решил не отставать от него и сказал, что отдаст половину своей суммы Коллипу.

Дабы подчеркнуть свою бескорыстность, вся четверка авторов открытия продала патент на инсулин университету Торонто за символическую цену - один доллар. Было ясно – мало открыть инсулин, нужно наладить его промышленное производство. В 1923 г. Бантинг познакомился с полковником Элаем Лилли, который основал фармацевтическую компанию *Lilly*. Компания сразу же взялась за разработку технологии массового производства инсулина. Университет Торонто предоставлял фармацевтическим компаниям лицензии на производство инсулина, и уже к 1923 г. этот гормон стал доступен больным сахарным диабетом. Производством лекарства, кроме *Lilly* (США), занялась и «*Novo Nordisk*» (Дания), они и сейчас являются лидерами в этой области (ученые и в последующие годы продолжали заниматься изучением инсулина). Его химический состав установил англичанин Фредерик Сенгер, получивший в 1958 г. за это Нобелевскую премию, а пространственное строение молекулы было определено методом рентгеновской дифракции в 1990-х гг. Дороти Кроуфт Ходжкин, тоже нобелевской лауреаткой.

Бантингу в 1923 г. университет Торонто присвоил степень доктора наук, он был избран профессором. Карьера Беста тоже складывалась удачно, правда в последующие годы ничего особенно значительного они оба не сделали...

Надо сказать, что и до присуждения премии в четверке наших героев отношения складывались не лучшим образом. Бантинга возмущало, что премию дали

не Бесту, а Маклеоду, но не потому, что он так уж любил Беста, а потому, что Маклеод был его формальным начальником и ему казалось, что к нему, Бантингу, в научном мире относятся как к ассистенту Маклеода так, как он сам к Бесту: уважают, но недостаточно. И тогда Бантинг решил сыграть на патриотизме. Именно он, Бантинг, прославил на весь мир Канаду, став первым канадцем - нобелевским лауреатом (Маклеод-то – шотландец!).

Могущественный сосед Канады, США, уже дал миру много нобелевских лауреатов, и Канада так гордилась, что, наконец, в ее университете сделано величайшее открытие. Национальная гордость – большое дело! А потом, Бантинг стал понемногу забывать в своих выступлениях роль Маклеода и Коллипа, при этом все время подчеркивая, что Бест был всего лишь студентом-лаборантом, который делал то, что ему велел он, великий канадец Бантинг. Постепенно в общественном сознании утверждалось, что инсулин открыл Бантинг, которому помогал Бест – способный студент 5 курса, и не более того. Маклеод вышел из этой игры – он вернулся в Шотландию и уже никак не угрожал Бантингу. Зато Коллип был канадцем, да и Бест, роль которого все время принижалась, оставался рядом. Понятное дело, он не был в восторге от складывающейся ситуации, и к концу 1930-х гг. бывшие друзья-коллеги уже просто ненавидели друг друга. В 1930 г. в Канаде был создан институт имени Бантинга, и Бест хотел, чтобы был и институт, названный и его именем. Понятное дело, Бантинг сделал все, чтобы этого не случилось. А когда в 1940 г. Бест предложил свою кандидатуру в качестве представителя Канады в осажденной немцами Великобритании, Бантинг сделал все, чтобы на этот пост назначили его. Незадолго до отъезда он во всеуслышание заявил: «Если после моей смерти завкафедрой станет этот сукин сын Бест, то не видать мне покоя в гробу».

А потом случилась страшная трагедия: самолет, на котором летел Бантинг, разбился, и все, кто был на борту, погибли. Бест же вскоре возглавил не только кафедру Бантинга, но и факультет. И хотя не все бывшие сотрудники Бантинга были от этого в восторге, ректор понимал, что имя Беста, несомненно, прибавит университету авторитета в научном сообществе.

Итак, к тому времени в живых уже не было ни Маклеода (он умер еще в 1935 г.), ни Бантинга, и у Беста, патологически жаждавшего признания, появилась реальная возможность переписать всю историю инсулина. Первые шаги были сделаны в 1946 г., когда отмечалось 25-летие великого открытия. Бест всюду говорит, что они с Бантингом были равноправными партнерами, при этом забывает упомянуть о роли Маклеода и Коллипа, зато подчеркивает, что именно он изготовил первый экстракт из поджелудочной железы, который дали больному. В этих речах гармо-

нично сочетались откровенная ложь и полуправда. В последнее время историки науки много сделали, дабы выяснить действительные обстоятельства открытия инсулина, и оказалось, что Бест в четверке его авторов - наименее значительный персонаж. Однако в результате мощной его пропагандистской деятельности, направленной на собственное прославление, к 1960-м годам все в мире были убеждены, что инсулин открыли Бантинг и Бест, причем роль Бантинга выглядела совсем неглавной. И даже сегодня в самых разных книгах об истории медицины, например, в английской энциклопедии «Британика» первым среди открывателей инсулина стоит он, замечательный, талантливый, незаслуженно обделенный Нобелевской премией Чарлз Бест!

В 1953 г. в университете Торонто все-таки появился институт имени Беста. Присутствовавший на торжественной церемонии открытия знаменитый английский физиолог Генри Дейл в своей речи подчеркнул ужасную несправедливость, случившуюся с его другом Бестом, в результате которой он не стал нобелевским лауреатом. Аудитория восторженно аплодировала и Дейлу, и своему кумиру, гордости канадского народа Чарлзу Бесту. Но там же присутствовал и Коллип, и происходившее возмутило его до предела. Обычно сдержанный, с большим достоинством человек, чуждый суете и бесконечно преданный науке, он уже больше не мог молчать и в кругу друзей и коллег не скрывал, что он думает о Бесте.

В 1954 г. Национальный совет по кинематографии Канады решил сделать фильм об открытии инсулина, этой славной странице в истории страны. Понятное дело, сценарист Лесли Макфарлейн обратился к Бесту. Ну, тот не смог отказать себе в удовольствии и с присущей ему «скромностью» принялся «вспоминать» о своей великой роли в великом открытии, полностью забыв о случайности своего попадания в команду Бантинга, придумывал диалоги, которых в принципе не могло быть, представлял себя как молодого, но абсолютно гениального ученого, благодаря которому мир победил страшную болезнь - сахарный диабет. Макфарлейн, выслушав и прочитав воспоминания Беста, что-то вдруг засомневался в их истинности и обратился к неопубликованным мемуарам Маклеода, переданным его вдовой, и записям Бантинга. Тогда Бесту пришлось отказаться от некоторых высказываний, но от много он отказываться не хотел, а главное, от своей ведущей роли в открытии инсулина! Стало ясно, что фильм может оскорбить ученое сообщество Канады, а главное, киношники решили не рушить хрупкую репутацию профессора Беста. Фильм снят не был, и все осталось статус-кво.

А в 1954 г. в «Журнале истории медицины и смежных наук» появилась статья американца Джозефа Прагга, который убедительно доказывал, что без Кол-

липа инсулина бы не было. Поднялся шум, испуганный Бест обратился к президенту университета Торонто, и все снова на время затихло. Репутация Беста опять выдержала удар. Самый его главный враг Коллип все-таки предпочел не ввязываться в это грязное дело – он был настоящим ученым, и важнее всего для него было его дело. Он умер в 1965 г., так и не опровергнув рассказы Беста. Долгие годы, наблюдая его жалкую борьбу за славу, Коллип говорил друзьям, что рано или поздно люди прочтут записи в их лабораторных журналах, и все станет на свои места. А Чарлз Бест до самой своей смерти (он умер в 1978 г.) занимался собственным прославлением и, наверное, уже сам не понимал, где правда, а где ложь...

Но вот ирония судьбы - в начале 1970-х гг. румынский физиолог Ион Павел рассказал всему миру, что его соотечественник Николае Константин Паулеску, работавший в 10-20-е годы XX века над выделением инсулина, значительно опередил торонтскую четверку, более того, опубликовал свои результаты до 1921 г. Правда, румынский ученый не проводил клинических испытаний полученного препарата, но выделил-то он инсулин, выходит, раньше канадцев! И уж заслуги Беста и Бантинга в успехе клинических испытаний их инсулина нет - тут все получилось благодаря Коллипу...

ЛИТЕРАТУРА

1. Bliss M. The Discovery of Insulin. University of Chicago Press, 1982.
2. Bilss M. Rewriting Medical History: Charles Best and the Banting and Best Mith. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, v. 48, 1993.

3. Waller J. Fabulous Scinec. Fact and Fiction in the History of Scientific Discovery. Oxford University Press, 2002.
4. Murrey I. Paulesco and the Insulation of Insulin. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, v. 26, 1971.

REFERENCE

1. Bliss M. The Discovery of Insulin. University of Chicago Press, 1982.
2. Bilss M. Rewriting Medical History: Charles Best and the Banting and Best Mith. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, v. 48, 1993.
3. Waller J. Fabulous Scinec. Fact and Fiction in the History of Scientific Discovery. Oxford University Press, 2002.
4. Murrey I. Paulesco and the Insulation of Insulin. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, v. 26, 1971.

Сведения об авторе:

Опимах Ирина Владимировна

ведущий редактор издательства «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (916) 588-7762

E-mail: opimach@yandex.ru

About the author:

Opimach, 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) 588-77-62

Email: opimach@yandex.ru

*Редакция журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор»
предлагает читателям и авторам
ознакомиться с этическими правилами,
которыми она руководствуется в своей работе.*

ЭТИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА ЖУРНАЛА

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Редакция журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор»:

- руководствуется в своей работе рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов по подготовке, редактированию и публикации рукописей¹;
- следует принципу редакционной свободы и последовательно проводит независимую политику по отбору и публикации материалов, исходя из их актуальности, оригинальности, ясности изложения и научной обоснованности, а не из коммерческого успеха журнала;
- постоянно совершенствует журнал, стремясь к наиболее полному удовлетворению потребностей читателей и авторов;
- принимает все доступные меры для обеспечения качества публикуемого материала, тесно сотрудничая с авторами и рецензентами;
- гарантирует возможность опубликования материалов, отражающих разные точки зрения, готова признавать ошибки и при необходимости публиковать исправления, уточнения, опровержения и извинения.

Авторство

Критериями авторства публикации являются:

- непосредственное значительное участие в выполнении исследования, результаты которого описаны в статье, то есть, в разработке концепции и дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации полученных данных;
- подготовка проекта статьи или критический анализ принципиальных аспектов ее содержания;
- согласование окончательной версии статьи для печати;

- наличие полного доступа ко всем данным исследования и согласие нести ответственность за целостность и точность проведенного анализа.

Авторство статей определяется теми, кто выполнял исследование и прислал рукопись для публикации. Порядок, в котором указываются авторы в статье, определяется их совместным решением. Представляемая в редакцию рукопись должна быть визирована всеми авторами, что означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Все участники, обозначенные как авторы, получают право на авторство. Авторы вправе при направлении статьи указать в сопроводительном письме вклад каждого в ее подготовку, и эта информация может быть опубликована.

При наличии нескольких авторов авторским коллективом выделяется один, ответственный за контакты с редакцией. Редакция осуществляет переписку по всем вопросам с ответственным автором, который в свою очередь принимает на себя обязательство согласовать все значимые вопросы с другими авторами.

Авторы вправе выразить признательность лицам, чья роль в подготовке публикации не отвечает критериям авторства, но была достаточно велика в выполнении исследования и/или его описании, заключаясь, например, в сборе и обработке данных, редактировании текста, осуществлении общего руководства исследовательским коллективом, решении организационных проблем и т.п. Такие лица, по решению авторов, могут быть перечислены в статье в особом разделе («Выражение признательности», «Благодарности» и т.п.). При этом они должны предоставить письменное разрешение на обнародование своих имен, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представляемых в статье данных и выводов.

Соблюдение прав пациентов и обеспечение конфиденциальности

В публикации результатов исследований с участием людей в качестве испытуемых должна быть приведена информация об одобрении исследования

¹ Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals. <http://www.icmje.org/recommendations/>.

комитетом по этике и о соответствии исследования Хельсинкской декларации и правилам надлежащей клинической практики. Редакция может запросить у авторов обоснование использованных подходов, а также доказательство того, что комитет по этике утвердил вызывающие сомнения аспекты исследования, а у пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В статьях запрещается размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента: упоминать фамилию и инициалы пациентов, адрес, регистрационный номер карты и др. Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента.

Достоверность представляемых результатов

Авторы несут ответственность за достоверность приводимых в статье результатов. Редакция предпринимает все доступные меры для оценки достоверности результатов и выводов рассматриваемой рукописи. Для этой цели она привлекает официальных рецензентов, а также, при необходимости, дополнительных экспертов, являющихся специалистами в отдельных областях медицины.

Редакция с целью обеспечения беспристрастной, независимой, объективной экспертизы рассматриваемых рукописей и во избежание возникновения конфликта интересов, проводит их рецензирование в строгом соответствии с принятыми в журнале правилами рецензирования. Рецензенты уведомляются о том, что рукописи статей являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензирование проводится конфиденциально. Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензий.

Решение о допуске статьи к публикации в журнале принимается на основании заключений рецензентов о возможности принятия рукописи к публикации в представленном виде, необходимости ее доработки или отклонении, и ответов авторов.

В случае несогласия с мнением рецензентов авторы имеют право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала. Неспособность или нежелание авторов учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения. В спорных случаях статья может направляться на дополнительную рецензию.

После принятия решения о допуске статьи к публикации редакция информирует об этом автора и указывает ожидаемые сроки публикации. В случае отклонения статьи от публикации редакция направляет автору развернутый мотивированный отказ.

При предоставлении рукописи в редакцию авторы обязаны в сопроводительном письме информировать редакцию, в каком учреждении была выполнена работа и в рамках, каких научных программ проводились исследования. В случае если после публикации статьи выяснится, что авторы представили фальсифицированный материал, редакция обязуется опубликовать информацию об этом в очередном номере. Основанием для этого являются представленные в редакцию результаты расследования, проведенные учреждением, в котором выполнялось исследование. Одновременно редакция обязана подвергнуть сомнению достоверность предыдущих работ авторов, опубликованных в журнале. Редакция может обратиться в учреждение, в котором работают авторы, за подтверждением достоверности ранее опубликованных ими работ. При отсутствии подтверждения редакция разместит в журнале объявление о том, что достоверность предыдущих работ не подтверждена.

Конфликт интересов

При подготовке конкретной рукописи конфликт интересов может возникать в том случае, если один из участников процесса публикации и рецензирования (автор, рецензент или редактор), имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение. Причинами конфликта интересов, возникающего в процессе публикации статей, могут быть финансовые и личные отношения, научное соперничество, интеллектуальные пристрастия, как непосредственно участников издательской деятельности (авторов, рецензентов, редакторов), так и их близких родственников.

Все участники процесса подготовки рукописи к изданию обязаны сообщать редакции о наличии потенциальных причин для возникновения конфликта интересов. Авторы при представлении рукописи в редакцию обязаны на титульном листе указать сведения о наличии или отсутствии конфликта интересов.

Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

Рецензенты обязаны сообщить редакции о возможности возникновения конфликта интересов при проведении рецензирования и причинах, которые

могут повлиять на их мнение о рукописи. Они имеют право отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это обоснованным.

Редакция может использовать информацию, представленную в сообщениях о наличии конфликта интересов и о финансовом интересе, со стороны авторов, рецензентов, членов редколлегии, для принятия решений об опубликовании статьи. Редакция имеет право опубликовать эту информацию, если считает ее важной для оценки статьи.

Публикация отрицательных результатов

Редакция готова публиковать результаты любого тщательно проведенного исследования, независимо от того, являются ли они отрицательными или положительными.

Корректировка рукописей

Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи с внесенными редакцией правками направляется авторам для одобрения в соответствии с принятыми правилами. С целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых статейных списках литературы редактор проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При обнаружении ошибок в опубликованных статьях редакция размещает информацию об исправлении ошибок.

Авторское право

В случае принятия статьи к печати авторы предоставляют право издателю размещать в журнале предварительную информацию о предстоящей публикации статьи; передавать права на распространение статьи третьим лицам; предоставлять открытый доступ к статьям, сведениям (данным) об авторах, адресу для корреспонденции (неограниченного круга лиц) на сайте журнала; передавать электронные копии статьи, данные об авторах, адрес для корреспонденции в международные информационные базы для предоставления к статье и информации открытого доступа неограниченного круга лиц.

За авторами сохраняется право: использовать опубликованные данные для своих дальнейших исследований, при подготовке диссертаций, монографий, руководств и др. научных изданий с обязательной ссылкой на публикацию в журнале; размещать электронную копию статьи, представленную редакцией, на личных сайтах, сайте организации, в которой выполнялась работа, сайтах профессиональных обществ и ассоциаций, в которых состоят авторы.

При этом авторы не имеют право передавать без согласия редакции право третьим лицам на использо-

вание статьи с целью распространения или для предоставления к ней открытого доступа неограниченного круга лиц.

О своем согласии на передачу авторского права авторы должны информировать в сопроводительном письме при отправке статьи в редакцию. Договор о передаче авторского права вступает в силу с момента принятия редакцией статьи к печати. В случае если статья не принята к публикации, настоящий договор не вступает в силу, о чем редакция извещает автора в течение 5 календарных дней после принятия решения.

Множественные публикации

Редакция не принимает к печати статьи, одновременно направленные для публикации в другие журналы. Авторы в сопроводительном письме должны гарантировать, что представляемая статья не была ранее опубликована, а также не представлена в другой журнал для рассмотрения и публикации. Эти правила не распространяются на статьи, не принятые к публикации другим журналом, а также на опубликованные работы, содержащие предварительные результаты исследования.

Редакция приветствует предоставление авторами сведений о ранее опубликованных ими работах по теме и материалам, включенным в представляемую статью. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, что поможет редакции решить, можно ли отнести представляемую статью к множественной (дублирующей) публикации. Под множественной (дублирующей) публикацией понимается публикация статьи, содержание которой во многом совпадает с содержанием работы, уже опубликованной в печатном или электронном издании.

В отдельных случаях редакция может принять решение о целесообразности повторной публикации. Основанием для принятия такого решения обычно является признание необходимости максимально широкого распространения среди медицинской общест-венности материалов, освещаемых в статье.

В случае если после публикации в журнале статьи будет установлено, что аналогичная статья напечатана в других изданиях, и авторы не информировали об этом редакцию, в ближайшем номере будет опубликовано сообщение о том, что данная публикация является повторной или дублирующей, с объяснением или подтверждением авторов или без них.

Повторные публикации осуществляются в строгом соответствии с международными законами об авторском праве, этическими нормами, политикой издательства, осуществившего первую публикацию, и при согласии авторов. Редакции, осуществляющей повторную публикацию, должна быть предоставлена копия первичной версии. На титульной странице повторной версии обязательно размещается сообще-

ние о том, что статья уже была полностью или частично опубликована и дается ссылка на первичную публикацию.

Переписка и публикация критических замечаний

Редакция журнала предоставляет читателям возможность направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, а также краткие сообщения и комментарии, не имеющие отношения к ранее опубликованным статьям, по почте или электронной почте в адрес редакции. Все полученные письма редакция принимает к рассмотрению.

Все полученные критические замечания к опубликованным статьям рассматриваются редакцией и редакционным советом. Авторы критических материалов должны при направлении материалов сообщить о наличии каких-либо конкурирующих интересов или конфликта интересов. В случае если критика опубликованной работы будет обоснованной, то журнал берет на себя обязанность разместить критические материалы на страницах журнала. Авторам критикуемой статьи редакция также предоставит возможность опубликовать свои ответы.

Поощряя развитие дискуссии по опубликованным статьям на страницах журнала, редакция берет на себя обязательство внимательно рассматривать присылаемые критические материалы, стремясь выявить все грубые, неточные и клеветнические утверждения, и не позволять появление личностных комментариев, влияющих на мнения или данные.

Коммерческие соображения

Плата за публикацию статей с авторов не взимается. Отсутствие финансовых обязательств перед авторами позволяет редакции проводить самостоятельную издательскую политику и отбирать работы, исходя из их актуальности и качества.

С целью снижения стоимости журнала и обеспечения его доступности широкому кругу специалистов редакция возмещает часть затрат на издание за счет размещения информационных материалов. В журнале публикуются только информационные проспекты на лекарственные препараты, медицинское оборудование, изделия медицинского назначения, разрешенные для применения в порядке, установленном законодательством.

Редакция берет на себя обязательство отказать в размещении информационных материалов при выявлении в ней ложной информации.

Жалобы и обращения

Авторы, читатели, рецензенты при выявлении нарушений этики в работе редакции имеют право обратиться в редакционный совет журнала.

Жалобы и обращения рассматриваются в течение 1 месяца. Результаты рассмотрения жалобы направляются заявителю в письменном виде.

Рассматриваются только обращения, в которых имеются претензии по нарушению авторами, рецензентами, редакцией журнала этических норм. Жалобы и обращения по поводу отклонения рукописей в связи с низким научным уровнем не рассматриваются, т.к. данный вопрос находится в исключительной компетенции редакции и редакционного совета журнала.

*Editorial staff of the journal «Medical Technologies. Assessment and Choice»
invites its readers to find out more about ethical rules
that we rely upon in our work.*

ETHICAL RULES OF THE JOURNAL

GENERAL PROVISIONS

Editorial staff of the journal «Medical Technologies. Assessment and Choice»:

- relies in its work upon Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals¹.
- follows the principle of editorial freedom and consistently abides to independent policy of selecting and publishing materials due to their actuality, novelty, clarity of their presentation and scientific validity, and not on the basis of commercial success of the journal;
- constantly improves the journal, aiming at fullest possible satisfaction of readers' and authors' needs;
- takes all available action to ensure the quality of materials published through close co-operation with authors and reviewers;
- ensures that materials reflecting different outlooks could be published is ready to admit mistakes and to publish corrections, refinements, denials and apologies where relevant.

Authorship

Authorship criteria are:

- major direct involvement in research fulfillment, results of which are given in the article, i.e. concept and research design development, data collection, analysis and interpretation;
- drafting of the article or critical analysis of the fundamental aspects of its content;
- approval of the final version of the article to be published;
- full access to all the research data and agreement to bear responsibility for sustainability and accuracy of the analysis performed.

Authorship of the article is determined by those who conducted research and sent the manuscript for

publishing. Order in which authors of the article are listed is determined by their coordinated decision. All the authors should authorize manuscript submitted to the editorial staff, which means that they bear responsibility for the content of publication. All the participants, named the authors, are entitled to the authorship. When sending the article authors have right to specify in the cover letter contribution of each author to the preparation of the article, and this information can be published.

When several authors are present, writing team appoints one of the authors to be a person of contact to the editorial staff. The editorial staff maintains correspondence on all the questions with the responsible author, who in his/her turn commits to approve all relevant issues with other authors.

Authors have right to extend their gratitude to the participants, whose role does not meet the criteria of authorship, but who contributed a lot to the research fulfillment or its description, e.g. data collection and processing, text editing, management of the researchers' team, solving organizational issues, etc. By the decision of the authors, these participants could be listed in a certain section of the article ("Acknowledgements", "Credits", etc.). At the same time, they should provide written authorization to their names disclosure, as the readers might assume that these people approved data and conclusions given in the article.

Observance of patients' rights and guarantee of confidentiality

When publishing research results with the involvement of people as research subjects, the author should provide approval of this research by the ethics committee as well as confirmation of compliance of the research with the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice. The editorial staff might request from the authors grounds for using certain approaches as well as proof that ethics committee approved questionable aspects of the research, and that patients that took part in the research signed voluntary informed consent.

¹ Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals. <http://www.icmje.org/recommendations/>.

It is prohibited to publish information that might disclose patient's identity: last name and the initials, patient's address, registry number of medical record, etc. Pictures provided for publication should not lead to patients' identity disclosure.

Validity of the provided results

Authors bear responsibility for the validity of the results provided in the article. The editorial staff take all possible measures to verify the results and conclusions validity in the manuscript. Thereto it engages official reviewers and when needed additional experts in certain areas of medicine.

In order to provide impartial, independent and objective expert assessment of the manuscripts under consideration and to avoid conflict of interest, editorial staff conducts review in strict adherence to adopted reviewing rules of the journal. Reviewers are informed that articles are subjects of private property of the authors and fall into the category of classified information. Reviewing is conducted in a confidential manner. Reviewers submit review to the editorial staff, in which they demonstrate actuality of the performed studies, completeness and validity of the data quoted, degree of novelty of results, their scientific and practical importance, economic and social values, as well as well-founded conclusions about the article in general, comments, recommendations for improvement, if needed. The author of the article under review is given the opportunity to see the review.

Decision to publish the article in the journal is made based upon conclusions of the reviewers and the responses from the authors stating whether it could be submitted as is or needs to be refined or is declined.

In cases when authors disagree with the reviewers' opinions, they are entitled to submit well-reasoned response to the editorial staff of the journal. Inability or unwillingness of the authors to take into account comments and recommendations of the reviewers are reasons to decline the article for further examination. In case of dispute, an article might be submitted for additional review.

When decision to publish the article is made, the editorial staff informs the author and announces estimated deadline of publishing. In cases when the article is declined, the editorial staff sends the author extensive rejection reasons.

When submitting manuscript to the editorial staff, authors should point out in the cover letter which institutions conducted the study and in the frames of which scientific programs it was undertaken. If after publishing the article it turns out that it contained false data, editorial staff is obliged to publish this information in the next issue of the journal. Reasons for this could be investigational findings provided by the institution where the study

took place sent to the editorial staff. At the same time, the editorial staff will be obliged to question validity of the previously published works of these authors. The editorial staff is entitled to refer to the institution where the authors are employed in order to check the validity of the previously published works of these authors. In the absence of confirmation, the editorial staff is entitled to publish information that the validity of the previous works is not confirmed.

Conflict of interest

In terms of manuscript preparation, conflict of interest may emerge in cases when one of the participants of the publication and reviewing process (author, reviewer or editor) has liabilities that might affect his or her judgment. Reasons for conflict of interest, emerging in the process of publication, might be financial and personal relationships, scientific rivalry, intellectual preferences of the direct participants of publishing activities (authors, reviewers, editors) as well as of their close relatives.

All the participants of the process of manuscript preparation for publishing should inform the editorial staff of all possible reasons for conflict of interest. When submitting the manuscript authors should indicate presence or absence of conflict of interest on the title page.

Authors are entitled to list those specialists to whom the manuscript should not be sent due to the possible, usually professional, conflict of interest. This information is strictly confidential and is taken into account by the editorial staff when organizing reviewing.

Reviewers are obliged to inform the editorial staff about the potential emergence of the conflict of interest when conducting the review and about the reasons for change in their opinion in regards to the manuscript. They have right to refuse reviewing a particular article, if they are confident their decision is well-grounded.

The editorial staff may use the information regarding conflict of interest or financial interest provided by authors, reviewers, members of the editorial board to justify decision on publication. The editorial staff is entitled to publish this information if considers it relevant for the article assessment.

Publication of negative results

The editorial staff is ready to publish the results of any accurately performed research regardless of whether the results are negative or positive.

Manuscripts' correction

The editorial staff is entitled to edit, reduce the length of published materials and adapt them to journal's headings. Ready to be printed article with corrections made by the editorial staff is sent to the authors for approval in line

with the existing rules. In order to reduce as much as possible the incompleteness and inaccuracy of information in the bibliography, which follow the article, editor in all cases checks all the links.

When finding mistakes in the published articles, editorial staff publishes information on their correction.

Copyright

When the article is accepted for publishing, authors empower editor to publish advance notification about the upcoming article; assign distribution rights to the third parties; provide unlimited access to articles, information (materials) about the authors, address for correspondence on the journal's web-site; provide international information databases with unlimited access to electronic copies of the article, authors' information and address for correspondence.

Authors reserve the right to: use published data for their further studies, preparation of theses, monographs, guidance and other scientific publications with obligatory reference to publication in the journal; post electronic copies of the article on their personal web-sites, web-sites of institutions where the research was carried out and of professional organizations and associations, which the authors belong to.

At the same time, authors are not entitled to pass over to the third parties the right to distribute or provide unlimited public access to the article.

When sending the article to the editorial staff, authors should state it in the cover letter their consent to assign their copyright. Copyright assignment agreement comes into effect at the moment when the editorial staff accepts the article for publishing. In case the article is not accepted for publishing, agreement herein does not come into effect, of which the editorial staff informs the author within 5 days after article submission.

Repeated (duplicate) publications

The editorial staff does not accept articles that were simultaneously sent to other journals. Authors in the cover letter should ensure that the article was not previously published, as well as was not sent to other journal for examination and publishing. These rules do not apply to the articles that were not accepted for publishing in other journals, as well as to published works containing preliminary results of the research.

The editorial staff welcomes when the authors provide information about their previously published works on the topic and about materials included in the submitted article. Copies of these materials should be attached to the submitted article in order to help the editorial staff to make a decision on whether this article falls into category of repeated (duplicate) publications. Such publications imply that contents of the article submitted has a

lot in common with the contents of the already published work in printed media or in electronic edition.

On a case-by-case basis, the editorial staff may decide upon publishing a duplicate article. Such decisions are usually motivated by the goal of covering with the materials contained in the article as many representatives of the medical community as possible.

If after publishing the article, it will be revealed that similar article had been published in other periodicals and the authors had not passed this information to the editorial staff, in the next issue of the journal a note stating that this is a repeated or duplicate publication will be published with or without the author's explanation or confirmation.

Duplicate publications are carried out in strict correspondence with international copyright law, ethical norms, policy of the publishing house who first published the article and with authors' consent. Publishers who made duplicate publication should be provided with the copy of the original version. On the front page of the duplicate version there should be a statement that the article was fully or partly published and there should be a link to the original publication.

Correspondence and publication of critical feedback

The editorial staff of the journal offers its readers the opportunity to send via postal service or e-mail their comments, questions and critical feedback to the published articles, as well as short messages and comments that do not refer to any previously published articles. All letters received by the editorial staff are accepted for consideration.

All received critical feedback is under consideration of the editorial staff and editorial board. Authors of the critical materials should provide information on adverse interests or conflict of interest. If the criticism of the published work is well-grounded, the journal takes the responsibility to publish critical feedback. Authors of the criticized articles are provided with the opportunity to publish their response.

Encouraging discussion on the articles published in the journal, the editorial staff takes responsibility to carefully review all critical materials in order to uncover coarse, inaccurate and slanderous statements and not to let any personal comments that affect judgment or facts.

Business reasons

Publications are free of charge. Absence of financial liabilities between the authors and the editorial staff allows the latter to pursue independent publishing policy and select those articles which are considered up-to-date and of high quality.

In order to cut costs of the journal and to ensure its availability to a wide range of specialists, the editorial

staff offsets the costs by placing some informational materials. Informational leaflets are strictly limited to pharmaceuticals, medical equipment, healthcare products that are registered and approved for circulation by law.

The editorial staff makes commitment to refuse publishing informational materials in which false information is revealed.

Complaints and appeals

In case of disclosure of violations in work ethics of the editorial staff, authors, readers and reviewers are

entitled to file a request to the editorial board of the journal.

Complaints and appeals are considered within 1 month. Responses to the complaints are being sent to the claimant in writing. .

Only complaints that have claims that authors, reviewers or the editorial staff of the journal violated ethical norms are regarded. Complaints and appeals calling to decline of the article due to its low scientific level are not taken into account, as this issue is under exclusive competence of the editorial staff and the editorial board of the journal.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция научно-практического журнала
«МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»
просит авторов оформлять статьи
в строгом соответствии с данными правилами

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Статья должна быть представлена в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и **обязательно** в электронной версии на носителе типа CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash или по e-mail, в последнем случае статья должна быть продублирована письмом. Представляемая в редакцию распечатка статьи, включая иллюстративный материал, должна быть полностью идентичной электронному варианту. Носители автору не возвращаются.

2. Оригинальные статьи должны быть построены по традиционному для **мировой научной периодики** плану: структурированы по разделам – материалы и методы, результаты и обсуждение, завершаться конкретными выводами, в которых в лаконичной форме (по пунктам) излагаются результаты работы и предложения авторов, вытекающие из изложенного материала.

3. **Титульная страница** должна содержать: название статьи; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием организации, должности, ученой степени и звания; **контактную информацию для публикации** в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); **аннотацию** объемом до **150** слов; **ключевые слова** на русском языке. Данные, которые необходимо **продублировать** на английском языке: фамилия, имя, отчество автора (ов), название статьи, аннотация, ключевые слова.

Дополнительно следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

4. Текст статьи набирается в редакторе WinWord (версия 6.0/7.0 и выше) с расширением doc 12 кеглем через 1,5 интервала, желателен шрифтом Times New Roman Cyr, поля 2,0, без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и реферат – в пределах **28 000** знаков (12 страниц формата A4). Все страницы должны быть пронумерованы.

5. Текст статьи, все приведенные **цитаты** должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам, иметь ссылки на них с указанием на страницу и год издания, так как редакция не высылает корректуру.

6. Следует использовать только общепринятые **сокращения** (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

7. **Таблицы** должны иметь название, быть компактными, наглядными, иметь ссылки в тексте, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Все числа в таблицах должны соответствовать числам в тексте. Повторение одних и тех же данных в таблицах и рисунках **не допускается!**

8. При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

9. **Единицы измерения** физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

10. Если в статье упоминаются **лекарственные препараты (ЛП) или изделия медицинского назначения (ИМН)**, не имеющие действующей регистрации в Российской Федерации, должно быть указание на отсутствие регистрации или ссылка на разрешение проведения клинического исследования лекарственного препарата или ИМН для медицинского применения. Должны использоваться только международные наименования (МНН) ЛП. Исключением являются: комбинированные, многокомпонентные ЛП, препараты на основе лекарственных растений или продуктов животного происхождения. Допускается однократное упоминание торгового наименования препарата в статьях, посвященных клинико-экономическим исследованиям, с целью обоснования цены, заложенной в расчеты.

11. Файлы **рисунков, графиков, фотографий** с подрисовочными подписями должны быть представлены отдельно от статьи. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы EPS или TIFF с разрешением 300 dpi для фотографий и 600 dpi для графиков, схем, диаграмм при ширине не менее 8 см.

12. **Библиография** должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Не рекомендуется указывать более **30** источников.

Пример оформления списка литературы:

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертонии. Клинический геронтологический журнал. 1995; № 6: 56–59.
2. Петров А. А. Актуальная пульмонология. М.: Ньюдиамед, 2007; 241–246.
3. Петропавловская О. Ю. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.
4. Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin Biol Ther 2010; 10 (4): 489–494.
5. Vincent M. D., Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol. 2009; 10 (3): 299–303.

Статьи следует направлять по адресу:

Редакция журнала «МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»

Адрес для корреспонденции: Россия, 117335, г. Москва, а/я 90

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: journal@hta-rus.ru

В ссылках на электронные ресурсы следует указывать полный веб-адрес:

1. Вардосанидзе С. Л., Шикина И. Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи – основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях. Пробл. стандарт. здравоохран. 2006; № 6: 3–18. URL: <http://www.zdrav.net/doc/pr/2006/prc06/pdf>.

13. Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

14. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

15. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

16. Публикация статей в журнале бесплатная.

17. Авторы представляют информацию о наличии у них конфликта интересов (личных интересов, которые могут препятствовать объективному изложению материалов). Декларация конфликта интересов авторов публикуется после статьи. Желательно предоставление для публикации информации об источниках финансирования работ, описанных в статье.

18. Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, **не допускается!**

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие автора (ов) с опубликованными правилами.

INFORMATION FOR THE AUTHORS

*Editorial body of the research and practice magazine
«MEDICAL TECHNOLOGIES. ASSESSMENT AND CHOICE»
kindly asks the authors to submit articles
in strict adherence to the following rules*

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES

1. An article should be submitted to the editorial staff in printed form, signed by the authors and **in all cases** electronic version of the article should be also submitted on a data storage device, such as CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash or by e-mail, in this latter case, besides the article a letter should also be sent. Printed form of the article submitted to the editorial body with all the illustrations included, should be absolutely identical to the electronic version. Data storage devices will not be returned to the author.

2. Articles should be formed up according to the traditional **world scientific periodicals** plan: section structuring – materials and methods, results and discussions, each should end with precise conclusion, where the results of the author's research work and their suggestions follow in brief (point by point).

3. **Title page** should include: article title; last, first and patronymic names (no abbreviations) of each author, specifying organization, job title, academic credentials and rank; **contact info for release** to the readers (postal address, contact phone, e-mail); **abstract** no more than **150** words in total; **key words** in Russian. Data that should also be sent in English: last, first and patronymic names of the author(s), article title, abstract, key words.

Additionally you should include last, first and patronymic names of the author who is in charge of contacting the editorial body, his or her contact phone and e-mail address.

4. The article should be edited in WinWord (version 6.0/7.0 or higher), file extension .doc, font size 12, interval 1.5, font Times New Roman Cyr is most preferable, margins 2.0, no hyphenation. Recommended article size, including tables, bibliography and abstract – no more than **28000** characters (12 A4 pages). All pages should be indexed.

5. The article, all the **citations** given, should be thoroughly checked by the author in the original source of data, they should have links to the latter, including page

number and year published, as the editorial body does not provide proofreading.

6. Only generally accepted **abbreviations** should be used. Do not use abbreviations in the article title. A term that you abbreviate further on, should be given in full when first used (you should not expand standard measurement units and symbols).

7. **Tables** should be titled, should be compact, illustrative, column headings should correspond to the content, have links in the text. All numbers given in the tables should correspond to the numbers in the text. Repetition of the same data in the tables and illustrations **is not allowed!**

8. When the results of the statistic analysis are reported, it is necessary to include software package and its version, name statistic methods used, specify descriptive statistics and significance value when checking statistical hypotheses. For the core research results it is recommended to take into account confidence intervals.

9. **Measurement units** of physical quantities – hematological, biochemical and other measurement indexes used in the medicine should be provided in metric system units (International System of Units – SI system). To name different chemical compounds one should use terminology of the International Union for Pure and Applied Chemistry. Mathematical and chemical formulas should be given very accurately – with alphabetical letters (lowercase, uppercase, greek, latin), exponents, superior and inferior letters – on the margins.

10. If in the article you use **pharmaceuticals** or **medical products** that are not registered in the Russian Federation, you should point out absence of registration or give link to approved clinical study of the pharmaceutical or medical product for medical use. Only international non-proprietary names of the pharmaceuticals should be used. Combination polycomponent pharmaceuticals, pharmaceuticals based on medicinal herbs or on products of animal origin are exempted from this rule. One-time

reference to the pharmaceutical brand name is accepted in the articles dedicated to clinical and economic studies in order to substantiate the price included in calculation.

11. Files with **images, charts and pictures** with image-related text should be submitted separately from the article. Acceptable formats for magazine setting are TIFF, EPS, CDR or JPEG with aspect ratio of no less than 8 with 300 dpi resolution when the size is no less than 6x9 cm. If the images are prepared in CorelDraw, fonts should be changed to curly. CorelDraw 9.0 is considered to be a unified version with curly fonts.

12. **Bibliography** should be given at the end of the article and should be drawn up in the accordance with Russian National Standard R 7.0.5-2008, in the text itself only the number of the link in the square brackets should be given. Links are being numbered only in the order of citation. The author is responsible for the accuracy of the bibliography. It is recommended to give no more than **30** references.

Example of the bibliography arrangement:

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертонии. Клини. Геронтол. 1995; № 6: 56 – 59;
2. Петров А. А. Актуальная пульмонология. М.: Ньюдиамед, 2007; 241 - 246;
3. Петропавловская О. Ю. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1999.
4. Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin Biol Ther 2010; 10(4):489-494.
5. Vincent M. D, Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol 2009;10(3):299-303

In the links to the online sources full web-site path should be given:

1. Vardosanidze S. L., Shikina I. B. Quality Management and Medical Care Standardization – basis of patients protection in medical and preventive treatment facilities. Healthcare standard. problem. 2006; № 6: 3—18. URL: <http://www.zdrav.net/doc/pr/2006/prc06/pdf>.

13. All the incoming articles undergo multi-level review, reviewers' comments are sent to the author anonymously. After receiving all the reviews and author's comments, editorial board makes decision on whether to publish the article or not.

14. Editorial body reserves the right to reject the article without giving any reason. Rejected articles are not returned to the authors. Order of publication is set up according to the editorial plan of the magazine.

15. Editorial body reserves the right to cut and edit the article, regardless of its length, including editing titles, terms and definitions. Minor corrections of stylistic, nomenclative or of formalistic character are made without author's approval. If the article is revised in the pipeline, the date of article submission is considered the date when the final version was received.

16. Article publication in the magazine is free-of-charge.

17. Authors should declare conflict of interests (having personal interest). Conflict of interest declaration is published after the article. It is preferable to provide source of funding of the operations described in the article.

18. **It is not allowed** to submit those articles that were already sent to other editorial bodies or were already printed somewhere.

Articles should be sent to:

Editorial body of the magazine «MEDICAL TECHNOLOGIES. ASSESSMENT AND CHOICE»

Address for correspondence: Russia 117335, Moscow, p/o 90

Telephone/Fax +7 (495) 921 10 89 (8 926 770 10 06)

E-mail: journal@hta-rus.ru

http://www.hta-rus.ru

Note. Article submission to publication in the magazine implies that the author agrees to the published rules.

Уважаемые коллеги и друзья!

Мы открыты к сотрудничеству и диалогу!

Оценка медицинских технологий с начала 2000-х годов признана важным инструментом формирования политики здравоохранения во всех развитых странах мира. Она включает комплексные исследования медицинской, социальной и экономической эффективности методов сохранения и восстановления здоровья (диагностики, лечения, профилактики, реабилитации), нацеленные на определение приоритетных направлений развития медицинской науки и практики. Проблемы оценки медицинских технологий систематически освещаются в ведущих медицинских журналах, есть и специализированные издания, посвященные этим вопросам (на международном уровне это International Journal of Technology Assessment in Health Care издательства Cambridge Journals). В России единственным подобным изданием является наш журнал.

В отличие от многих медицинских журналов нам удастся удержать независимость в представлении научно-медицинской информации и избежать различных рекламных материалов. По сути дела, журнал является профессионально-ориентированным информационным ресурсом, интегрирующим знания и опыт ученых и практиков в области медицинских технологий, и способствует повышению медико-социальной и экономической эффективности функционирования системы здравоохранения, улучшению качества жизни граждан России.

Тематическая направленность публикаций журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор» позволяет ведущим специалистам, принимающим решения и формирующим политику в системе здравоохранения на национальном и региональном уровне, а также врачам и медицинским работникам обмениваться и поделиться мнением в области менеджмента и экономики в здравоохранении, предложить алгоритмы принятия управленческих решений, изучить опыт организации и проведения оценки клинической и экономической эффективности медицинских технологий, выработать методологические подходы к планированию, организации медицинской помощи на территории России.

Проявите активность. Ждем статьи, интересные материалы на актуальные темы.

Подписка на журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» доступна с любого номера.

Вы можете оформить подписку в любом Почтовом отделении России по почтовым каталогам:

- «*Роспечать*» (Российские и зарубежные газеты и журналы) – индекс 79758;
 - «*Пресса России*» – индекс 45160;
 - «*Почта России*» – индекс 79758.
- В Агентствах альтернативной подписки:
- «*Урал-Пресс*» – индексы: 45160, 79758, 11361;
 - «*Информнаука*» – индекс 45160;
 - «*МК-Периодика*» – индекс 45196;
 - «*Интер-Почта*» – индекса 19209.
- Для физических и юридических лиц *ближнего зарубежья* можно оформить подписку по почтовым каталогам *Беларуси, Казахстана и Украины*.

*Надеемся, что Вы будете получать нужную Вам информацию
на страницах нашего ЖУРНАЛА!
Всего Вам доброго и до встречи!*