

Медицинские технологии

оценка и выбор

№ 1 | 2010

Экспертное мнение
должно быть
востребовано!

Учредители:

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Российский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию» (ГОУ ВПО РГМУ Росздрава)

Фонд развития социальной политики
и здравоохранения «Гелиос»

При поддержке Комитета по социальной политике
и здравоохранению Совета Федерации
Законодательного Собрания Российской Федерации

Редакция:

В. В. Омеляновский | главный редактор

М. В. Авксентьева | зам. гл. редактора

Е. Г. Медынская | заведующая редакцией

А. В. Несветова | PR-менеджер

Адрес редакции:

Россия, 127473, г. Москва,
ул. Краснопролетарская, дом 16, стр. 1.
Тел.: + 7 (495) 232-4954.
E-mail: fondhelios@yandex.ru

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, г. Москва
Дмитровское шоссе, дом 58
Тел.: + 7 (495) 482-5544
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 — 3000 экз.

Редакционная коллегия

Председатель Редакционной коллегии

Н. Н. Володин

ректор Российского государственного
медицинского университета им. Н. И. Пирогова
(ГОУ ВПО РГМУ Росздрава),
президент Российской ассоциации специалистов
перинатальной медицины, д-р мед. наук,
профессор, академик РАМН,
заслуженный врач РФ

Члены Редакционной коллегии:

Н. В. Антонова (г. Москва)

Г. П. Арутюнов (г. Москва)

В. В. Власов (г. Москва)

А. Б. Гехт (г. Москва)

З. М. Голант (г. Санкт-Петербург)

В. А. Дмитриев (г. Москва)

М. М. Иванов (г. Брянск)

А. С. Колбин (г. Санкт-Петербург)

М. В. Леонова (г. Москва)

Е. А. Максимкина (г. Москва)

А. П. Мешковский (г. Москва)

Л. С. Намазова-Баранова (г. Москва)

О. Ю. Реброва (г. Москва)

В. Ю. Семенов (Московская область)

И. Е. Чазова (г. Москва)

Н. Л. Шимановский (г. Москва)

В. Г. Шипков (г. Москва)

ОТ РЕДАКЦИИ

Вступительное слово 3

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 4

ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ. ЭКСПЕРТИЗА

Доказательная медицина

Горайнов С. В., Зорин Н. А. Доказательств преимуществ одного из пегинтерферонов при лечении хронического вирусного гепатита С не существует 10

Клинико-экономический анализ

Сура М. В., Авксентьева М. В., Гостищев Р. В. Анализ клинико-экономической целесообразности флуконазола (Дифлюкан) у женщин с вагинальным кандидозом с применением методики «готовности платить» 18

Методология

Реброва О. Ю. Роль и место статистического анализа в современных медицинских исследованиях 24

ПОЛИТИКА И УПРАВЛЕНИЕ
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ**Менеджмент и экономика здравоохранения**

Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Солдато-ва И. Г., Сура М. В., Зорин Н. А., Крысанов И. С. Клиническая и экономическая экспертиза при формировании перечней лекарственных средств 28

Рыбальченко И. Е. Резервы развития высокотехнологичной медицинской помощи в ведомственном и негосударственном здравоохранении 32

Модернизация здравоохранения

Голант З. М., Колбин А. С. Основные параметры концепции создания фармацевтического кластера в Санкт-Петербурге. Задачи и пути решения 37

Лекарственное обеспечение

Колбин А. С., Бурбелло А. Т., Загородникова К. А., Бабак С. В., Иванова А. А. Мониторинг безопасности лекарственных средств — инструмент принятия решений в области обращения лекарственных средств. Опыт работы Регионального центра фармаконадзора 46

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Авксентьева М. В., Омельяновский В. В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. 52

МАСТЕР-КЛАСС

Бородин Д. Ю. Мастерская стратегического планирования: методология и результат. 59

ДИСПУТ-КЛУБ

Зорин Н. А. «Если вы все понимаете, значит, вам не обо всем говорят...» 64

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Авксентьева М. В. Причудливая судьба анальгина 68

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 73

EDITORS

Opening remarks 3

NEWS DIGEST 4

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION

Evidence-Based Medicine

Goryajnov S. V., Zorin N. A. There is no evidence of superiority of any pegylated interferon in the treatment of chronic viral Hepatitis C. 10

Clinical and Economic Analysis

Sura M. V., Avxentyeva M. V., Gostishchev R. V. Analysis of clinical and economic feasibility of fluconazole (Diflucan) in women with vaginal candidiasis using «willingness to pay» method. 18

Methodology

Rebrova O. Yu. The role and place of statistical analysis in modern medical research 24

POLITICS AND GOVERNANCE
IN HEALTHCARE**Management and Health Economics**

Omel'yanovskii V. V., Avxentyeva M. V., Sura M. V., Soldatova I. G., Zorin N. A., Krysanov I. S. Clinical and economical expertise in drug lists formation. 28

Rybalchenko I. Ye. Reserves of high-tech medical care development in the departmental and non-governmental health care ... 32

Upgrading Health

Golant Z. M., Kolbin A. S. Basic concept of a pharmaceutical cluster in St. Petersburg. Challenges and solutions 37

Drug Provision

Kolbin A. S., Burbello A. T., Zagorodnikova K. A., Babak S. V., Ivanova A. A. Safety monitoring of pharmaceuticals as a decision-making tool in drug circulation. Experience of a Regional center for pharmacovigilance. 46

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Avxentyeva M. V., Omelyanovsky V. V. Health technology assessment: international experience 52

MASTER CLASS

Borodin D. Yu. Strategic planning workshop: methodology and result 59

DEBATE CLUB

Zorin N. A. «If you understand everything — this means they keep it for themselves...» 64

BACKGROUND

Avxentyeva M. V. The odd history of Analgin 68

TO AUTHORS 73

Уважаемые коллеги и друзья!

Мы начинаем новый и сложный проект по продвижению и внедрению концепции «Оценка медицинских технологий».

Наш медицинский мир перегружен колоссальным объемом сведений по лекарствам, новым методам лечения и диагностики, всяческим советам и рекомендациям, и не утонуть в этом информационном океане с каждым годом становится все труднее **как практикующим врачам, так и исследователям, руководителям лечебных учреждений и другим экспертам**. Перед всем медицинским сообществом встает задача научиться эффективно пользоваться информационными ресурсами и грамотно применять их в своей ежедневной практике.

Система «Оценка медицинских технологий» уже нашла широкое применение за рубежом, и ее победное шествие неизбежно дойдет и до нас. Уже более 60 стран создают агентства и научные центры по оценке медицинских технологий для оптимизации и рационального перераспределения государственных средств, а также для повышения прозрачности принятия управленческих решений. Чтобы достичь взаимопонимания среди экспертов, представителей правительственных органов и бизнес-сообществ, необходимо сформировать определенные «правила игры». В них, с одной стороны, должны быть определены параметры **предоставления** информации по новым медицинским технологиям, а с другой — прописаны понятные и прозрачные **критерии** их оценки. **Как сделать так, чтобы государство принимало доводы врачебного и экспертного сообщества — наш журнал об этом.**

Сегодня в России много говорят о социальной значимости и стоимости заболеваний, о методах доказательной медицины и фармакоэкономики, об изучении реальной практики ведения пациентов и фармакоэпидемиологии — все это может и должно рассматриваться как инструменты формирования объективных решений по оценке новых медицинских технологий. Какие инструменты, когда и как их надо применять — именно об этом мы и хотим говорить с вами на страницах нашего журнала.

Системные подходы в организации исследований по оценке медицинских технологий, обзоры по новым технологиям и их месте в системе государственного и страхового здравоохранения, опыт зарубежных стран и передовых российских регионов, подготовка — вот тот не полный **перечень тем**, которые мы будем обсуждать.

Журнал адресован работникам органов управления здравоохранением, представителям законодательной власти в области охраны здоровья населения, руководителям и специалистам лечебных и фармацевтических учреждений, производителям медицинской и фармацевтической продукции, ученым-исследователям, а также студентам и сотрудникам вузов, страховых и инвестиционных компаний.

Надеемся завоевать ваше внимание и интерес — спорьте или соглашайтесь с нами, читайте и пишите.

До новых встреч и успехов всем нам!

Дайджест новостей

Предлагаем вашему вниманию обзор источников информации в области клинических исследований, новых методик диагностики и эффективной терапии в различных областях медицинской практики, таких как кардиология, нефрология, эндокринология, ревматология, онкология, пульмонология, а также новости в сфере политики и управления системы здравоохранения.

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

») Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования **Великобритании (NICE)** выпустил первые 3 стандарта качества медицинской помощи — по лечению инсультов, деменции и профилактике венозных тромбозов. Составленные на основе лучших из имеющихся на сегодняшний день доказательств, данные стандарты должны являться основой для обеспечения качественной и экономически обоснованной помощи. Каждый стандарт качества содержит рекомендации по ведению больных с расшифровкой основных положений, индикаторы качества (показатели, позволяющие судить о выполнении рекомендаций) и краткое описание того, что следует делать медицинским работникам, организаторам здравоохранения и пациентам для внедрения стандарта. В дальнейшем планируется опубликовать стандарты качества ещё для 150 клинических областей.

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

») Выполнение рекомендаций NICE может сэкономить Национальной службе здравоохранения **Великобритании** существенные средства. Выделено 19 направлений, в которых изменение существующей практики в соответствии с рекомендациями института будет являться экономически выгодным. Среди них есть рекомендации как по исключению применения отдельных методов лечения, так и по внедрению более эффективных и экономически целесообразных подходов, например:

- снижение частоты аденоидэктомий и антибиотикотерапии у детей с экссудативным средним отитом (ожидаемая экономия 776 англ. фунтов на каждые 100 тыс. населения);
- снижение частоты применения антибиотиков при лечении инфекций верхних дыхательных путей в общей практике (экономия 7299 англ. фунтов на каждые 100 тыс. населения);
- внедрение профилактики ТЭЛА (экономия 8 904 англ. фунтов на каждые 100 тыс. населения за счет снижения частоты ТЭЛА и венозного тромбоза);
- использование стентов с лекарственным покрытием, только если их цена превышает цену обычного стента не более чем на 300 англ. фунтов (эконо-

мия 10 294 англ. фунтов на каждые 100 тыс. населения);

- ограничение применения донепезила, ривастигмина и галантамина (только больным с заболеванием средней степени тяжести) и исключение использования мемантина при болезни Альцгеймера (экономия 26 095 англ. фунтов на каждые 100 тыс. населения);
- достижение адекватного контроля артериальной гипертензии (экономия 446 227 англ. фунтов на каждые 100 тыс. населения за счет снижения частоты инфарктов и инсультов).

Источник: <http://www.nice.org.uk/usingguidance/benefitsofimplementation/costsavingsguidance.jsp>

») **Канадское** агентство по лекарственным препаратам и технологиям в здравоохранении (**CADTH**) приняло решение о том, что в процессе **рассмотрения лекарственных препаратов** будет принимать участие специально созданная группа пациентов, представляющая собственный взгляд на конкретное лекарственное средство. Полученная непосредственно от них информация будет использоваться на многих этапах принятия решений как клинических, так и экономических. Примечательно, что решение о создании подобной группы

Список сокращений:

АД — артериальное давление;
 АРА — антагонист рецепторов к ангиотензину;
 АТ-II — ангиотензин-II;
 БА — бронхиальная астма;
 ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
 иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента;
 ИБС — ишемическая болезнь сердца;
 ЛПНП — липопротеины низкой плотности;
 МПК — минеральная плотность кости;
 НТГ — нарушение толерантности к глюкозе;
 ОИМ — острый инфаркт миокарда;
 ОКС — острый коронарный синдром;

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения;
 ОПН — острая почечная недостаточность;
 ОФВ1 — объём форсированного выдоха за 1 секунду;
 ПСА — простатспецифический антиген;
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система;
 РКИ — рандомизированное контролируемое испытание;
 СД — сахарный диабет;
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения;
 ТТГ — тиреотропный гормон;
 ХБП — хроническая болезнь почек;
 ДEXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

было принято после консультаций с другими международными агентствами по экспертизе лекарственных средств, и, возможно, в будущем следует ожидать подобных изменений и в других странах.

Источник: CADTH
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/cdr/cdr-update/cdr-update-issue-69#TOC0>)

» Агентство по исследованиям и оценке качества в здравоохранении **США (AHRQ)** опубликовало **практические рекомендации по эвакуационным мероприятиям** в медицинском учреждении. Даны отдельные указания по организации эвакуации при угрозе чрезвычайной ситуации (природные и техногенные катастрофы, а также террористические атаки) и в случае, если чрезвычайная ситуация уже наступила. Подробно приведена информация о методике обследования ЛПУ перед принятием решения о возобновлении его работы, включающая оценку 11 различных частей инфраструктуры учреждения. Данные рекомендации были разработаны после ряда серьёзных катастроф, таких как авария на АЭС Three Mile Island в 1979 г., землетрясения в Калифорнии в 1994 г. и ураганы Рита и Катрина в 2005 г.

Источник: AHRQ
(<http://www.ahrq.gov/news/press/pr2010/hospguidespr.htm>)

» Продолжаются поиски способов решения актуальной проблемы **курения**. Центр по оценке медицинских технологий при Национальном управлении здравоохранением **Дании (DASENTA)** провёл исследование, в котором приняли участие врачи общей практики. Врачи были разделены на три группы, где они либо однократно проводили беседу с пациентом о вреде курения, либо дополнительно к беседе приглашали всех заинтересованных принять участие в специальной Интернет-программе по борьбе с курением, либо проводили регулярные беседы о вреде курения с пациентами во время их повторных визитов. К сожалению, было показано, что ни один из подобных видов деятельности не оказывает значительного влияния на уменьшение количества курящих. На основании этого было принято решение, что данные методики борьбы с курением не могут считаться эффективными и экономически приемлемыми,

и нет необходимости менять стандарты деятельности врачей общей практики.

Источник: INAHТА
(<http://www.inahta.org/Publications/Briefs-Checklist-Impact/2009/4409>)

» Институт качества и экономической эффективности здравоохранения **Германии (IQWiG)** опубликовал результаты исследования распространенности феномена публикации положительных результатов. Определенно в существенной доле случаев имеет место сокрытие данных, приводящее к переоценке эффекта и недооценке риска развития побочных эффектов. Производители зачастую препятствуют публикации невыгодных для них исследований. Институт выявил такие случаи при оценке 40 показаний к применению 50 различных медицинских технологий, включая лекарства, оперативные, диагностические и профилактические вмешательства. Так, феномен публикации положительных результатов очевидно наблюдался при оценке лекарственных средств для купирования боли, лечения депрессии, биполярных расстройств, шизофрении, болезни Альцгеймера, мигрени, болезней системы кровообращения, язвы желудка, синдрома раздраженного кишечника, СД типа 2, гиперхолестеринемии, заболеваний щитовидной железы, недержания мочи, рака яичников, меланомы и др. Результаты этого исследования снова демонстрируют необходимость обязательной регистрации всех начатых клинических исследований и обеспечения свободного доступа к их результатам.

Источник:
<http://www.trialsjournal.com/content/pdf/1745-6215-11-37.pdf>

» Хорошим примером правильного использования принципов доказательной медицины на практике может стать исследование **CRASH-2**, проводимое в рамках уже упоминавшейся программы по оценке технологий в здравоохранении **Великобритании**. В данном испытании изучается применение **транексамовой кислоты (ТКС)** у пациентов с травмами. Травмы являются одной из ведущих причин смерти во всём мире. Примерно половина пациентов с травмами умирают вследствие кровопотери, причиной которой в свою очередь зачастую является несостоятельность тромба из-за развивающегося ДВС-синдрома. ТКС способствует образованию тромба и соответственно остановке кровотечения. Предварительные результаты исследования CRASH-2 показа-

ли, что инъекция ТКС в течение первых 8 часов после травмы позволяет значительно сократить количество пациентов, **умерших от кровотечений**, при этом не наблюдалось таких побочных эффектов, связанных с тромбозом, как ОИМ, ОНМК и ТЭЛА. Кроме снижения смертности, уменьшение риска кровопотери дополнительно позволяет значительно уменьшить стоимость лечения и риск инфицирования трансмиссивными инфекциями, такими как ВИЧ и вирусные гепатиты со всеми вытекающими отсюда последствиями, среди которых опять-таки имеются и экономические. При этом стоит отметить, что стоимость ТКС составляет около 4,5 долл. США, а сам препарат является легко доступным, поскольку выпускается большим количеством компаний. Таким образом, одна простая инъекция может спасти огромное количество жизней и сэкономить большое количество средств. Важность и в определённой степени «революционность» исследования подтверждаются тем, что оно также поддерживается ВОЗ и Министерством обороны Великобритании.

Источник: HTA
(<http://www.hta.ac.uk/news/newsitem150610.shtml>)

УПРАВЛЕНИЕ И РЕГУЛИРОВАНИЕ

» Одним из способов **сокращения затрат** на лечение и увеличения экономической эффективности здравоохранения является перераспределение нагрузки между стационарным и амбулаторным секторами в пользу последнего. Для изучения эффективности подобных мер в Финляндии было проведено исследование, целью которого являлась оценка влияния увеличения количества амбулаторных посещений на затраты на стационарное лечение и экономическую эффективность. Результаты показали, что амбулаторная помощь оказывает меньшее влияние на стоимость расходов, нежели стационарная. При этом, однако, выяснилось, что увеличение потока амбулаторных пациентов негативно влияет на уровень ожидаемой экономической эффективности. Данный парадокс авторы объясняют тем, что в принятой системе оплаты оказания медицинской помощи, основанной на диагностически-родственных группах, весовые коэффициенты амбулаторных услуг ниже, чем стационарных, поэтому прежде чем провести более точную оценку и делать окончательный вывод об эффективности внедрения указанных мер, необходимо

уравнять методики финансирования амбулаторной и стационарной помощи.

Источник:
Eur J Health Econ
2010;11(4):395 – 404

)) Парламент **Евросоюза** готовится утвердить новые эффективные законодательные меры, направленные на **борьбу с контрафактными** лекарствами, в частности с их продажей через Интернет. Для вступления в силу после утверждения данные изменения должны быть приняты всеми странами-членами Евросоюза.

Источник: *BMJ 2010;340:2425*

)) Всемирная организация здравоохранения (**WHO**) опубликовала полный **отчёт о состоянии здоровья и здравоохранения в мире за 2010 г.** Среди прочего в данном отчёте приведены показатели бремени болезней, охвата услугами здравоохранения, расходов на здравоохранение, демографической и социально-экономической статистики. Отчёт находится в свободном доступе в электронном виде на сайте организации.

Источник: *WHO*
(http://www.who.int/whosis/whostat/2010/en/)

)) В Комитете по надзору и правительственной реформе палаты представителей **США** прошли первые слушания по поводу **пригодности** использования **ПСА** для скрининга на наличие рака предстательной железы. В данных слушаниях приняли участие как сторонники, так и противники данного метода, включая представителей Американского общества рака (ACS). Основная проблема применения ПСА связана с его низкой точностью. По мнению членов ACS, результаты исследования ПСА крови могут быть как ложно-положительными, так и ложно-отрицательными, когда рак простаты в действительности отсутствует или имеется соответственно. Помимо этого существует ряд других состояний (ДГПЖ, простатит, эякуляция, возраст), способствующих повышению уровня ПСА. Всё это может привести к ненужному лечению, которое в свою очередь уже несёт риск для жизни и снижает её качество. Примерно так же обстоит ситуация и с использованием пальцевого ректального исследования с той же целью.

Источник: *JAMA*
2010;303(14):1358

)) Правительство **Великобритании** первым наложило **запрет** на весь класс веществ — производных катинона, к которым, в частности, относится **мефедрон**, уравнивая их статус с амфетамином. Эти меры связаны с всё увеличивающимся распространением мефедрона среди молодёжи, использующей его в качестве клубного наркотика. Данное вещество обладает сходными с амфетамином, кокаином и MDMA (экстази) эффектами и так же вызывает зависимость, однако его применение во большинстве стран Европы легально, что и обуславливает соответствующую популярность. Внимание на мефедрон обратили после смерти 18-летней шведки в декабре 2008 г., когда мефедрон был единственным обнаруженным у неё препаратом. Стоит отметить, что в России мефедрон вполне легален и его можно приобрести через Интернет.

Источник: *Lancet*
2010;357:1333 – 1334

)) Парадоксальная ситуация, связанная с лечением больных рассеянным склерозом (РС), сложилась в **Великобритании**. Проблемы начались в тот момент, когда Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования (**NICE**), выступил против использования весьма дорогостоящего β -1b-интерферона и глатирамера ацетата для лечения РС в связи с недостаточной эффективностью и чрезмерно высокой стоимостью года качественной жизни. Несмотря на это, правительством было принято решение разработать и использовать особую схему обеспечения этими препаратами, получившую название «**разделение рисков**» (risk sharing). Все (!) пациенты, получающие препараты интерферона и глатирамера ацетата в Великобритании, были включены в когортное исследование, которое должно было стать крупнейшим когортным исследованием РС. В случае, если реальная эффективность лекарств оказывалась ниже ожидаемой, а стоимость года качественной жизни превысила бы 36 тыс. англ. фунтов, цены на лекарства должны были быть снижены. Более чем 5-летнее наблюдение (исследование идет с 2002 г.) показало, что лечение не только менее эффективно, чем предполагалось: степень прогрессирования болезни была даже более выражена, чем в контрольной группе (ретроспективная историческая когорта, где лечение не применялось). Однако **снижение цен на лекарства так и не последовало**, и основной причиной этого специалисты

считают влияние фармацевтических компаний на лиц, принимающих решения. Проф. Дж. Рафтери, специалист в области оценки технологий в здравоохранении, считает, что в целом ситуация выглядит как мощнейшее лобби малоэффективных и к тому же дорогих препаратов, и ни о какой независимости в принятии решений речи идти не может. Основными пострадавшими в этой истории являются пациенты с другими заболеваниями, которые могли бы получить за эти деньги эффективное лечение. Данный пример обозначил серьёзные проблемы принятия и реализации решений, связанных с использованием схем разделения рисков, набирающих всё большую популярность.

Источник:
BMJ 2010;340:c1672

)) Безусловно, все участники сферы здравоохранения, являющиеся потребителями лекарственных средств, к которым помимо непосредственно пациентов можно отнести и лечебные учреждения, заинтересованы в том, чтобы цена на препараты была как можно ниже. Распространённая ситуация, когда стоимость лекарств оказывается неоправданно высокой, привела к тому, что во многих странах, в том числе и России, начинает внедряться принцип **минимальной базовой стоимости препарата**. Интересным представляется опыт использования этого инструмента в **Германии**, где программа по контролю за ценами с установкой минимального базового уровня была принята в 2005 г. На примере **гиполипидемических препаратов** был проведён анализ последствий данных мер. С этой целью были отобраны пациенты, которым в 2004 г. были назначены ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), за ними осуществлялось наблюдение в течение 1 года до принятия программы, и в течение 1 года после её утверждения. Анализировались данные о количестве госпитализаций и амбулаторных обращений, назначениях препаратов и финансовых затратах, а также изменения в рыночной доле конкретных статинов и потребности в ресурсах здравоохранения. Результаты показали, что после принятия программы по контролю за ценами рыночная доля аторвастатина уменьшилась с 33,2 до 6,0 %, доля сивмастатина увеличилась, а доля фибратов (ещё одна группа гиполипидемических препаратов) осталась прежней. У определённой части пациентов это, соответственно, приве-

ло к смене терапии, в частности замене аторвастатина другим препаратом. В сравнении с теми, у кого была продолжена терапия аторвастатином, смена препаратов отразилась в снижении комплаентности и более частом прекращении лечения (отчасти за счёт побочных эффектов), хотя потребление ресурсов здравоохранения в обеих группах оказалось примерно одинаковым. Однако те, у кого смена терапии происходила более одного раза, **значительно чаще госпитализировались** по поводу болезней сердечно-сосудистой системы. Общая сумма, которая была сэкономлена за счёт внедрения новой программы, колебалась от 89,3 до 145,2 млн евро. Таким образом, необходимо очень аккуратно и трезво оценивать терапевтические последствия внедрения новых методов контроля за ценами, несмотря на то что они определенно позволяют сэкономить значительные средства.

Источник: Eur J Health Econ 2010;11(3):267 – 277

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

КАРДИОЛОГИЯ

» Стали доступны результаты исследования **CARDia** — первого РКИ, сравнивавшего эффективность **стентирования** и **коронарного шунтирования** у пациентов с ИБС и **СД 2 типа**. К сожалению, оно показало, что стентирование коронарных сосудов не превосходит шунтирование по частоте смертей, ОИМ и инсультов. Правда, период наблюдения в исследовании составлял всего лишь 1 год, и сами авторы признают, что для получения более точных данных требуется большее время.

Источник: J Am Coll Cardiol 2010;55(5):432 – 440

» Ещё одним доводом в пользу как можно более раннего проведения **коронароангиографии** и решения вопроса о реваскуляризации у пациентов с **ОКС** без подъёма сегмента ST стало исследование **ACUITY**, в котором приняло участие более 7000 пациентов. Показано, что проведение коронарографии **позднее 24 ч** с момента развития клинической картины ОКС сопровождается более чем двукратным увеличением смертности. Несмотря на то что уже есть работы, подтвердившие пользу от проведения коронарографии в кратчайшие сроки, данное исследование по-

зволило точно определить временные рамки для осуществления этого вмешательства.

Источник: J Am Coll Cardiol 2010;55:1416 – 1424

» Ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что **аспирин** снижает смертность и риск от ССО у пациентов с имеющимися клиническими проявлениями атеросклероза. Но до сих пор нет чёткого ответа на вопрос, может ли он обеспечить **первичную профилактику** этих осложнений, когда атеросклероз диагностирован, но его клинических проявлений ещё нет. С этой целью было проведено крупное РКИ **AAA**, в котором лицам с низким лодыжечно-плечевым индексом назначалась кишечнорастворимая форма аспирина в дозе 100 мг. По его результатам не было отмечено различия между аспирином и плацебо в частоте развития главных клинических исходов — ОИМ или инсульта, но частота кровотечений в группе аспирина была выше. Однако следует учитывать, что, во-первых, лодыжечно-плечевой индекс — не самый лучший способ диагностики атеросклероза, а, во-вторых, отсутствие эффекта от аспирина может быть связано с его низкой дозировкой. В более раннем исследовании Physicians' Health Study аспирин в дозе 325 мг снижал частоту ОИМ на 44 %.

Источник: JAMA 2010;303:841 – 848

» Американский колледж кардиологии опубликовал **практические рекомендации** по профилактике желудочковой тахикардии типа **«пируэт»**, являющейся хоть и редким, но чрезвычайно опасным видом аритмии, приводящей к остановке сердца и трудно поддающейся лечению даже в условиях стационара. Данные рекомендации включают в себя меры по выявлению факторов риска, мониторингу и лечению. Они находятся в свободном доступе на Интернет-портале Cardiosource.

Источник: J Am Coll Cardiol 2010;55:934 – 947

» Исследование **PLATO**, в котором сравнивались **клопидогрель** и новый антиагрегант **тикагрелор**, даёт почву для серьёзных научных размышлений. Применение тикагрелора было ассоциировано со **снижением смертности** в два раза в сравнении с клопидогрелем, причём эта разница не объяснялась ни реинфарктами, ни частотой кровотечений, ни какими-либо другими причинами. Речь идёт о возможных плейотроп-

ных эффектах препарата, механизмы которых требуют детального изучения.

Источник: Heartwire (http://www.theheart.org/article/1058697.do)

НЕФРОЛОГИЯ

» Существующие данные говорят о том, что есть прямая связь между **интенсивностью гемодиализа** и прогнозом при ХБП. Для проверки гипотезы о том, имеется ли подобная связь в случае **ОПН**, был проведён метаанализ, показавший, что увеличение интенсивности диализа с 20 – 25 до 35 – 48 мл/кг/ч не влияет на смертность и прогноз в отношении восстановления функции почек.

Источник: Medscape (http://www.medscape.com/viewarticle/720858)

» Завершено ожидавшееся многими специалистами крупное РКИ **TREAT**, изучавшее эффективность **альфа-дарбэпоэтина** для лечения **нефрогенной анемии** у пациентов с СД 2 типа и ХБП. Применение препарата не привело к уменьшению смертности, сердечно-сосудистых или почечных осложнений при одновременном увеличении частоты **инсультов** (примерно в 2 раза по сравнению с плацебо), что ставит вопрос о целесообразности его использования при данной патологии.

Источник: N Engl J Med 2009;361:2019 – 2032

» **FDA** одобрило использование **эверолимуса** в комбинации с низкими дозами циклоспорина, базиликсимаба и глюкокортикоидов для предотвращения реакции отторжения у пациентов после **трансплантации почки** с низкими или умеренным риском. Решение было вынесено на основании результатов нескольких крупных клинических испытаний. Снижение доз иммунодепрессантов, достигнутое благодаря использованию эверолимуса, позволяет уменьшить частоту и выраженность их побочных эффектов.

Источник: FDA (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf)

ОНКОЛОГИЯ

» Употребление **алкоголя** раз в неделю и чаще девушками в подростковом возрасте связано со значительным увеличением риска развития у них **мастопатии**, являющейся важным фактором риска рака молочной железы. Такие результаты были получены в ходе крупно-

го проспективного исследования **GUTS**, в котором приняло участие более 9000 человек.

Источник: Pediatrics 2010;125(5):1081 – 1087

)) Вероятность появления онкологического заболевания является одной из самых пугающих вещей в жизни любого человека, особенно при трепетном отношении к своему здоровью. Люди зачастую готовы прибегать к любым мерам, чтобы избежать подобной участи. Всё сказанное справедливо в отношении женщин, среди которых очень популярен приём различных витаминов с целью профилактики всех существующих в природе заболеваний, в том числе и опухолевых. В **Швеции** завершилось когортное исследование, изучавшее влияние приёма **поливитаминов** на заболеваемость **раком молочной железы**, в котором приняли участие более 35 000 женщин, регулярно проходящих маммографию. Оценка результатов осуществлялась с учётом вмешивающихся факторов при помощи мультифакторного регрессионного анализа. К сожалению, было показано, что приём поливитаминов ассоциирован со статистически значимым повышением риска рака молочной железы, причём данная связь сохранялась независимо от гормональной чувствительности опухоли. Следует, однако, учитывать, что информация о приёме витаминных препаратов была собрана при помощи опросников, что накладывает определённые ограничения на достоверность исследования и его результаты. Как бы то ни было, получены очень интересные данные, требующие дальнейших научных изысканий.

Источник: Am J Clin Nutr 2010;91(5):1268 – 1272

)) Применение **сунитиниба** и **сорафениба** связано с повышением риска **тромбозболии** в 3 раза. Эти результаты были получены в ходе метаанализа клинических испытаний данных препаратов. Ранее также было показано, что их использование ассоциировано с повышенным риском кровотечений, что может привести к ишемии миокарда или головного мозга.

Источник: J Clin Oncol 2010;28(13):2280 – 2285

)) Итоги исследования **VISTA** позволяют сделать вывод о том, что добавление **бортезомиба** в качестве терапии первой линии к мелфалану и преднизолону увеличивает **выживаемость** при **множественной миеломе**: в данном

клиническом испытании 3-летняя выживаемость при применении бортезомиба составила 68,5 % против 54 % в случае его отсутствия. Авторы исследования также отмечают, что использование бортезомиба не привело к возникновению резистентных к терапии рецидивов заболевания.

Источник: J Clin Oncol 2010;28(13):2259 – 2266

)) Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (**USPSTF**) опубликовала редакцию **практических рекомендаций** по проведению скрининга на **рак молочной железы**, разработанных по результатам систематического обзора доказательств пользы различных методов раннего выявления заболевания. Проведение маммографии раз в 2 года рекомендуется женщинам в возрасте 50 – 74 лет. Решение об участии в скрининге женщин 40 – 49 лет должно приниматься индивидуально с учетом особенностей и ценностей пациентки. Клиническое обследование (иное, чем маммография) и самообследование молочных желез не рекомендуются как методы скрининга.

Источник: Ann Intern Med 2009;151:727 – 737

)) Проблема **онкозаболеваемости** в настоящее время сравнима по актуальности с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Внимание общественности пристально приковано к любым достижениям в области лечения злокачественных опухолей, дающим повод для надежды. Ввиду многих причин люди, не имеющие медицинского образования, получают искажённое **освещение** проблемы, что связано с посредниками, поставляющими информацию, коими в подавляющем большинстве случаев являются **СМИ**. С целью оценки реального состояния информирования населения о событиях в сфере онкологии американскими авторами был проведён анализ статей 8 газет с наибольшей читательской аудиторией и 5 национальных журналов. Оказалось, что количество статей, посвящённых данным о выживаемости, в 4 с лишним раза больше таковых, сообщающих о смертности, количество статей, рассказывающих о том, что агрессивная терапия сопровождается побочными эффектами, более чем в 2 раза превышает количество статей, свидетельствующих в пользу того, что агрессивная терапия оказывается неэффективной, и практически отсут-

ствуют статьи, посвящённые проблеме ухода за инкурабельными пациентами в хосписах. Таким образом, авторы пришли к выводу, что в США имеется неадекватно оптимистичное освещение СМИ такой области медицины, как онкология. Данный факт в первую очередь ставит вопросы этического характера.

Источник: Arch Intern Med 2010;170(6):515 – 518

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

)) Все знают о том, что курение вредит здоровью, тем более курение во время беременности, однако порой не все представляют, в чём именно заключается данный вред. С целью конкретизации информации приводим результаты продольного когортного исследования, в ходе которого было продемонстрировано, что продолжение **курения** после первого триместра **беременности** сопровождается снижением показателей **физического развития** плода и дальнейшими неблагоприятными последствиями для его **дыхательной системы**: наличие сухих хрипов в лёгких и снижение ОФВ1 вплоть до возраста 5 лет.

Источник: Thorax 2010;65:235 – 240

)) Результаты метаанализа исследований, посвящённых использованию **сальметерола** и включающих суммарно более 100 000 человек, свидетельствуют о том, что его применение связано с повышением риска **смерти** у пациентов с **БА**. Данный риск нивелируется применением ингаляционных глюкокортикоидов, что было подтверждено отсутствием повышения риска смерти при использовании комбинированного препарата сальметерол + флутиказон.

Источник: Thorax 2010;65:39 – 43

)) **Американский фонд** кистозного фиброза (**CFF**) опубликовал **практические рекомендации** по тактике ведения пациентов **муковисцидозом** и его лёгочными осложнениями, в частности пневмотораксом. В рекомендациях указаны показания к госпитализации, алгоритмы выбора тактики лечения и др.

Источник: Medscape (http://www.medscape.com/viewarticle/720139).

РЕВМАТОЛОГИЯ

)) Проведено проспективное мультицентровое исследование с целью определения длительности терапии

метотрексатом у пациентов с **ювенильным идиопатическим артритом**. После наступления ремиссии участники исследования были рандомизированы для продолжения лечения в течение 6 или 12 месяцев. Через 2 года после окончания испытания оказалось, что частота рецидивов была одинаковой и не зависела от длительности терапии. Таким образом, увеличение продолжительности базисной терапии метотрексатом более 6 месяцев у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом не оправдано.

*Источник: JAMA
2010;303:1266 – 1273*

» Анализ результатов исследования **FIT**, в котором оценивалась эффективность **алендроната** для уменьшения риска переломов при постменопаузальном остеопорозе, позволяет сделать неожиданные выводы. Авторы исследования отметили, что в течение всего периода лечения (3 года) наблюдались значительные колебания МПК, измеренной при помощи **DEXA**, в обе стороны у отдельно взятого пациента как в группе плацебо, так и в группе алендроната, причём эти колебания превышали таковые при сравнении нескольких пациентов между собой. Вдобавок к этому на момент окончания лечения эффект

от применения алендроната был даже у тех, у кого наблюдался наименьший прирост МПК. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что рутинное **измерение МПК** у пациенток в течение первых трёх лет лечения бисфосфонатами является лишним и не отражает эффективности лечения. Однако переносить эти результаты на процесс лечения другими препаратами нельзя.

*Источник: Medscape
(http://www.medscape.com/viewarticle/714388_2)*

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

» Неутешительными являются предварительные результаты исследования **SCOUT**, изучающего последствия применения **сIBUTРАМИНА** у пациентов с отягощённым анамнезом по ИБС, ОНМК, аритмиям или поражению периферических сосудов. Его применение у лиц с данной патологией **увеличивает риск** развития ОКС, инсульта, остановки сердца или смерти. Фактически эти данные ограничивают возможность использования сибутрамина лишь у молодых пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

*Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/712886>)*

» **Американская** диабетическая ассоциация (**ADA**) внесла изменения в **практические рекомендации** по стандартам оказания медицинской помощи пациентам с СД. Главным новшеством является использование **гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c})** для диагностики нарушений углеводного обмена. Если в случае СД в качестве точки разделения принят уровень 6,5 % и выше, то однозначного мнения касательно точки разделения для НТГ пока нет, и в настоящее время рекомендован интервал от 5,7 до 6,4 %. Преимуществами HbA_{1c} для в сравнении с глюкозой крови являются большая стабильность молекулы и возможность забора крови в любое время суток, однако его широкому внедрению препятствуют более высокая стоимость и необходимость стандартизации методики определения. Стоит отметить, что ранее использование HbA_{1c} с диагностической целью было одобрено международным экспертным советом, в который вошли члены Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Международной диабетической федерации.

*Источник: Diabetes Care
2010;33(Suppl. 1):S3.*

Доказательств преимуществ одного из пегинтерферонов при лечении хронического вирусного гепатита С не существует

Критическая оценка исследований современной противовирусной терапии хронического гепатита С с точки зрения доказательной медицины

С. В. Горяйнов, Н. А. Зорин

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ

РЕФЕРАТ: В настоящее время наиболее эффективным лечением хронического гепатита С (ХГС) считается применение пегилированных препаратов интерферона α -2a и α -2b (ПегИФ α -2b и ПегИФ α -2a) в комбинации с рибавирином. Небольшое число исследований, посвящённых сравнению эффективности этих двух видов интерферона, равно как и обобщающие их обзорные и аналитические статьи, представляют противоречивые результаты. Данные обстоятельства послужили поводом для критической оценки публикаций, сравнивающих эффективность указанных препаратов при лечении ХГС, с позиций доказательной медицины. Анализ показал, что на сегодня не существует доказательных данных о преимуществах в эффективности какого-либо одного из упомянутых препаратов для лечения ХГС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический гепатит С; лечение; пегинтерферон α -2a; пегинтерферон α -2b; эффективность; доказательная медицина

При глобальной нехватке ресурсов здравоохранения одной из стратегически важных задач является рационализация медицинских услуг, одним из вариантов которого выступает финансирование только тех медицинских технологий, чья действенность и безопасность доказаны в доброкачественных клинических исследованиях, а их применение экономически целесообразно.

Проблемы рационализации особенно важны в отношении заболеваний с высокой распространённостью в популяции и имеющих серьёзные как индивидуальные, так и социально-экономические последствия. Именно к таким заболеваниям можно отнести хронический гепатит С (ХГС), являющийся самым частым хроническим заболеванием печени в Европе и Северной Америке. ХГС увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы более чем в 20 раз и занимает первое место в этиологической структуре цирроза печени — самой частой причины смерти вследствие болезней органов пищеварения после опухолей. Если, по данным ВОЗ, сейчас в мире насчитывается около 170 млн больных ХГС [1], то в дальнейшем ожидается увеличение этого показателя, обусловленное, прежде всего, ростом

частоты различных инвазивных вмешательств, а также количества пациентов с хроническими состояниями, ассоциированными с высоким риском заражения вирусом гепатита С: пациенты, получающие пожизненную иммуносупрессивную терапию, находящиеся на гемодиализе, а также пациенты с ВИЧ [2].

Регистрация инфекции, вызванной вирусом гепатита С, в рамках государственного статистического наблюдения была внедрена в России с 1994 г. С 1994 по 2001 г. наблюдался рост заболеваемости острым гепатитом С с 3,2 до 20,9 на 100 тыс. населения. С 2002 г. уровень заболеваемости начал снижаться и к 2008 г. составил 2,84 на 100 тыс. населения. Выявление «носительства» подчиняется той же закономерности, хотя снижение идет более медленными темпами. Заболеваемость ХГС, напротив, неуклонно растет: если в 1994 г. было выявлено всего 0,8 случаев на 100 тыс., то уже в 1995 г. заболеваемость удвоилась, а в 2008 г. составила 39,1 на 100 тыс. населения [3]. В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715 гепатит С включен в перечень социально значимых заболеваний.

Пегилированные интерфероны α -2a и α -2b (ПегИФ α -2b и ПегИФ α -2a) в комбинации с рибавирином являются основой современного и весьма дорогостоящего лечения хронического гепатита С. Результаты оценки их эффективности как в отдельных исследованиях [4 – 19], так и в сделанных на их основе обзорных аналитических работах [20 – 22] — противоречивы, тогда как в вопросе их безопасности, на сегодня признанной равной, у исследователей нет особых разногласий.

Цель исследования: оценить доказательства эффективности двух препаратов, пегинтерферона (ПегИФ) α -2a и ПегИФ α -2b, в лечении ХГС с позиций доказательной медицины (ДМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск исследований

Объектом анализа явились публикации, найденные в базах данных: MEDLINE; филаделфийского института научной информации ISI, регистрах контролируемых испытаний и систематических обзоров Кокрановской библиотеки по ключевым словам: «peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b», «peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b», «peginterferon alpha-2a compared with peginterferon alpha-2b». К этому добавлены релевантные исследования [9 – 18] из библиографии найденных источников [3, 19, 20].

Критерием включения работ в анализ являлось прямое сравнения эффективности препаратов ПегИФ α -2a и ПегИФ α -2b, заявленное в качестве цели исследования. В результате для экспертного анализа было отобрано 16 работ [4 – 19].

Алгоритм оценки найденного материала. Используемые понятия и инструменты

Экспертам предстояло ответить на следующие вопросы:

- Соответствует ли реально проводившаяся методика исследования (дизайн) той, что была заявлена ее авторами?
- Способна ли методика проведения исследования обеспечить оценку эффективности изучаемых препаратов?
- Каковы количественные показатели качества найденных контролируемых клинических испытаний (ККИ) и/или рандомизированных клинических испытаний (РКИ)?

На сегодня «золотым стандартом» для изучения эффекта лечебного вмешательства признается РКИ, а также выполненные на основе качественных РКИ метаанализы (МА).

Для количественной оценки качества публикаций ККИ использовался вопросник Джадада, обоснованность применения которого была дока-

зана в многочисленных исследованиях [23, 24]. Достоверными¹ (и, в частности, пригодными для включения в МА) считаются исследования, имеющие 3 балла и более по шкале Джадада [25], что и было принято как пороговое значение качества работы в данном исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обобщенные данные о результатах проведенных исследований и их методологическом качестве представлены в таблице.

Количественная оценка качества ККИ представлена на рисунке, где видно, что 6 работ (включенных в МА [4]) не доходят до порога пригодности для включения в МА.

В настоящее время основным промежуточным (суррогатным) критерием эффективности противовирусной терапии при ХГС считается наступление устойчивого вирусологического ответа (УВО) — невозможность определить РНК вируса гепатита С в сыворотке крови через 24 недели (6 месяцев) после окончания противовирусной терапии. Именно этот показатель был объявлен необходимым исходом в большинстве анализируемых работ.

Нами были собраны все доступные на текущий момент работы, в которых проводилось прямое сравнение двух видов ПегИФ при лечении ХГС.

При оценке методологического качества работ (см. таблицу) нужно принимать во внимание следующее. Специальными исследованиями было показано, что в испытаниях, где метод маскирования рандомизации был неадекватен, эффект лечения был на 41 % больше [27]. Есть также данные о том, что отсутствие рандомизации или ее неверное проведение приводят либо к переоценке эффекта до 150 %, либо к его недооценке на 90 % [28]. Кроме того, D. Moher с соавторами показали, что, если провести метаанализ РКИ, набравших по шкале Джадада от 0 до 2 баллов, то величина оценки эффекта будет на 34 % выше, чем результаты объединения РКИ, набравших 3 балла и более (относительный риск 0,66; 95 % доверительный интервал 0,52 – 0,83). То есть чем ниже методологическое качество исследования, тем больше ошибка в оценке величины эффекта лечебного вмешательства [25].

Из данных таблицы видно, что методологическое качество имеющихся работ неравноценно. Многие с самого начала планировались для изучения других исходов, нежели УВО, и/или имели неадекватный для изучения эффективности дизайн. Большая часть работ сделана на малом числе ис-

¹ Достоверным исследованием в ДМ называется работа с минимальным количеством систематических ошибок, появление которых зависит от правильности построения её дизайна (не путать с понятием «статистическая значимость», часто неверно обозначаемая как «достоверность» [26]).

Результаты исследований, включенных в анализ, и их основные методологические особенности

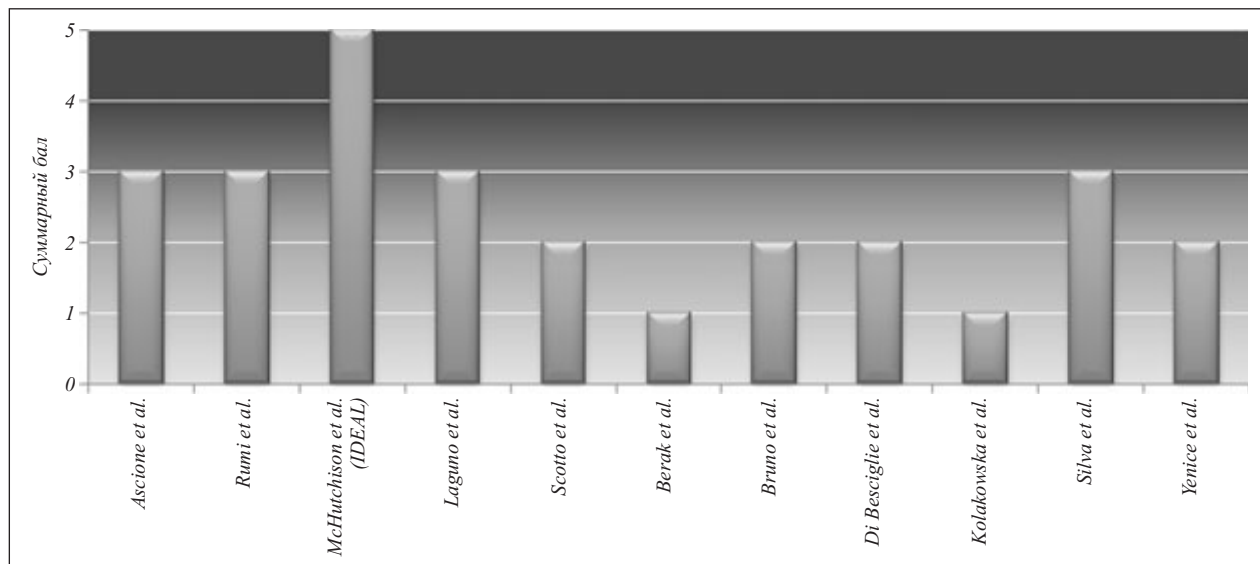
1-й автор/ страна	Дизайн	Выборка	Схема лечения в сравниваемых группах	Факторы, обуславливающие неоднородность групп	Факторы, создающие вероятность систематической ошибки	Результаты (частота наступления устойчивого вирусологического ответа)
Ascione et al./ Италия	Проспективное РКИ	320 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α -2a 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α -2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4), различная длительность лечения (при генотипах 2 и 3 — 24 нед., при генотипах 1 и 4 — 48 нед.)	Одноцентровое исследование, отсутствие «слепого» контроля	В группах в целом: ПегИФ α -2a — 68,8 %; ПегИФ α -2b — 54,4 % ($p = 0,008$). При генотипах 1 и 4 суммарно: ПегИФ α -2a — 54,8 %; ПегИФ α -2b — 39,8 % ($p = 0,04$). При генотипе 2: ПегИФ α -2a — 91,8 %; ПегИФ α -2b — 76,0 % ($p = 0,062$). При генотипе 3: ПегИФ α -2a — 77,8 %; ПегИФ α -2b — 70,6 % ($p = 0,92$). При генотипах 2 и 3 суммарно: ПегИФ α -2a — 88,1 %; ПегИФ α -2b — 74,6 % ($p = 0,046$), но при сравнении результатов, полученных отдельно по генотипам 2 и 3 $p = 0,21$)
Rumi et al. (MIST)/ Италия	РКИ	431 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α -2a 180 мкг/1 р. в нед.; ПегИФ α -2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед.; дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4), различная длительность лечения (при генотипах 2 и 3 — 24 нед., при генотипах 1 и 4 — 48 нед.)	Одноцентровое исследование, отсутствие «слепого» контроля	В группах в целом: ПегИФ α -2a — 66 %; ПегИФ α -2b — 54 % ($p = 0,02$). При генотипе 1: ПегИФ α -2a — 48 %; ПегИФ α -2b — 32 % ($p = 0,04$). При генотипе 2: ПегИФ α -2a — 96 %; ПегИФ α -2b — 82 % ($p = 0,01$). При генотипе 3: ПегИФ α -2a — 65 %; ПегИФ α -2b — 69 % ($p = 0,9$). При генотипе 4: ПегИФ α -2a — 44 %; ПегИФ α -2b — 31 % ($p = 0,5$)
McHutchison et al. (IDEAL)/США	РКИ	3070 чел., не леченные ранее, равное распределение в 3 группы; 118 центров	ПегИФ α -2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед., ПегИФ α -2b 1 мкг/кг/1 р. в нед.; ПегИФ α -2a 180 мкг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	—	Пациенты только с генотипом 1	ПегИФ α -2b 1,5 мкг/кг — 39,8 %; ПегИФ α -2b 1 мкг/кг 38 %; ПегИФ α -2a 40,9 % (1–3, $p = 0,57$; 1–2, $p = 0,2$)
Laguno et al./ Испания	РКИ	182 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 5 центров	ПегИФ α -2b 80–150 мкг/1 р. в нед. (в зависимости от массы тела), ПегИФ α -2a 180 мкг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4)	Отсутствие «слепого» контроля, сопутствующая ВИЧ-инфекция	В группах в целом: ПегИФ α -2b — 41,86 %; ПегИФ α -2a — 45,83 % ($p = 0,654$). При генотипах 1 и 4 суммарно: ПегИФ α -2b — 27,66 %; ПегИФ α -2a — 32,26 % ($p = 0,677$). При генотипах 2 и 3 суммарно: ПегИФ α -2b — 61,76 %; ПегИФ α -2a — 70,97 % ($p = 0,6$)

1-й автор/ страна	Дизайн	Выборка	Схема лечения в сравниваемых группах	Факторы, обуславливающие неоднородность групп	Факторы, создающие вероятность систематической ошибки	Результаты (частота наступления устойчивого вирусологического ответа)
Scotto et al./ Италия	РКИ	143 чел., резистентных к терапии стандартным ИФ, равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4)	Однородное исследование, отсутствие сведений о методе рандомизации, отсутствие «слепого» контроля, включение пациентов, резистентных к предыдущему лечению	В группах в целом: ПегИФ α-2a — 19,7 %; ПегИФ α-2b — 18,0 % (NS)
Withthoef et al. (PRACTICE)/ Германия	Ретроспективное	3470 чел., как леченных, так и не леченных ранее; неравное распределение в 2 группы; 23 центра	ПегИФ α-2b; ПегИФ α-2a, дополнительно — рибавирин. Использовались различные схемы назначения препаратов	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4, 5, 6), различные режимы дозирования препаратов и длительность лечения, определявшиеся индивидуально, включение как не леченных ранее, так и резистентных к первичной терапии пациентов	Неадекватный для сравнения эффективности дизайн, неравные по размерам группы сравнения, не рандомизованное исследование, отсутствие «слепого» контроля	Анализ проводился в группах сравнения, подобранных по различным наборам признаков. При анализе в группах, подобранных по одному набору признаков: в целом ПегИФ α-2a — 59,9 %; ПегИФ α-2b — 55,9 % ($p = 0,051$); при генотипе 1 — ПегИФ α-2a — 48,7 %; ПегИФ α-2b — 44,1 %; при генотипах 2 и 3 ПегИФ α-2a — 78,7 %; ПегИФ α-2b — 76,0 %, соответственно (NS).
Craxi et al. (PRO-VE)/ Италия	Проспективное наблюдательное	1017 чел., неравное распределение в 2 группы; 167 центров	ПегИФ α-2b; ПегИФ α-2a. Наличие в терапии рибавирин не указано; использовались разные режимы назначения	Различные режимы дозирования препаратов и длительность лечения, определявшиеся каждым центром индивидуально	Неадекватный для сравнения эффективности дизайн, включение только пациентов с генотипом 1, не равные по размеру группы, не рандомизованное исследование, отсутствие «слепого» контроля	При анализе в группах, подобранных по другому набору признаков: в целом ПегИФ α-2a — 59,1 %; ПегИФ α-2b — 54,4 % ($p = 0,054$); при генотипе 1 — ПегИФ α-2a — 49,6 %; ПегИФ α-2b — 43,7 % ($p = 0,047$); при генотипах 2 и 3 — ПегИФ α-2a — 78,3 %; ПегИФ α-2b — 76,8 % (NS) Другая цель исследования — определение предикторов УВО. В группах в целом: ПегИФ α-2a — 36 %; 2-я — 29 % ($p = 0,02$)
Backus et al. (US Veterans)/ США	Ретроспективное наблюдательное когортное	5944 чел., как леченных, так и не леченных ранее; 121 центр	ПегИФ α-2b; ПегИФ α-2a, дополнительно — рибавирин; использовались разные режимы назначения	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3), включение как леченных ранее пациентов, так и резистентных к первичной терапии, различные режимы дозирования и длительность лечения	Неадекватный для сравнения эффективности дизайн, различные по размерам группы, исследование среди специфической когорты (ветераны), нет рандомизации и «слепого» контроля, при оценке результатов не учитывались случаи лечения ПегИФ α-2b ранее 2003 г.	Основная цель исследования — определение предикторов УВО. В целом: ПегИФ α-2a — 41 %, ПегИФ α-2b — 36 % ($p < 0,001$)

Продолжение таблицы

1-й автор/ страна	Дизайн	Выборка	Схема лечения в сравниваемых группах	Факторы, обуславливающие неоднородность групп	Факторы, создающие вероятность систематической ошибки	Результаты (частота наступления устойчивого вирусологического ответа)
Bezak et al./ Польша	ККИ	237 чел.; 1 центр	ПегИФ α-2а; ПегИФ α-2b, дополнительно — рибавирин. Дозировки препаратов не указаны	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (исключались 2 и 3)	Одноцентровое, нерандомизированное исследование «слепого» контроля	Цель — изучение частоты РВО; УВО не оценивался
Virulo et al./ Италия	РКИ	22 чел., равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2а 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α-2b 1 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3)	Одноцентровое исследование, отсутствие сведений о методе рандомизации, отсутствие «слепого» контроля	Цель — изучение фармакокинетических и фармакодинамических параметров и оценка РВО; УВО не оценивался
Di Besceglie et al./ США	РКИ	380 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 41 центр	ПегИФ α-2а 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	—	Пациенты только с генотипом 1, отсутствие сведений о методе рандомизации, отсутствие «слепого» контроля	Цель — оценка частоты РВО; УВО не оценивался
Kolakowska et al./ Польша	ККИ	67 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2а; ПегИФ α-2b (дозировки не указаны), дополнительно — рибавирин, исходя из массы тела	—	Одноцентровое, нерандомизированное исследование, включение пациентов только с генотипом 3, отсутствие «слепого» контроля	ПегИФ α-2а — 84 %, ПегИФ α-2b — 79 % (NS)
Silva et al./ Аргентина, Мексика, Германия	РКИ в параллельных группах	36 чел., равное распределение в 2 группы; 3 центра	ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед.; ПегИФ α-2а 180 мкг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе 13 мг/кг	—	Включение пациентов только с генотипом 1, отсутствие сведений о методе рандомизации, большой процент выбывания пациентов из исследования (24 %)	Цель — изучение фармакокинетических и фармакодинамических параметров и оценка РВО; УВО не оценивался
Yenice et al./ Турция	РКИ	74 чел., равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2а 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	—	Одноцентровое исследование, пациенты только с генотипом 1, отсутствие сведений о методе рандомизации, отсутствие «слепого» контроля	ПегИФ α-2а — 48,6 %, ПегИФ α-2b — 35,1 % (p = 0,239)
Awad et al.	МА	5008 чел.	—	Во включённых исследованиях имелись различные варианты генотипа вируса, разные режимы дозирования препаратов и различная длительность лечения	Низкое методологическое качество большинства включённых исследований	ПегИФ α-2а — 47 %, ПегИФ α-2b — 41 % (p = 0,004)

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование. ККИ — контролируемое неконтролируемое исследование. УВО — устойчивый вирусологический ответ. РВО — ранний вирусологический ответ. NS (non-significant) — отсутствие статистически значимых различий.



Количественная оценка достоверности исследований по шкале Джадада

пытуемых, не отражающих в должной мере разнообразие популяции.

Помимо перечисленных в таблице недостатков все исследования формально обладают еще двумя.

Первым является то, что оценка эффективности проводилась только по суррогатному параметру — УВО. Клинические исходы не изучались.

Второй возможный источник систематических ошибок — комбинированное лечение с рибавирином, который выпускается как фирмой-производителем ПегИФ α -2b, так и фирмой-производителем ПегИФ α -2a (Ребетол и Копегус, произведённые Shering-Plough и Hoffmann-LaRoche соответственно). В большинстве исследований, к сожалению, не указано, рибавирин какой фирмы был использован, а в ряде работ [6, 13] одновременно применялся рибавирин обоих производителей. Остается неизвестным насколько препараты рибавирина этих производителей различаются между собой по эффективности, тем более что рекомендуемая схема дозирования этого препарата, которая использовалась в исследованиях [4], у каждого производителя своя.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный обзор обнажил множество интересных и методологически важных проблем. Он показал, что реальный дизайн исследования, во-первых, не всегда соответствует заявленному авторами; во-вторых, еще не является доказательством его качества, что выявляется только после детального анализа.

Исходя из **формальных критериев**, среди отобранных нами работ в 10 случаях исследователями был **заявлен** дизайн, адекватный для решения поставленных задач: один МА [4] и девять РКИ [5 – 9, 11, 12, 14, 15]. Однако известно, что «золотым стандартом» оценки эффективности вмешательств обладают не просто РКИ и МА, а **хорошо сплани-**

рованные большие РКИ и сделанные на их базе МА. Таким критериям отвечает только исследование IDEAL [7].

МА [4], формально занимающий в иерархии доказательности медицинских исследований верхнюю строчку, заслуживает отдельного обсуждения. По мнению его создателей, он показал преимущество ПегИФ α -2a над ПегИФ α -2b в отношении достижения УВО, что и было торжественно зафиксировано в его названии. Однако основан он на результатах исследований в большинстве своём низкого качества, что, в частности, подтверждено при помощи опросника Джадада (см. рисунок), некоторые из которых [10 – 13], несмотря на заявление их авторов, вообще не могут считаться РКИ. Исследования, отличались между собой и по длительности лечения. В дополнение к этому в МА вошли четыре работы, в которых вообще не проводилось изучения частоты наступления УВО. Авторами указано, что они использовались лишь для оценки безопасности.

Лишним доказательством методологического неблагополучия данного МА можно считать тот факт, что его полный текст был найден не в Кокрановской библиотеке, где он зарегистрирован в виде протокола, а в тематическом журнале.

Есть основания полагать, что авторы упоминавшихся в этом тексте обзорных аналитических статей пользовались тем, что многие неискушенные читатели не могли оценить всех сложностей и нюансов анализируемых исследований, и выдвигали на передний план те или иные «контекстуально выгодные» стороны анализируемых ими исследований. Так, S. Zeuzem [20], рассматривая несколько наиболее крупных исследований [5 – 7, 17 – 19], оценивает их результаты без учёта того, насколько верна была исходная методика сбора данных. Рассматривая исследование IDEAL, автор апеллирует

к тому, что частота вирусологического ответа к моменту окончания лечения была выше при применении ПегИФ α -2а, однако не упоминает, что данный показатель не является главным для прогнозирования исхода лечения, и лишь в последнюю очередь говорит о том, что основным критерий эффективности противовирусной терапии — УВО — не имел статистически значимого отличия ни в пользу ПегИФ α -2а, ни в пользу ПегИФ α -2b.

Исследования А. Ascione и М. Rumi, которые выступают «разменной монетой» во многих аналитических статьях, по мнению S. Zeuzem, также показали преимущество ПегИФ α -2а над ПегИФ α -2b для достижения УВО. Однако замалчивается, что они имеют, в частности, разную длительность лечения в зависимости от генотипа вируса. При подсчёте результатов исследователи оценивали частоту УВО в группах в целом, отметив статистически значимую разницу в пользу ПегИФ α -2а, но при этом остаётся вопрос, почему все генотипы были сложены вместе? В этих же исследованиях проводилась оценка частоты УВО по каждому из вариантов генотипа отдельно, и результаты получились совершенно иными (см. таблицу), однако упоминаний об этом в выводах нет. Кроме того, размер выборки данных исследований таков, что не позволяет быть уверенным в клинической значимости полученных результатов.

Дело доходит до смешного. В статье А. Срахі [21] критика в адрес исследования IDEAL содержит как бы в виде упрека тот факт, что исследование сделано только на территории США и включает слишком много афроамериканцев (с. 134). В то же время ни слова не говорится о том, что противопоставляемые IDEAL исследования сделаны в странах с куда менее разнообразным геномом популяции и на ничтожных выборках, собранных в одном лечебном центре. В этой же статье в качестве свидетельства преимущества ПегИФ α -2а (с. 35) приводится ссылка на исследование среди американских ветеранов [18], где американская почва уже перестаёт быть недостатком, равно как и специфический возраст, расовая принадлежность обследованных и т.д. Не говоря уже о том, что дизайн данной работы так же, как и других рассмотренных в данном обзоре исследований (PROBE и PRACTICE) и упомянутых А. Срахі в своей статье, вообще не позволяет проводить исследование сравнительной эффективности препаратов.

Выводы

1. Все имеющиеся на данный момент исследования обладают общим недостатком, рассматривая в качестве конечных исходов суррогатные критерии (УВО).

2. Из всех рассмотренных нами работ по прямому сравнению ПегИФ α -2а с ПегИФ α -2b только

большое РКИ IDEAL может считаться достоверным, однако полученные в нем данные справедливы только в отношении генотипа 1 вируса гепатита С.

3. Систематический обзор, формально относящийся к исследованиям, занимающим в иерархии доказательности первое место, в данном случае не может считаться достоверным, так как основан на работах низкого качества, значительная часть которых по критериям количественной оценки качества вообще не должны включаться в МА.

4. Проведенный нами анализ не обнаружил доказательств большей эффективности какого-либо из сравниваемых препаратов ПегИФ.

5. Для окончательного решения вопроса об эффективности сравниваемых препаратов требуется проведение дополнительных качественных масштабных РКИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Sherman K. E., Rouster S. D., Chung R. T., Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831–837.
3. Государственный доклад о санитарно-эпидемиологической обстановке в РФ в 2008 г.
4. Awad T., Thorlund K., Hauser G., Stimac D., Mabrouk M., and Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: Systematic review of randomized trials. *Hepatology*, March 2010.
5. Rumi M., Aghemo A., Prati G. M., D'Ambrosio R., Donato M. F., Soffredini R., Del Ninno E., Russo A., Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin versus peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:108–115.
6. Ascione A., De Luca M., Tartaglione M. T., Lampasi F., Di Constanzo G. G., Lanza A. G., Picciotto F. P., Marino-Marsilia G., Fontanella L., and Leandro G. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:116–122.
7. McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L., Muir A. J., Galler G. W., McCone J., Nyberg L. M., Lee W. M., Ghalib R. H., Schiff E. R., Galati J. S., Bacon B. R., Davis M. N., Mukhopadhyay P., Koury K., Noviello S., Pedicone L. D., Brass C. A., Albrecht J. K., Sulkowski M. S.; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361(6):580–93. Erratum in: *N Engl J Med* 2009;361(10):1027.
8. Laguno M., Cifuentes C., Murillas J., Veloso S., Larrousse M., Payaras A., Bonet L., Vidal F., Milinkovic A., Bassa A., Villalonga C., Pérez I., Tural C., Martínez-Rebollar M., Calvo M., Blanco J. L., Martínez E., Sánchez-Tapias J. M., Gatell J. M., Mallolas J. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009;49(1):22–31. Erratum in: *Hepatology*. 2009;49(3):1058.
9. Scotto G., Fazio V, Fornabaio C., Tartaglia A., Di Tullio R., Saracino A., Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res* 2008;28(10): 623–9.
10. Berak H., Horban A., Wasilewski M., Stanczak J. J., Kolakowska-Rzadzka A. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2A vs alfa 2B treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes-12 week virological response analysis. *Hepatology* 2005;42(Suppl.):S1.
11. Bruno R., Sacchi P., Ciappina V, Zocchetti C., Patruno S., Maiocchi L., et al. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and

peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. *Antivir Ther* 2004;9:491–497.

12. Di Bisceglie A. M., Ghalib R. H., Hamzeh F. M., Rustgi V. K. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Viral Hepat* 2007;14:721–729.

13. Kolakowska A., Berak H., Wasilewski M., Horbon A. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology* 2008;48:1278.

14. Silva M., Poo J., Wagner F., Jackson M., Cutler D., Grace M., et al. A randomized trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alpha-2b and peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *Hepatology* 2006;45:204–213.

15. Yenice N., Mehtar O., Gumrah M., Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:94–98.

16. Sinha S., Gulur P., Patel V, Hage-Nassar G., Tenner S. A randomized prospective clinical trial comparing pegylated interferon alpha 2a/ribavirin versus pegylated interferon alpha 2b/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2004;99:237.

17. Witthoef T., Hueppe D., John C., Goelz J., Heyne R., Moeller B., Teuber G., Wollschlaeger S., Baumgarten A., Simon K.-G., Moog G., Dikopoulos N., and Mauss S. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: The PRACTICE Study. *J Viral Hepatitis* 2010.

18. Backus L. I., Boothroyd D. B., Phillips B. R., and Mole L. A. Predictors of Response of U. S. Veterans to Treatment for the Hepatitis C Virus. *Hepatology* 2007.

19. Craxi A., Piccinino F., Alberti A., Ascione A., Rizzetto M., Iannacone C., Sarracino M. Predictors of SVR in naive HCV G1 patients in real life practice: The PROBE.

20. Zeuzem S. Do Differences in Pegylation of Interferon Alfa Matter? *Gastroenterology* 2010;138(1):34–6.

21. Craxi A. PEG IFN alpha-2a vs. alpha-2b: And the winner is...? *J Hepatol* 2010;52:133–135.

22. Сюткин В. Е. Сравнение принципов применения препаратов пегированного интерферона-б-2 в лечение больных хроническим гепатитом С. *Инфекционные болезни* 2009;7:4.

23. Jadad A. R., Cook D. J., Jones A., et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998;280:278–80.

24. Jadad A. R., Moher D., Browman G. P., et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000;320:537–40.

25. Moher D., Pham B, Jones A., Cook D. J. et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352:751–56.

26. Зорин Н. А. О неправильном употреблении термина «достоверность» в российских научных психиатрических и общемедицинских статьях. Интернет-публикация, URL: <http://www.biometrica.tomsk.ru/let1.htm>.

27. Schulz K. F., Chalmers I, Hayes R. J., Altman D. G. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408–12.

28. Kunz R., Oxman A. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998;317:1185–90.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность зав. лабораторией медицинской информатики НЦН РАМН, д.м.н. О. Ю. Ребровой за помощь в трактовке статистических результатов анализируемых исследований, а так же старшему лаборанту отделения гастроэнтерологии и гепатологии университета Сент-Луиса Patricia A. Osmack за предоставление полного текста исследования Di Bisceglie et al.

Сведения об авторах:

Горайнов Сергей Вадимович

младший научный сотрудник лаборатории доказательной медицины НИИ КЭЭФ РГМУ

Зорин Никита Александрович

заведующий лабораторией доказательной медицины НИИ КЭЭФ РГМУ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Адрес для переписки:

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Телефон: +7 (495) 245–3807.
E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION

Evidence-Based Medicine

There is no evidence of superiority of any pegylated interferon in the treatment of chronic viral Hepatitis C

S. V. Goryajnov, N. A. Zorin

Currently, the most effective treatment for chronic hepatitis C (CHC) is the use of pegylated interferon drugs α -2a and α -2b (PegIF α -2b and PegIF α -2a) in combination with ribavirin. A small number of studies that compared the effectiveness of these two types of interferon, as well as summarizing, analytical articles, and reviews present discrepant data. These circumstances gave rise to a critical evaluation of publications comparing the effectiveness of these drugs in the treatment of chronic hepatitis C from the standpoint of evidence-based medicine. The analysis showed that today there is no evidence of the benefits in the efficacy of any one of the above drugs for the treatment of CHC.

Keywords: chronic hepatitis C; treatment; peginterferon alpha-2a; peginterferon alpha-2b; efficacy ; evidence-based medicine.

Анализ клинико-экономической целесообразности флуконазола (Дифлюкан) у женщин с вагинальным кандидозом с применением методики «готовности платить»

М. В. Сура, М. В. Авксентьева, Р. В. Гостищев

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, Москва

РЕФЕРАТ: В статье проанализированы клинические исследования, рассчитаны затраты на лекарственную терапию, выявлены предпочтения и «готовность платить» за противогрибковую терапию на основании анкетирования 240 женщин, проведен анализ «затраты – выгода», показана неоднозначность данных по эффективности флуконазола в сравнении с другими противогрибковыми препаратами (итраконазол, клотримазол, кетоконазол, бучоназол): в части исследований флуконазол проявлял большую, в части меньшую, в части равнозначную эффективность. Средняя стоимость лечения оригинальным препаратом флуконазола дифлюкан составила 373,79 ± 34,03 руб.: при наиболее удобном режиме дозирования по сравнению с другими противогрибковыми препаратами по стоимости он уступал только оригинальному итраконазолу. Тем не менее, более 60% женщин, принявших участие в анкетировании, в качестве предпочтительной схемы противогрибковой терапии вагинального кандидоза выбрали прием препарата внутрь по 1 капсуле однократно при средней стоимости терапии в 350 руб. (соответствует терапии флуконазолом) из 4 альтернативных вариантов лечения. Средняя «готовность платить» за противогрибковую терапию среди опрошенных женщин варьировала от 458,46 до 785,17 руб. (в зависимости от возраста, принадлежности к медицинской профессии, материального положения), т.е. всегда превышала реальную стоимость противогрибковой терапии флуконазолом (дифлюкан), медиана «готовности платить» была равной 500 руб., разброс от 50 до 5000 руб.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: флуконазол (дифлюкан), вагинальный кандидоз, анализ «затраты – выгода», «готовность платить».

Заболееваемость вагинальным кандидозом за последние 20 лет резко возросла. В настоящее время кандидоз стоит на втором месте после бактериального вагиноза среди всех инфекций влагалища (по другим данным, на первом с частотой около 20 %) и является одной из наиболее распространенных причин обращения к гинекологу [1].

Основным возбудителем вагинального кандидоза является *Candida albicans*. В России *C. albicans* выделяется не менее чем в 80 % случаев. За последние 10 лет распространенность вагинального кандидоза, вызванного другими видами, увеличилась почти вдвое.

В связи с выраженной тенденцией к распространению вагинального кандидоза особое значение в настоящее время приобретает проблема его лечения, в особенности терапия заболевания с хроническим рецидивирующим течением [2].

Проводимое в настоящее время преимущественно местное лечение эпизодов вагинального кандидоза зачастую имеет низкую комплаентность. Использование ряда антимикотиков (например, кетоконазол) для лечения вагинального кандидоза

не оправдано из-за большого числа побочных реакций [3].

Системный антимикотик из группы битриазолов флуконазол (дифлюкан) лишен этих недостатков и применяется для лечения грибковых инфекций различной локализации. Механизм его действия, как и других имидазолов, заключается в подавлении Р-450 медиаторных энзимов, которые участвуют в синтезе стерола — важной составной части клеточной стенки гриба. Флуконазол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта при приеме per os. Его биодоступность мало зависит от приема пищи и рН желудочного содержимого и достигает 90 %. Примерно 80 % принятой дозы выводится в неизменном виде с мочой. Показано, что однократный прием 150 мг флуконазола создает в плазме на протяжении 3 – 4 дней концентрации препарата, превышающие минимальные подавляющие концентрации (МПК) для большинства штаммов *C. albicans* (0,4 – 0,8 мг/л) [1].

Наличие на фармацевтическом рынке страны наряду с флуконазолом множества различных противогрибковых препаратов, применяющихся для

лечения вагинального, вульвовагинального кандидоза и различающихся по механизму действия, показателям эффективности и безопасности, способу применения, режиму дозирования и цене, обуславливает актуальность проведения настоящего клинико-экономического исследования.

Цель исследования состояла в оценке клинико-экономической целесообразности применения флуконазола у женщин с вагинальным кандидозом (молочницей). В задачи исследования входило:

1. Провести анализ клинических исследований применения флуконазола в сравнении с другими схемами противогрибковой терапии.
2. Рассчитать затраты на терапию вагинального кандидоза различными схемами противогрибковой терапии.
3. Разработать методику проведения клинико-экономического анализа применения флуконазола по сравнению с другими схемами противогрибковой терапии.
4. Изучить методику «готовность платить» за противогрибковую терапию вагинального кандидоза (анкетирование).
5. Провести анализ «затраты – выгода» применения флуконазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования проанализированы: существующая доказательная база применения флуконазола в сравнении с другими современными схемами противогрибковой терапии вагинального кандидоза, затраты, методика «готовность платить» за противогрибковую терапию, а также оценка показателя «затраты/выгода».

Поиск клинических исследований и систематических обзоров осуществлялся в базе данных MEDLINE (доступ через поисковую систему www.pubmed.gov), базе данных Центра исследований и развития Университета Йорка (Великобритания; <http://www.york.ac.uk/inst/crd>) и Кокрановской библиотеки (The Cochrane Library, 2009 г.; www.cochrane.org).

Были рассчитаны затраты на лекарственное лечение вагинального кандидоза следующими противогрибковыми препаратами: флуконазол (дифлюкан), клотримазол (кандид), итраконазол (орунгал, ирунин) и натамицин (пимафуцин). Выбор препаратов сравнения был обусловлен наиболее частым их назначением в современной терапевтической практике и наличием клинических исследований их применения по сравнению с флуконазолом. Цена воспроизведенных препаратов не учитывалась в исследовании из-за отсутствия надежных данных об их эффективности. Цены на лекарственные препараты рассчитывались на основании данных сайта www.medlux.ru на 21.10.2009 г. Рассчитывались средние (средняя арифметическая \pm стандартное отклонение, медиана), минимальные и максималь-

ные цены за упаковку каждого лекарственного средства и затраты на период лечения.

Дозировки препаратов и длительность лечения, заложенная в расчет затрат, соответствовали инструкциям по применению препаратов и данным клинических исследований.

Для оценки «готовности платить» за противогрибковую терапию вагинального кандидоза было проведено анкетирование женщин: студенток медицинского вуза, врачей, медицинских сестер в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова и на кафедре клинической фармакологии РГМУ, расположенной на базе ГКБ № 6 Москвы, пациенток поликлиники Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ).

Была разработана анкета, состоящая из 9 вопросов:

- 1) наличие вагинального кандидоза в анамнезе;
- 2) наличие вагинального кандидоза на момент проведения анкетирования;
- 3) предпочтительный способ применения препаратов для лечения вагинального кандидоза;
- 4) выбор предпочтительного препарата из нескольких с равной эффективностью (75 – 90 %, по данным клинических исследований), но разным способом применения и ценой;
- 5) максимальная сумма, которую респондентка готова платить за эффективное лечение кандидоза,
- 6) возраст;
- 7) профессия;
- 8) уровень материального благосостояния (очень хороший, хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный);
- 9) среднемесячный доход на 1 человека в семье.

В вопросе 4 респонденткам предлагалось выбрать из 4 гипотетических препаратов (название не указывалось):

- прием внутрь 1 капсула однократно, средняя цена 350 руб.;
- интравагинально по 1 таблетке в сутки в течение 6 дней, 50 руб.
- интравагинально по 1 вагинальному суппозиторию в сутки в течение 3 – 6 дней, 215 руб.;
- внутрь по 2 капсулы в течение 3 дней, 600 руб.

Указанная в анкете ориентировочная стоимость терапии рассчитывалась на основании усредненных цен московских аптек (данные сайта www.medlux.ru на момент составления анкеты) на следующие препараты соответственно: флуконазол (дифлюкан), клотримазол (кандид), итраконазол (орунгал, ирунин) и натамицин (пимафуцин). Для простоты восприятия информации респондентами стоимость терапии округлялась.

В анкетировании приняло участие 240 женщин в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст $29,2 \pm 7,7$ лет. Наряду с общим анализом анкет всех респондентов для более детальной оценки был выделен ряд подгрупп в зависимости от профессии (меди-

цинские работники/иные специальности); дохода (более/менее 10 тыс. руб.); заболеваемости вагинальным кандидозом (болевшие/неболевшие); возраста (18 – 30/31 – 55 лет).

Полученные в результате анализа «затраты – выгода» результаты представлялись в виде показателя соотношения выгоды и затрат, а также в виде абсолютной разницы между затратами и выгодой в денежном выражении:

$$BCR = B/C, \quad CBD = C - B,$$

где BCR (benefit-cost ratio) — соотношение «выгоды/затраты» при применении флуконазола (дифлюкана); CBD (cost-benefit difference) — абсолютная разница между затратами и выгодой в денежном выражении при применении флуконазола; В — выгода (в денежном выражении), «готовность платить» — максимальная сумма, которую женщины готовы заплатить за эффективное лечение вагинального кандидоза; С — затраты на применение флуконазола — стоимость курса терапии.

Расчет показателей «затраты/выгода» проводился по средним (средней арифметической и медиане), минимальным и максимальным значениям розничных цен на флуконазол и величине «готовности платить», выявленной по результатам анкетирования.

Для оценки достоверности различий между группами в предпочтениях по отношению к лекарственным средствам для лечения вагинального кандидоза был использован критерий хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени накоплен богатый опыт применения флуконазола при вагинальном кандидозе. Его эффективность и безопасность по сравнению с плацебо и другими препаратами изучена в значительном числе клинических исследований (табл. 1). Из 12 проанализированных исследований с активным контролем в четырех была показана большая эффективность флуконазола по сравнению с другими противогрибковыми лекарственными средствами, в трех — меньшая эффективность

(в одном из них не по всем анализируемым критериям), в пяти — эффективность была одинаковой.

В метаанализе, включившем 6 рандомизированных клинических исследований (общее число пациентов 1092), изучалась эффективность и безопасность применения флуконазола в сравнении с итраконазолом у небеременных женщин с острым неосложненным вагинальным и вульвовагинальным кандидозом [4]. Была показана в целом равная эффективность и безопасность флуконазола в сравнении с итраконазолом: не отмечено статистически значимых различий в отношении клинического и микологического ответа, а также по частоте развития побочных эффектов со стороны нервной и пищеварительной систем.

Таким образом, проведенный анализ материалов о клинической эффективности и безопасности применения флуконазола в дозе 150 мг однократно в терапии пациенток с вагинальным кандидозом в сравнении с другими противогрибковыми препаратами (итраконазол, клотримазол, кетоконазол, бутоконазол) показал его высокую эффективность, хорошую переносимость, а также высокую комплаентность. Вместе с тем анализ не позволил сделать однозначных выводов в отношении большей или меньшей эффективности флуконазола. В части исследований препарат показал большую, в части — меньшую, в части — равнозначную эффективность как в отношении клинического ответа, так и в отношении эрадикации *Candida albicans*. Подобная ситуация не позволяет проводить клинико-экономический анализ флуконазола по сравнению с другими препаратами с использованием метода «затраты – эффективность».

Флуконазол отличается удобным способом применения (внутри) и режимом дозирования (однократно), что способствует повышению комплаентности пациенток и может делать его предпочтительным по сравнению с препаратами с иным режимом дозирования. В подобной ситуации оптимальным методом клинико-экономического исследования является анализ «затраты – выгода», при этом в качестве инструмента определения «выгоды» от применения флуконазола может быть выбрана методика «готовности платить», позволяю-

Таблица 1 | Результаты клинических исследований флуконазола для лечения вагинального кандидоза

Препарат сравнения	Общее число исследований	Из них показали:		
		преимущество флуконазола	преимущество препарата сравнения	одинаковую эффективность
Плацебо [5]	1	1	0	0
Бутоконазол [6]	1	0	1 (±)	0
Итраконазол [7 – 9]	3	0	1	2
Клотримазол [8 – 13]	6	3	1	2
Кетоконазол [14, 15]	2	1	0	1

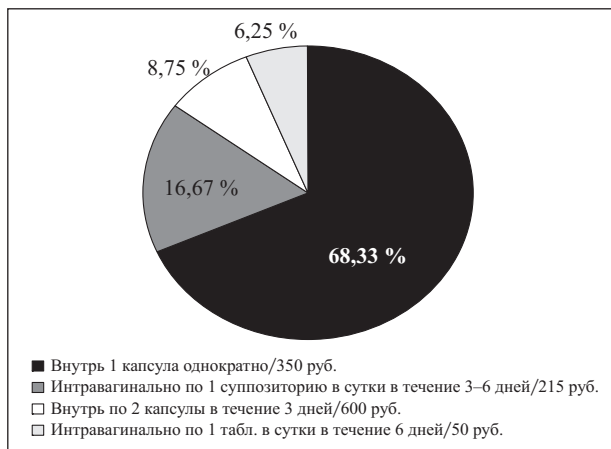
Примечание: (±) означает преимущество по одним критериям и отсутствие различий по другим.

шая выявить предпочтения пациенток с учетом ожидаемой эффективности и стоимости лечения.

Данные анализа стоимости противогрибковой терапии представлены в табл. 2. Имеют место значительные колебания цен на противогрибковые препараты, в том числе существен разрыв минимальных и максимальных затрат на один и тот же препарат. Наименьшими затратами за курс противогрибковой терапии характеризуется клотримазол (кандид) — $45,15 \pm 7,40$ руб., наибольшими — итраконазол (орунгал, ирунин) — $751,43 \pm 329,95$ руб. Флуконазол (дифлюкан) при наиболее удобном режиме дозирования по сравнению с другими противогрибковыми препаратами по стоимости уступает только итраконазолу (орунгал, ирунин).

Удобство в применении того или иного противогрибкового препарата, даже несмотря на его большую стоимость, может стать решающим аргументом в пользу его приоритетного выбора. При анализе предпочтений женщинами того или иного способа применения противогрибковых препаратов большая часть (65,83 %) выбрали терапию «внутри 1 капсула однократно». Распределение в предпочтениях женщин между другими способами терапии было следующим: интравагинально содержимое одного аппликатора с кремом (или 1 таблетка) однократно — 12,92 %; интравагинально по 1 вагинальному суппозиторию в сутки в течение 3–6 дней — 12,08 %; внутри по 1–2 капсуле в сутки в течение 3–5 дней — 8,33 %; интравагинально по 1 таблетке в сутки в течение 6 дней — 3,75 %; безразлично — 6,67 %.

Распределение ответов на вопрос относительно предпочтительного препарата с учетом его цены и способа применения при условии равной эффективности имеющихся альтернатив представлено на рисунке. Наибольшая доля женщин (68,33 %) предпочли прием препарата внутри однократно при



Распределение ответов на вопрос о предпочтительном препарате из числа имеющих равноэффективных альтернатив с учетом способа применения и цены

средней стоимости терапии 350 руб., т.е. предпочли назначение оригинального флуконазола остальным схемам. Наименьшее число респондентов выбрали в качестве схемы противогрибковой терапии назначение препарата интравагинально по 1 таблетке в сутки в течение 6 дней, хотя стоимость этого способа лечения была минимальной — 50 руб. (подразумевался препарат клотримазола кандид). Возможно, негативное отношение к данному способу терапии было обусловлено как неудобством, так и низкой, как это ни странно, стоимостью — недоверием к тому, что терапия за 50 руб. может быть столь же эффективной, что и за 600 руб. Эту гипотезу подтверждает и значительно большая доля (16,67 %) выбравших схожую схему терапии — интравагинально по 1 суппозиторию в течение 3–6 дней, но при значительно большей цене — 215 руб. (подразумевался препарат натамицина пимафуцин).

Таблица 2 | Стоимость терапии вагинального кандидоза различными противогрибковыми препаратами (в руб.)

МНН	Торговое наименование	Режим дозирования	Лекарственная форма	Стоимость упаковки: средняя медиана (min – max)	Стоимость курса лечения: средняя медиана (min – max)
Флуконазол	Дифлюкан	Внутри капсула 150 мг однократно	Капсулы 150 мг № 1	$373,79 \pm 34,03$ 385,00 (243,00 – 555,00)	$373,79 \pm 34,03$ 385,00 (243,00 – 555,00)
Клотримазол	Кандид	Интравагинально таблетки 100 мг в течение 6 дней	Таблетки вагинальные 100 мг № 6	$45,15 \pm 7,40$ 42,00 (34,00 – 76,00)	$45,15 \pm 7,40$ 42,00 (34,00 – 76,00)
Итраконазол	Орунгал (Ирунин)	Внутри капсулы по 200 мг в сутки в течение 3 дней	Капсулы 100 мг № 14	$1753,33 \pm 769,89$ 2145,60 (525,00 – 3335,00)	$751,43 \pm 329,95$ 919,54 (225,00 – 1429,29)
Натамицин	Пимафуцин	Интравагинально по 100 мг в сутки в течение 3–6 дней	Вагинальные суппозитории 100 мг № 3	$216,30 \pm 22,06$ 225,00 (119,00 – 310,00)	$216,30 \pm 22,06$ 225,00 (119,00 – 310,00)

При этом средний месячный доход на одного члена семьи в изучаемой группе составил более 10 000 руб. у 60,8 % респондентов, от 5000 до 10 000 руб. у 36,7 % респондентов и менее 5000 руб. у 2,5 % респондентов.

Максимальная сумма, которую женщины готовы были заплатить за лекарственное лечение молочницы при эффективности в 75 – 90 % составила в среднем по группе 657,21 руб. (медиана 500 руб., разброс 50 – 5000 руб.). Для подавляющего числа респондентов (около 76 %) максимальные значения не превышали 1000 руб., т.е. 1000 руб. следует рассматривать как наиболее вероятную наибольшую максимальную сумму, которую готово заплатить подавляющее большинство опрошенных женщины (четыре из каждых пяти) за излечение от вагинального кандидоза.

Реальная стоимость терапии флуконазолом, клотримазолом и натамицином меньше в сравнении с медианой, средним и максимальным значениями показателя «готовности платить». Реальная стоимость лечения клотримазолом меньше, чем минимальные значения «готовности платить» женщин за эту схему терапии (50 руб.), а реальная стоимость терапии итраконазолом больше, чем медиана, минимальные и средние значения показателя «готовности платить».

Таким образом, в ходе настоящего анкетирования было показано, что наиболее предпочтительным способом терапии вагинального кандидоза является прием препарата однократно внутрь при средней стоимости терапии, равной 350 руб., т.е. предпочтение было отдано оригинальному флуконазолу. Максимальная сумма, которую женщины готовы были заплатить за лекарственное лечение молочницы, превышала реальную среднюю стоимость терапии флуконазолом и колебалась в пределах от 270 до 4445 руб. в зависимости от способа расчета (медиана, среднее, максимальное значение показателя «готовности платить»). Только для небольшой части женщин, у которых выявлена минимальная «готовность платить» за лечение вагинального кандидоза, оригинальный флуконазол теряет экономическую привлекательность. Доля женщин, которые готовы платить за лекарственную терапию вагинального кандидоза меньше средней стоимости терапии флуконазолом, составляет 22,5 %.

При проведении анализа в различных подгруппах респондентов более 60 % женщин, принявших участие в анкетировании, вне зависимости от принадлежности к медицинской профессии, материального положения, наличия или отсутствия вагинального кандидоза в анамнезе, а также возраста в качестве схемы противогрибковой терапии вагинального кандидоза предпочли прием препарата внутрь по 1 капсуле однократно при средней стоимости терапии в 350 руб., т.е. терапию флуконазолом. Среднее значение «готовности платить» за противогрибковую терапию среди опрошенных женщин варьировало от 458,46 до 785,17 руб., т.е. всегда превышало реальную стоимость противогрибковой терапии флуконазолом, при этом медиана «готовности платить» была равной 500 руб., а показатели минимального и максимального значений колебались в диапазоне от 50 до 5000 руб.

В связи с тем, что выявленные тенденции максимальных значений «готовности платить» по всей группе респондентов и по выделенным в ней подгруппам в зависимости от профессии, дохода, анамнеза и возраста в целом совпадают, для проведения клинико-экономических расчетов были использованы данные, полученные по всей группе респондентов.

Результаты анализа «затраты – выгода» представлены в табл 3, из данных которой видно, что применение оригинального флуконазола является экономически целесообразным по сравнению с другими препаратами. Так, при анализе «затраты – выгода» по средним значениям затрат на лечение и «готовности платить» «выгода» от применения флуконазола превышает существующие в реальной практике затраты в 1,76 раза или на 283,43 руб. При расчете по медиане затрат «выгода» от применения флуконазола становится чуть менее выраженной, но также существенной, в 1,30 раз или на 115,00 руб. превосходя реальные затраты.

«Выгода» от применения флуконазола становится максимальной при расчете по максимальному значению «готовности платить» и минимальной стоимости препарата: в 20,6 раз или на 4757,00 руб. превышая реальные показатели затрат. Только при расчетах по минимальному значению «готовности платить» и максимальной цене на препарат флуконазол теряет экономическую привлекательность для потребителя.

Таблица 3 | Анализ «затраты – выгода» применения флуконазола у женщин с вагинальным кандидозом

Значение	Стоимость курса терапии флуконазолом, руб.	Значение «готовности платить», руб.	Соотношение «выгода/затраты»	Разница между «выгодой» и «затратами», руб.
Среднее	373,79	657,21	1,76	283,42
Медиана	385,00	500,00	1,30	115,00
Min – max	243,00 – 555,00	50,00 – 5000,00	0,09 – 20,6	–505,00 – 4757,00

Важно отметить, что согласно проведенному анкетированию доля женщин, которые готовы платить за лекарственную терапию вагинального кандидоза меньше средней стоимости терапии флуконазолом, составляет 22,5 %, а меньше реальной минимальной стоимости — 10,83 %.

Таким образом, результаты анализа «затраты – выгода», проведенного на основании методики «готовности платить», показали клинико-экономическую целесообразность применения оригинального флуконазола у женщин с вагинальным кандидозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Караулов А. В., Маликов В. Е., Сергеев Ю. В., Жарикова Н. Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. Интернет-публикация: <http://nature.web.ru/>.
2. Байрамова Г. Р. Возможности терапии вульвовагинального кандидоза. Интернет-публикация: [http:// MedTema.ru](http://MedTema.ru)
3. Анкирская А. С., Муравьева В. В., Демидова Е. М., Карпова О. Ю., Зайдиева Я. З., Фурсова С. А. Дифлюкан-150: опыт лечения и профилактики вагинального кандидоза. URL: <http://www.medicalexpress.uz/>
4. Pitsouni E., Iavazzo C., Falagas M. E. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):153 – 160.
5. Sobel J. D., Wiesenfeld H. C. et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351(9):876 – 83.
6. Seidman L. S., Skokos C. K. An evaluation of butoconazole nitrate 2 % site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13(4):197 – 206.
7. De Punzio C, Garutti P, Mollica G, Nappi C, Piccoli R, Genazzani A. R. Fluconazole 150 mg single dose versus itraconazole 200 mg per day for 3 days in the treatment of acute vaginal candidiasis: a double-blind randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106(2):193 – 7.
8. Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., Hayasaki Y., Tamaya T. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. *Chemotherapy* 1998;44(5):364 – 8.

9. Woolley P. D., Higgins S. P. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. *Br J Clin Pract* 1995;49(2):65 – 6.

10. A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Report of an international multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(2): 226 – 32.

11. Mikamo H., Izumi K., Ito K., Tamaya T. Comparative study of the effectiveness of oral fluconazole and intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1995;3(1):7 – 11.

12. O-Prasertsawat P., Boulter A. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand. *Sex Transm Dis* 1995;22(4):228 – 30.

13. Sobel J. D., Brooker D. et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of Candida vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4 Pt 1):1263 – 8.

14. Kutzer E., Oittner R., Leodolter S., Brammer K. W. A comparison of fluconazole and ketoconazole in the oral treatment of vaginal candidiasis; report of a double-blind multicentre trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;29(4):305 – 13.

15. Mazziotti F., Cirillo L., Arena V., Cipriani P. et al. Comparative clinical study of a new imidazole molecule (fluconazole) and ketoconazole in the treatment of *Candida albicans vulvovaginitis*. *Minerva Ginecol* 1992;44(12):653 – 9.

Сведения об авторах:

Авксентьева Мария Владимировна

зам. директора НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, д-р мед. наук.

Сура Мария Владимировна

зав. лабораторией моделирования и автоматизации лекарственного обеспечения НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, канд. мед. наук.

Гостищев Роман Витальевич

студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

Адрес для переписки:

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Телефон: +7 (495) 245-3807.
E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION

Clinical and Economic Analysis

Analysis of clinical and economic feasibility of fluconazole (Diflucan) in women with vaginal candidiasis using «willingness to pay» method

M. V. Sura, M. V. Avxentyeva, R. V. Gostishchev

Analysis of clinical trials was performed, costs of drug therapy were calculated and the preference and «willingness to pay» for antifungal therapy proceeding from the survey data (240 women) were revealed. «Cost-benefit» analysis was performed. Results. Shown is the ambiguity of data on the fluconazole effectiveness in comparison with other antifungal drugs (itraconazole, clotrimazole, ketoconazole, butokonazol). The average cost of fluconazole therapy with the original drug Diflucan was 373.79 ± 34.03 rub. At the most convenient mode of dosing compared to other antifungal drugs, Diflucan was inferior in cost only to the original itraconazole. Nevertheless, more than 60% of women participated in the survey, have chosen convenient fluconazole therapy (1 capsule per os, once, at an average cost of about 350 rub.) as a preferred scheme of antifungal therapy of vaginal candidiasis (4 alternative treatment options being available). The average "willingness to pay" for antifungal therapy among the women surveyed ranged from 458.46 to 785.17 rub. (depending on age, group affiliation, economic status), i.e., always exceed the real cost of antifungal fluconazole (Diflucan) therapy, the "willingness to pay" median was equal to 500 rubles. (trading range from 50 to 5000 rubles).

Keywords: fluconazole (Diflucan), vaginal candidiasis, «cost-benefit» analysis, «willingness to pay».

Роль и место статистического анализа в современных медицинских исследованиях

О. Ю. Реброва

МОО «Общество специалистов доказательной медицины», Москва

РЕФЕРАТ: Применение методов статистики не должно ограничиваться анализом накопленных в ходе исследования данных. Статистическое сопровождение медицинских исследований должно осуществляться на всем его протяжении: на этапе планирования (определение задач, дизайна исследования, объемов выборок, разработка протокола, графика, формирование групп), на этапах сбора данных, их анализа, представления результатов исследования в публикациях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: статистический анализ, медицинские исследования, клинические исследования, статистическое сопровождение

До настоящего времени распространенным является мнение о том, что применение методов статистического анализа должно ограничиваться анализом накопленных в ходе исследования данных. Однако с современных позиций такие представления могут считаться устаревшими.

Следование концепции доказательной медицины, получившей свое развитие и признание в последние 20 лет, заключается в стремлении врача использовать в своей практике научно обоснованные методы профилактики, диагностики и лечения. Научная же обоснованность того или иного медицинского вмешательства может быть получена в ходе правильно организованного и проведенного исследования, его эффективности и безопасности. Что же подразумевается под правильной организацией и проведением исследования? Прежде всего это адекватность методологии исследования (дизайна и методов) его задач. Однако соответствие дизайна исследования задач является абсолютно необходимым, но недостаточным условием правильности исследования. Не менее важную роль играет статистическое сопровождение исследования на всех его этапах.

По-видимому, ни у кого не вызывает сомнения, что методы статистического анализа не менее просты, чем методы иммунохимии или томографии, и должны применяться специалистами в данной области. К сожалению, в России число таких специалистов в настоящее время крайне невелико, что не способствует качеству проводимых исследований и надежности их результатов. Об этом свидетельствуют исследования публикаций ведущих российских медицинских журналов в аспекте корректности выполнения статистического анализа авторами [1, 2], а также постоянно обновляющиеся материалы раздела «Кунсткамера» сайта [\[metrika.tomsk.ru\]\(http://metrika.tomsk.ru\). Такая ситуация связана с тем, что даже в аспирантуре медикам по-прежнему не преподается статистический анализ данных. Конечно, в серьезных клинических исследованиях медицинских вмешательств такая ситуация является неприемлемой, поскольку делает выводы об эффектах, не обоснованными научно. Более того, может возникнуть обеспокоенность по поводу этичности проводимых исследований. В настоящее время за рубежом считается общепризнанным, что неправильно проведенное исследование является неэтичным по крайней мере по следующим причинам:](http://www.bio-</p></div><div data-bbox=)

- 1) участники (как люди, так и животные) в ходе такого исследования подвергаются неоправданному риску;
- 2) неэффективно используются финансовые ресурсы, время исследователей и т.п., которые могли бы быть потрачены на решение других проблем;
- 3) после публикации неверных результатов дальнейшие исследования направляются в неправильное русло;
- 4) применение неверных результатов исследования в медицинской практике может нанести вред больным.

В отношении клинических испытаний наиболее общие требования по применению статистики были установлены рекомендациями стандарта надлежащей клинической практики (good clinical practice, GCP) в 1996 г. (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E6). Многие вопросы, связанные со статистическими принципами и методологией, затрагиваются и в других многочисленных рекомендациях ICH. Наиболее важным документом являются принятые в 1998 г. рекомендации «Статистические принципы

для клинических испытаний» («Statistical Principles for Clinical Trials», ICH E9).

Рассмотрим вопросы статистического сопровождения на различных этапах исследований.

1. Планирование исследования и разработка протокола

Этап планирования исследования является оптимальным для начала совместной работы со статистиком.

Определение цели и задач

Прежде всего авторам исследования нужно ответить на вопрос, направлено ли данное исследование на проверку научных гипотез (например, об эффективности медицинского вмешательства), либо на выдвижение научных гипотез (т.е. обнаружение новых, ранее неизвестных закономерностей). Конечно, в одном исследовании могут сочетаться обе эти цели, однако авторы должны четко разделять два этих компонента работы.

Исследования эффективности медицинских вмешательств (диагностических, лечебных, профилактических) относятся к первому типу. На данном этапе исследования нужно определить, какие именно из возможных гипотез будут проверяться: гипотезы преимуществ, эквивалентности или не уступающей эффективности, дозозависимости эффекта вмешательств. В каждом из этих вариантов исследований применяются свои статистические подходы.

При исследовании эффекта вмешательства необходимо определить основной (надежный, валидизированный) критерий оценки эффекта и величину ожидаемого эффекта, которая являлась бы клинически значимой, т.е. меняющей клиническую практику. При исследовании безопасности и переносимости вмешательства обычно определяется набор клинических признаков, лабораторных и инструментальных тестов, побочных эффектов, который затем анализируется в комплексе с преимущественным учетом ошибки 2-го рода.

В зависимости от целей и задач работы определяются целевая популяция, факторы, обеспечивающие репрезентативность выборки, правильное соотношение критериев включения и исключения.

Разработка дизайна исследования

В зависимости от поставленных задач необходимо определить, будет ли исследование одномоментным, либо динамическим, пассивным или активным, проспективным или ретроспективным.

Современные клинические испытания относятся к классу проспективных исследований с группой контроля, рандомизацией, маскированием вмешательства («ослеплением»). Они могут быть организованы разными способами, среди которых — параллельная, перекрестная, парная, последовательная, адаптивная структуры, факторный протокол и

др. Все перечисленные способы планирования исследования (кроме первого) достаточно сложны. Для планирования испытаний с такими типами структуры требуется участие статистика.

При разработке дизайна исследования стоит задача минимизировать возможные смещения (систематические ошибки), которые могут привести к неверной оценке эффекта.

Определение необходимых объемов выборок

В современных клинических исследованиях стоимость включения в исследование каждого больного велика, поэтому перед организаторами работы встает вопрос: какое минимально необходимое количество больных необходимо включить в исследование, чтобы этого было достаточно для доказательства существования эффекта вмешательства определенной (обычно клинически значимой) величины? Для ответа на это вопрос необходим расчет объема выборок, который может быть сделан на основе учета:

- 1) величины ожидаемого эффекта, который являлся бы клинически значимым;
- 2) установленного допустимого уровня статистической значимости (ошибки переоценки эффекта);
- 3) мощности исследования (зависящей от допустимой вероятности недооценки эффекта).

Разработка протокола и графика

Протокол, который должен быть разработан до начала исследования, а в ряде случаев и зарегистрирован уполномоченными организациями, должен отражать основные статистические аспекты исследования. Требуется заранее определить и конкретных специалистов-статистиков, о чем часто отечественные организаторы исследований забывают. Важно, чтобы протокол был согласован со статистиками, что помогает избежать ошибок, которые на более поздних этапах исследования уже исправить невозможно. Также важно, чтобы в графике проведения исследования было предусмотрено определенное время для анализа данных, обычно не менее 2 недель.

Всегда, когда это возможно, в протоколах надо предусматривать использование объективных методов измерения и стандартного представления данных: все измеряемые признаки должны быть измерены стандартными объективными методами, клинические признаки должны оцениваться с помощью принятых международных шкал и т.д.

Формирование несмещенных групп

Включение объекта в исследование осуществляется на основе применения критериев включения и исключения в исследование. Следующим этапом является определение, в которую из двух (или более) групп следует включить данный объект исследования. Двумя основными методами форми-

рования несмещенных групп являются случайное распределение по группам и маскирование вмешательства.

Смысл случайного (т.е. непредсказуемого заранее) распределения по группам состоит в случайном распределении по группам таких признаков объектов наблюдения, которые потенциально могут влиять на величину эффекта, причем как заранее известных (таких, например, как возраст и пол), так и неизвестных.

Случайное распределение осуществляется применением рандомизации, которая является в настоящее время стандартной процедурой для контролируемых исследований медицинских вмешательств. Она проводится с использованием функции генератора случайных чисел, обычно реализованного в программных пакетах статистического анализа данных. Рандомизация обеспечивает случайное распределение объектов исследования по группам исследования, однако не гарантирует эквивалентности (сопоставимости) групп в случае их относительно небольшого объема. В таких ситуациях предпочтительно использовать различные модификации рандомизации – стратификационную, блоковую, кластерную и т.д.

Для распределения по группам (особенно в случае их небольшого объема) также может применяться процедура так называемой минимизации, обеспечивающая сопоставимость групп по нескольким прогностическим признакам (факторам), предположительно влияющим на исход. Минимизация основана на принципе снижения дисбаланса групп.

Правильное проведение процедур рандомизации и минимизации должно обеспечиваться специалистами в области статистики, поскольку технически бывают достаточно сложны.

Для оценки сопоставимости групп чаще всего проводится сравнение их основных исходных характеристик с помощью статистических критериев или тестов. Отсутствие исходных различий групп позволяет предполагать, что преимущество в эффективности испытываемого нового вмешательства или диагностического метода объясняется именно им, а не какими-либо различиями (несопоставимостью) исследуемых групп.

Маскирование вмешательства («ослепление») — это способ сведения к минимуму субъективности и тенденциозности в ходе проведения испытаний. Искажения могут возникать как от объектов, так и от субъектов исследования. Выделяют следующие степени маскирования: простое (больной не знает о применяемом к нему вмешательстве), двойное (не знают ни больной, ни врач) и тройное (не знают ни больной, ни врач, ни статистик). Примененная в исследовании степень маскирования пропорциональна степени объективности его результатов.

2. Сбор данных

Сбор данных в современных мультицентровых клинических исследованиях обычно проводится с использованием удаленного доступа к базе данных, разработанной организаторами исследования. При этом с помощью определенных технических средств обеспечивается конфиденциальность передаваемых персональных данных.

Важной проблемой является мониторинг собираемой информации. Здесь важно контролировать различные обстоятельства, среди которых — различные нарушения протокола, отклонения данных от заданных допустимых диапазонов их значений, несоответствие данных заданным форматам, пропуски данных, «выбросы» (сильно отклоняющиеся значения) данных, выбывание больных из динамического исследования.

Если объем выборки не был заранее спланирован в связи с недостатком информации об ожидаемой величине эффекта, то в процессе выполнения исследования может проводиться промежуточный анализ уже включенных наблюдений. В этом случае может быть обеспечена минимизация числа больных путем набора необходимого, но при этом достаточного числа больных для выявления необходимой величины эффекта. Возможно также регулирование критериев включения и исключения по ходу исследования, если возникают трудности с набором больных.

В длительных динамических исследованиях существенна проблема выбывания больных из-под наблюдения по разным причинам, приводящего, в частности, к возникновению дисбаланса исходно сопоставимых групп. Оценка существенности выбывания также должна выполняться с помощью статистического анализа данных.

3. Анализ данных

Данный этап работы является наиболее типичным периодом привлечения статистиков к выполнению исследования. Безусловно, это неверный подход, поскольку ошибки в планировании исследования и сборе данных первичны. Если структура исследования неадекватна задачам исследования и чревата систематическими ошибками, то даже самый совершенный статистический анализ не обеспечит научно обоснованных результатов. Существует английская поговорка: «garbage in, garbage out», т.е. «из мусора конфетку не сделаешь». Существует и другая опасность: статистический анализ может придавать исследованию наукообразность, т.е. «обманчивую внешность», вводящую в заблуждение читателя. Поэтому профессиональные специалисты-статистики не берутся за обработку заведомо некачественных исходных данных.

Столь же драматична ситуация, когда исследование спланировано правильно, но статистический

анализ проведен плохо. Ошибки в статистическом анализе ведут к неверным выводам.

Анализ данных состоит из следующих основных этапов:

- проверка данных (логический и формальный контроль);
- выполнение предварительных расчетов и преобразований данных (вычисление коэффициентов и функций, кодирование градаций, логарифмирование данных и др.);
- определение подходов к анализу данных в клинических испытаниях (по назначенному либо фактически полученному лечению);
- выбор адекватных задачам исследования статистических тестов для анализа данных с учетом типов данных, свойств выборок, априорных предположений;
 - описательная статистика;
 - расчет доверительных интервалов;
 - проверка статистических гипотез (первичный анализ данных);
 - анализ в подгруппах, анализ ковариат (вторичный анализ данных).

Каждый из перечисленных этапов содержит свои трудности и, безусловно, должен выполняться с полным пониманием существа работы, что требует привлечения специалистов в области статистического анализа данных. Особую сложность обычно представляют корректная интерпретация результатов статистического анализа и формулировка выводов. При этом должны приниматься во внимание обобщаемость и достоверность исследования.

4. Представление результатов в публикациях и отчетах

Описание процедуры и результатов статистического анализа данных в статьях, отчетах, диссертациях должно соответствовать установленным в мировой медицинской научной литературе канонам. Так, для исследований нового диагностического метода рекомендуется использовать описание в соответствии с соглашением STARD — «Стандартом отчета об исследованиях diagnosti-

ческой точности» (www.stard-statement.org). При подготовке отчетов о рандомизированных клинических испытаниях следует ориентироваться на соглашение CONSORT — «Консолидированные стандарты отчета о клинических испытаниях» (www.consort-statement.org) и рекомендации ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клинических испытаниях». Первые два упомянутых документа носят рамочный характер и включают лишь основные требования к представлению результатов статистического анализа, включая подготовку рисунков и таблиц. Существуют и другие многочисленные рекомендации и руководства по описанию процедуры и результатов статистического анализа. Следует подчеркнуть, что весьма важным является представление результатов в форме, пригодной для их последующего включения в количественные метаанализы.

Таким образом, статистическое сопровождение медицинских исследований должно осуществляться на всем его протяжении, начиная от этапа планирования и заканчивая подготовкой публикаций и отчетов, за которые статистик несет ответственность наравне с другими авторами исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зорин Н. А., Немцов А. В. Формализованная экспертная оценка качества исследовательских публикаций в психиатрии. Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2001;3:64 – 68.
2. Реброва О. Ю. Динамика качества представления результатов статистического анализа в оригинальных статьях журнала «Проблемы эндокринологии» за 1999 – 2006 гг. Проблемы эндокринологии 2007;53(5):31 – 33.

Сведения об авторе:

Реброва Ольга Юрьевна

председатель Московского отделения МОО «Общество специалистов доказательной медицины», д-р мед. наук

Адрес для переписки:

125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80
Телефон: +7 (495) 490-2036.
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION

Methodology

The role and place of statistical analysis in modern medical research

O. Yu. Rebrova

Application of statistical methods should not be limited to the analysis of data gathered in the research. Statistical support for medical research should be carried out over its whole period: in the stage of planning (problem definition and research design, sample size, protocol development, scheduling, and group enrolment), in the data collection phase, in the stage of data processing and analysis, and presentation of the results in publications.

Keywords: statistical analysis, medical research, clinical trial, statistical support.

Клиническая и экономическая экспертиза при формировании перечней лекарственных средств

**В. В. Омеляновский, М. В. Авксентьева, И. Г. Солдатова,
М. В. Сура, Н. А. Зорин, И. С. Крысанов**

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, Москва

РЕФЕРАТ: В статье описаны исторические аспекты формирования перечней лекарственных средств различного уровня, обсуждаются недостатки существующих алгоритмов выбора препаратов, предлагаются пути улучшения функционирования системы. В результате проведения семинаров экспертов в области клинических и клинико-экономических исследований в НИИ КЭЭФ РГМУ в 2010 г. было разработано положение «Порядок проведения клинической и экономической экспертизы при формировании проектов перечней лекарственных препаратов, отпуск которых финансируется за счет бюджета здравоохранения. Критерии принятия решений». Правила оценки клинических и клинико-экономических исследований, требования к представлению и анализу информации, предложенные в данном положении, являются универсальными и могут быть использованы на различных уровнях формирования перечней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перечни лекарственных средств, клиническая и экономическая экспертиза.

Вопросы важности проведения формализованной клинической и экономической экспертизы лекарственных средств при формировании перечней различного уровня обсуждаются в нашей стране давно. С течением времени менялись критерии выбора лекарственных средств (отечественные, имеющие доказательства эффективности, дешевые, наиболее часто назначаемые, экономически приемлемые и др.), порядок проведения экспертных процедур, состав и структура комиссий (комитетов), осуществляющих экспертную оценку препаратов.

Обсуждая в историческом аспекте деятельность Минздрава России (затем Минздравсоцразвития России) по формированию Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ПЖНВЛС), сегодня можно говорить уже о 18-летнем периоде, за который Перечень был пересмотрен 9 раз. С момента выхода первого Российского ПЖНВЛС в 1992 г. до 2000 г. не было создано ни одного нормативного документа, регламентирующего работу экспертов по выбору лекарственных средств для ПЖНВЛС. Экспертная деятельность осуществлялась на основании собственных знаний и опыта специалистов без анализа объективных критериев (эффективность, безопасность, экономические характеристики) [1, 2]. С 2000 г. порядок экспертизы и критерии включения лекарственных средств в ПЖНВЛС регламентируется вначале Временным положением о порядке представления

и рассмотрения предложений о включении лекарственных средств в ПЖНВЛС [3], затем (с 2002 г.) приказом Минздрава России № 321 «О введении в действие отраслевого стандарта «Порядок организации работы по формированию Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» (действовал до мая 2009 г.) [4]. С этого времени экспертами начинают обсуждаться критерии эффективности, безопасности и экономической приемлемости лекарственных средств, порядок осуществления экспертных процедур четко прописан: лекарственные средства проходят трехуровневую экспертную оценку — секретариат, профильные комиссии, президиум Форумного комитета, принятие решение основано на консенсусе [5, 6]. С 2004 г. деятельность Форумного комитета по выработке рекомендаций для Минздравсоцразвития России по формированию ПЖНВЛС практически приостанавливается, решение вопросов о включении/исключении переходит непосредственно министерству, при этом процесс формирования ПЖНВЛС становится более закрытым.

В мае 2009 г. выходит приказ Минздравсоцразвития России № 276н «О порядке формирования проекта Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», который устанавливает новый порядок формирования Перечня, а также

структуру и состав уполномоченной комиссии [7]. В приказе обозначены основные критерии для включения и/или исключения лекарственного средства при формировании Перечня:

- научно обоснованные данные об эффективности и безопасности препарата;
- результаты фармакоэкономических исследований;
- целесообразность наличия в Перечне лекарственных средств аналогичного действия;
- востребованность (социальная значимость) лекарственного средства практическим здравоохранением и населением;
- наличие лекарственного средства в стандартах медицинской помощи и других нормативных документах, включая международные.

Специально созданная комиссия, состоящая из 15 экспертов, в основном сотрудников министерства, работает в тесном контакте с главными внештатными специалистами Минздравсоцразвития России, запрашивая у них ежегодно научно обоснованные предложения по формированию ПЖНВЛС в соответствии с профилем их специальности и деятельности.

Несмотря на очевидный прогресс, наметившийся в последние годы, в отношении официального утверждения критериев выбора лекарственных средств при составлении ПЖНВЛС, установления порядка проведения экспертизы на сегодняшний день официально не закреплены ни критерии экспертной оценки клинической эффективности и экономической приемлемости лекарственных средств (хотя сами критерии определены), ни требования к качеству предоставляемой информации — какими должны быть клинические и клинико-экономические исследования, чтобы они могли стать основой для принятия решений о включении лекарственного средства в перечень.

В отношении формулярных перечней лекарственных средств, разрабатываемых в регионах и медицинских организациях до настоящего времени не разработаны единые принципы их формирования, включая критерии оценки и выбора лекарственных средств, регламент работы формулярных комиссий, а также алгоритмы принятия решений. В различных регионах и медицинских организациях принципы выбора и критерии оценки препаратов различны, при этом формулярными комиссиями не осуществляется мониторинг эффективности внедрения перечней, не проводится ABC/VEN-анализ потребления лекарственных средств, обозначенная в документах экспертиза клинической и экономической эффективности препаратов часто носит чисто декларативный характер [1, 8].

Существующая неопределенность критериев оценки клинических и экономических показателей лекарственных средств, недостаточная прозрачность самой системы составления перечней и принятия решений побудила ведущих специалистов, представляющих различные научные школы и занимающихся в течение многих лет вопросами организации, проведения и экспертизы клинических и клинико-экономических исследований, объединить свои усилия по выработке согласованных предложений по проведению клинической и экономической экспертизы при формировании перечней лекарственных средств.

В связи с этим в начале 2010 г. на базе НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета было организовано и проведено два семинара: один был посвящен вопросам клинической, другой — экономической экспертизы лекарственных средств при формировании перечней, финансируемых за счет средств бюджета.

В семинаре, посвященном клиническим вопросам экспертизы, приняло участие 27 специалистов из Москвы, Санкт-Петербурга, Волгограда и др., представители различных научно-исследовательских институтов, фармацевтического сектора, а также независимые эксперты, занимающиеся доказательной медициной, клиническими исследованиями лекарственных средств, вопросами включения препаратов в перечни.

На семинаре, посвященном вопросам экономической экспертизы лекарственных средств, присутствовало 23 специалиста из Москвы, Санкт-Петербурга, Хабаровска и др., также представляющих различные научные школы и занимающиеся вопросами клинико-экономического анализа, в том числе в аспекте экономического обоснования и экспертизы препаратов при включении их в перечень.

В результате проведенных семинаров было разработано положение «Порядок проведения клинической и экономической экспертизы при формировании проектов перечней лекарственных препаратов, отпуск которых финансируется за счет бюджета здравоохранения. Критерии принятия решений». Полный текст положения будет представлен в отдельном издании. В этой же статье будут лишь кратко изложены основные тезисы этого документа.

Цель разработки положения — определить требования к представлению информации о клинической эффективности, безопасности и экономической приемлемости лекарственных препаратов (ЛП), а также порядку проведения клинической и экономической экспертизы при формировании перечней. Положение включает 10 разделов, со-

держит терминологический словарь, а также 7 приложений.

Согласно положению процедура рассмотрения ЛП экспертным органом должна включать 3 этапа: клиническая экспертиза, экономическая экспертиза и принятие экспертным органом на основании результатов клинической и экономической экспертизы рекомендаций по включению (отказу от включения или исключению) ЛП в Перечень.

В положении описаны требования к представлению информации о клинической эффективности и безопасности ЛП, реальной практике ведения пациентов, а также экономической приемлемости ЛП.

Согласно положению сведения об эффективности и безопасности ЛП следует представлять на основании результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований и мета-анализов. По каждому из представленных на экспертизу исследований заявитель должен определить уровень доказательности эффективности ЛП, используя определенную шкалу.

Данные о реальной практике ведения заболевания должны представляться на основании регистров пациентов и/или анализа историй болезни (в случае госпитального применения ЛП), амбулаторных карт (в случае применения ЛП в амбулаторных условиях), опроса экспертов в данной области медицины.

Сведения об экономической приемлемости применения ЛП следует представлять на основании результатов отечественных клинико-экономических (фармакоэкономических) исследований. В качестве основных видов клинико-экономического анализа могут рассматриваться: анализ «затраты – эффективность», анализ «затраты – полезность», анализ «затраты – выгода» или в случае одинаковой эффективности сравниваемых лекарственных анализ минимизации затрат. В качестве вспомогательных методов могут быть использованы анализ стоимости болезни и анализ влияния на бюджет. В положении подробно описаны требования к качеству клинико-экономических исследований, выбору препарата(ов) сравнения, критериям оценки исходов, описанию затрат.

Далее в положении детально установлен порядок проведения клинической и экономической экспертизы ЛП. В частности, клиническая экспертиза согласно документу включает экспертизу клинических исследований, анализ реальной практики ведения пациентов, экспертизу исследований по биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности. При проведении экспертизы клинических исследований эксперты должны руководствоваться шкалой уровней доказательности эф-

фективности ЛП при оценке качества отдельного клинического исследования и шкалой уровня убедительности доказательств эффективности ЛП при оценке совокупности исследований одного и того же препарата. Сами шкалы приведены в приложениях положения.

Экономическая экспертиза включает экспертизу обоснованности выбора вида клинико-экономического анализа; клинических данных и критериев оценки эффективности, лежащих в основе клинико-экономического исследования; наличия указания на позицию исследования; обоснованности выбора препарата сравнения; результатов исследования и др.

В положении предложены критерии принятия рекомендаций по включению (исключению, отказу от включения) ЛП при проведении клинической и экономической экспертизы. Среди прочего в приложениях приведены формы предварительных заключений о проведении клинической и экономической экспертизы ЛП.

Таким образом, в положении четко обозначены требования к качеству представляемых на экспертизу клинических и клинико-экономических исследований, а также критерии их оценки. Кроме этого, документ описывает критерии принятия решений по включению/отказу от включения ЛП в перечень, при этом заключения экспертов представляются согласно утвержденным формам.

Основные пункты положения должны лечь в основу формирования предложений по внесению изменений и дополнений в действующий приказ Минздравсоцразвития России по формированию проекта ПЖНВЛС, а также выработки рекомендаций по составлению формулярных перечней регионов и медицинских организаций.

Благодарности

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики выражает благодарность всем экспертам, принявшим участие в обсуждении проекта положения: Антоновой Н. В., Арутюнову Г. П., Власову В. В., Джатдоевой А. А., Зырянову С. К., Киртичниковой Н. В., Колбину А. С., Комаровой В. П., Максимкиной Е. А., Мешковскому А. П., Ребровой О. Ю., Сабанову А. В., Проценко М. В., Тырсину О. Ю., Устюговой А. В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П. А., Сура М. В. Правила формирования Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и его роль в системе рационального использования лекарственных средств. Материалы третьего ежегодного всероссийского совещания по вопросам го-

сударственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств. ФармОбращение 2002;100 – 101.

2. Сура М. В., Воробьев П. А. Сравнительный анализ перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств за период с 1992 по 2000 годы. Тез. докл. Пятая научно-практическая конф. «Проблемы стандартизации в здравоохранении». М., 24 – 26 марта 2003 г. Пробл. станд. в здравоохран. 2003;№ 1:91 – 92.

3. Временное положение о порядке представления рассмотрения Предложений о включении (исключении) лекарственных средств в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Формулярным комитетом при Минздраве России. 2000.

4. Приказ Минздрава России № 321 от 21.10.2002 г. «О введении в действие отраслевого стандарта «Порядок организации работы по формированию Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».

5. Приказ Минздрава России № 304 от 2. 08. 2000 г. «О Формулярном комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации».

6. Сура М. В., Воробьев П. А. Некоторые итоги внедрения трехуровневой экспертной оценки в работу Формулярного комитета по пересмотру Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Тез. докл. Второй съезд геронтологов и гериатров России. М., 1 – 3 октября 2003 г. Клинич. геронтол. 2003;№ 9:140.

7. Приказ Минздравсоцразвития России № 276н от 27 мая 2009 г. «О порядке формирования проекта перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств»

8. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Лукьянцева Д. В., Тюрина И. В., Сура М. В. «Основные принципы создания системы управления качеством в медицинской организации». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2007;№ 11:58 – 59;

9. Сура М. В., Воробьев П. А. Сравнительный анализ некоторых территориальных формулярных перечней. Тез. докл. Пятая научно-практическая конф. «Проблемы стандартизации в здравоохранении». М., 24 – 26 марта 2003 г. Пробл. станд. в здравоохран. 2003;№ 1:90.

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, профессор

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, д-р мед. наук

Солдатова Ирина Геннадьевна

заместитель директора НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, канд. мед. наук

Сура Мария Владимировна

заведующая лабораторией моделирования и автоматизации лекарственного обеспечения НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, канд. мед. наук

Зорин Никита Александрович

заведующий лабораторией методов доказательной медицины и валидации клинических исследований НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, канд. мед. наук

Крысанов Иван Сергеевич

заведующий лабораторией клинико-экономического анализа НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, канд. фарм. наук

Адрес для переписки:

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Телефон: +7 (495) 245-3807.
E-mail: niikeef@yandex.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Management and Health Economics

Clinical and economical expertise in drug lists formation

V. V. Omel'yanovskii, M. V. Avxentyeva, M. V. Sura, I. G. Soldatova, N. A. Zorin, I. S. Krysanov

The historical aspects of drug lists formation at different levels of health care system are described. The disadvantages of the current practice for drugs assessment are discussed, and approaches to system improvement are proposed. The meeting of experts in the field of clinical studies and economic evaluation took place in 2010 at the Research Center of Clinico-Economical Expertise and Pharmacoeconomics. The experts created the Order of Clinical and Economical Expertise of Drugs in the process of forming reimbursement drug lists. This document is proposed for drugs list formation at all levels of health care system.

Keywords: drug list, clinical and economical expertise.

Резервы развития высокотехнологичной медицинской помощи в ведомственном и негосударственном здравоохранении

И. Е. Рыбальченко

Городская многопрофильная больница № 2, г. Санкт-Петербург

РЕФЕРАТ: Статья посвящена проблемам ведомственного и негосударственных кластеров в системе здравоохранения в России. Автор на конкретных примерах показывает деятельность ведомственных и негосударственных медицинских учреждений по оказанию медицинской помощи населению России и доказывает возможность и целесообразность их участия в оказании высокотехнологичной медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокотехнологичная медицинская помощь, ведомственное здравоохранение, негосударственное здравоохранение.

В Российской Федерации существуют и успешно развиваются системы здравоохранения, которые редко упоминаются в нормативных актах и почти не фигурируют в научных публикациях. Речь идет о лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), принадлежащих тем или иным ведомствам, организациям или частным компаниям. Так, например, по имеющимся подсчетам, 24 министерства и ведомства РФ имеют собственные системы здравоохранения (среди них — МВД, МО, Администрация Президента РФ и пр.). В то же время функционируют достаточно независимые от Минздравсоцразвития России структуры — Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, Госкомспорт РФ, Министерство образования РФ, самостоятельно решающие общие вопросы охраны здоровья в пределах своей компетенции [1]. Иными словами, в настоящее время в России функционирует ряд «параллельных» систем здравоохранения, которые работают во многом автономно, что, естественно, не может способствовать упорядочиванию в управлении отраслью и выработке единой национальной стратегии её развития. Так, например, общая стоимость всех основных фондов здравоохранения (в том числе «параллельного» здравоохранения) документально не зафиксирована, что означает невозможность рассчитать соответствие необходимых ресурсов объективным запросам населения.

В данной работе мы ставим задачу показать на конкретных примерах весомость ведомственного и негосударственного здравоохранения в решении задач по укреплению здоровья населения России, особо выделяя при этом оказание *высокотехно-*

логичной медицинской помощи (ВМП). К сожалению, изучение данных вопросов крайне осложняется тем, что, например, сведений о ведомственной медицине нет в материалах Федеральной службы государственной статистики или Минздравсоцразвития России. Соответственно на данном этапе исследований нам удалось систематизировать только немногочисленные материалы по этой теме, имеющиеся в научных публикациях, средствах массовой информации или в Интернете.

Сразу же следует отметить, что, по имеющимся оценкам, около 15 % всех амбулаторных учреждений и 6 % стационарных учреждений в России принадлежит различным министерствам и ведомствам. На долю ведомственного здравоохранения приходится около 6 % всего коечного фонда, 10 % численности медицинского персонала. На финансирование ведомственной сети расходуется около 15 % всех средств, выделяемых за счет общественных источников [2].

Детальный анализ показывает, что те или иные ЛПУ (поликлиники, стационары, медсанчасти и т.п.) имеются, в частности, в следующих структурах (по состоянию на середину 2009 г.):

- 1) Министерство обороны Российской Федерации;
- 2) Министерство по чрезвычайным ситуациям России;
- 3) Министерство внутренних дел Российской Федерации;
- 4) Управление делами Президента Российской Федерации;
- 5) Федеральная служба безопасности РФ;

- 6) Федеральная налоговая служба;
- 7) Федеральная таможенная служба;
- 8) Российская академия наук;
- 9) ОАО «Газпром»;
- 10) ОАО «Российские железные дороги» и др.

Рассмотрим далее несколько примеров, характеризующих роль ведомственной медицины в охране здоровья граждан Российской Федерации.

В первую очередь обратим внимание на военную медицину — составную часть государственной системы здравоохранения, осуществляющую реализацию прав военнослужащих на охрану здоровья и медицинскую помощь в соответствии с законодательством Российской Федерации [3]. Сегодня право на медицинское обеспечение в военно-медицинских учреждениях Министерства обороны РФ имеют около 7 млн человек, в том числе:

- военнослужащие — 16,1 %, члены их семей — 21,5 %;
- военные пенсионеры — 13,1 %, члены их семей — 37,9 %;
- лица гражданского персонала Вооруженных Сил — 11,4 %.

Для медицинского обеспечения прикрепленных контингентов медицинская служба Вооруженных Сил РФ имеет в своем составе свыше 150 военных госпиталей и лазаретов, а также клиники Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова и военно-медицинских институтов (Саратовского, Самарского, Томского и др.) общей мощностью более 55 тыс. коек. Ежегодно в военно-лечебных учреждениях стационарное лечение получают более 800 тыс. человек, из которых:

- 69,1 % составляют военнослужащие Минобороны России и других федеральных органов исполнительной власти, в которых предусмотрена военная служба;
- 13,4 % — пенсионеры Минобороны России;
- 7 % — члены семей офицеров запаса (в отставке);
- 0,9 % — гражданский персонал Вооруженных Сил;
- 9,6 % — прочие контингенты.

Продолжает развиваться система амбулаторно-поликлинических учреждений, где ежегодно обслуживается более 14 млн посетителей, выполняется около 5 млн лечебных процедур и около 16 млн диагностических исследований, проводится более 100 тыс. амбулаторных хирургических операций.

Нельзя не отметить также и такое важнейшее направление, как оказание ВМП. В целом ежегодно в военно-лечебных учреждениях медицинской службы Вооруженных Сил РФ оказываются высокотехнологичные виды медицинской помощи более 20 тыс. человек из числа контингентов Мин-

обороны. Основным потенциалом медицины высоких технологий сосредоточен в Военно-медицинской академии, а также военно-клинических госпиталях, в которых оказывается свыше 90 видов ВМП, при этом расходы на нее покрываются из средств Минобороны России, хозрасчетной деятельности и спонсорской помощи [3].

В медицинских учреждениях системы МВД, по имеющимся данным, сегодня обслуживается около 3,5 млн человек. Приблизительно треть из этого контингента — действующие сотрудники МВД; 66 %, т.е. две трети — пенсионеры и гражданские лица. Основным объемом медицинских услуг оказывают 82 медико-санитарные части и 26 центральных лечебных учреждений [4]. Только в 2007 г. было приобретено медицинское оборудование на сумму более 23 млн руб. [5].

В ведении Медицинского центра Управления делами Президента России только в Москве насчитывается 7 крупных медицинских учреждений [6]. ЛПУ центра оснащены 12 тыс. единиц современного медицинского оборудования ведущих мировых производителей. В качестве примера можно привести ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ. В штате ЦКБ почти 50 профессоров и докторов медицинских наук, 35 заслуженных врачей РФ, каждый год в стационаре получают медицинскую помощь 30 тыс. больных. В больнице имеются 50 клинических, 20 диагностических отделений, 7 лабораторий и поликлиника на 600 посещений в смену [7].

Медицинский центр Российской академии наук объединяет 20 специализированных медицинских учреждений только в европейской части России [8]. Так, например, в Центральной клинической больнице РАН работает более тысячи сотрудников, среди них 10 профессоров, 63 кандидата медицинских наук. ЦКБ РАН оказывает 5 видов ВМП (абдоминальная хирургия, акушерство и гинекология, травматология и ортопедия, урология, эндокринология) [9].

Для многих территорий России весьма значимой является деятельность ведомственных медицинских учреждений ОАО «Газпром». Подведомственные центры диагностики и реабилитации являются полноценными медицинскими комплексами со стационарами, оснащенными новейшим диагностическим и лечебным оборудованием.

Проиллюстрируем состояние дел на примере такого предприятия, как ООО «Мострансгаз» — одного из крупнейших газотранспортных предприятий России, в 38 филиалах которого работают около 20 тыс. человек. Подразделения «Мострансгаза» обслуживают территорию 18 субъектов РФ, в том



Система здравоохранения ОАО «Российские железные дороги»

числе Москву и Московскую область, а также 450 больших и малых городов, более 10 тыс. поселков и деревень в центральной части России, в Ростовской области и Краснодарском крае [10]. В медицинских подразделениях «Мострансгаза» ежегодно под медицинским наблюдением находится свыше 19 тыс. работников компании и почти 24 тыс. членов их семей и пенсионеров. Более 2600 из них проходят стационарное лечение, а около 9 тыс. — восстанавливают свое здоровье в ведомственных санаториях [11].

Система отраслевого железнодорожного здравоохранения в России существует с 1844 г. и по состоянию на конец 2009 г. включает 256 учреждений здравоохранения. Всего услугами железнодорожной медицины пользуются около 10 млн человек в год — 7 % населения России, при этом железнодорожные ЛПУ принимают также и граждан, не работающих в компании [12]. Сегодня из федерального бюджета учреждения здравоохранения ОАО «РЖД» не получают ни рубля. В консолидированном бюджете департамента здравоохранения ОАО «РЖД», а это более 13 млрд руб., подавляющую долю составляют средства компании [13]. Железнодорожное здравоохранение имеет широкую медицинскую сеть, самую крупную после федеральной. Структура и состав системы здравоохранения ОАО «РЖД» показаны на рисунке. При этом в отличие от децентрализованной системы управления здравоохранением России в компании принята централизованная система управления [14].

В железнодорожных ЛПУ трудятся около 87 тыс. медработников, в том числе 14,8 тыс. врачей и 37,7 тыс. специалистов среднего звена. Среди практикующих врачей имеется 680 кандидатов медицинских наук, 96 докторов наук, 53 профессора и 45 доцентов. Высокий научный потенциал дает

возможность оперативно внедрять инновационные технологии диагностики и лечения и успешно создавать собственные разработки, позволяющие железнодорожной медицине успешно конкурировать на рынке медицинских услуг.

Так, например, в 26 регионах России действуют крупнейшие железнодорожные клиники, где каждый год ВМП получают 40 000 россиян [15]. Центры медицины высоких технологий созданы в железнодорожных больницах 15 городов России, в целом же по стране работают более 60 высокотехнологичных медицинских центров в негосударственных учреждениях здравоохранения ОАО «РЖД» [16]. Участие негосударственных учреждений здравоохранения ОАО «РЖД» в реализации заказа на ВМП позволило бы увеличить ее объемы ежегодно почти на 20 %.

Организация оказания медицинской помощи в железнодорожных ЛПУ имеет ряд особенностей, связанных со спецификой деятельности отрасли. В качестве примера можно сослаться на деятельность передвижных консультационно-диагностического центров («поездов здоровья»).

Напомним, что такого рода центры развивались и совершенствовались на российских железных дорогах свыше 14 лет. Летом 2005 г. в Воронеже был построен первый в России передвижной железнодорожный медицинский центр «Хирург Николай Пирогов». Сегодня поезда-поликлиники полного цикла — «Хирург Николай Пирогов», «Терапевт Матвей Мудров» и последний, недавно выпущенный поезд «Здоровье», имея самое современное оборудование, постоянно курсируют по отдаленным станциям Крайнего Севера, Дальнего Востока и Сибири. Поезда обслуживают свыше 1 млн человек в 19 субъектах Российской Федерации. Благодаря спутниковым антеннам, телемедицинскому оборудованию и автономной системе энергоснабжения врачи таких поликлиник на рельсах принимают, обследуют и имеют возможность при необходимости провести экстренные консультации пациентов с ведущими медицинскими центрами страны [17]. При этом свыше 40 % пациентов «поездов здоровья» не были железнодорожниками [18].

За революционную концепцию «доставки» ВМП жителям труднодоступных мест группе разработчиков этого проекта была присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники за 2006 г. [19].

Наконец, в рамках негосударственной медицины нельзя не отметить быстро растущий кластер полностью частных ЛПУ. В настоящее время в России на долю частных клиник приходится 4 % от общего объема оказываемых медицинских услуг [20]. В ка-

честве одного из примеров можно привести ЗАО «КардиоКлиника» — одну из первых частных клиник в Северо-западном регионе России, получивших в конце 2009 г. федеральную лицензию на оказание ВМП. Последнее обстоятельство позволяет клинике претендовать на участие в выполнении государственного задания по оказанию ВМП. Опыт проведения рентгенэндоваскулярных вмешательств ЗАО «КардиоКлиника» с 2007 г. составляет в среднем 500 коронароангиографий и 210 коронароангиопластик со стентированием в год. С 2008 г. начато лечение по экстренным показаниям пациентов с острым коронарным синдромом. Все случаи таких вмешательств (98), включая осложненный инфаркт миокарда, имели благоприятный исход [21].

Рассматривая деятельность ведомственной и негосударственной медицины, нельзя также не обратить внимания на вопрос об оценке качества обслуживания в ее учреждениях. Так, в 2008 г. Центр стратегических исследований ОАО «Росгосстрах» представил результаты проекта «Потребительская оценка качества медицинских услуг в крупных и средних городах России». Были опрошены 6222 респондента в 36 городах, при этом наибольший уровень удовлетворенности лечением зафиксирован в ведомственных специализированных клиниках — здесь доля респондентов, довольных обслуживанием, составляет 70 %. Для сравнения: 68 % респондентов (второе место) считают хорошим обслуживание частных больниц и частной скорой помощи. Государственные медицинские учреждения различных видов заняли нижние строчки рейтинга со значительным отставанием от ведомственных и частных учреждений [22]. Организаторы опроса отмечают, что в ведомственных и частных медицинских учреждениях имеется заметная положительная динамика в части удовлетворенности пациентов. Оценка населением качества государственной медицинской помощи имеет гораздо менее выраженную тенденцию к улучшению.

Таким образом, ведомственное и негосударственное здравоохранение работает «параллельно» государственным, региональным и муниципальным структурам, обслуживая ежегодно в общей сложности десятки миллионов граждан России. Существование ведомственного здравоохранения во многом диктуется спецификой рисков, характерных для деятельности того или иного контингента (например, военнослужащие, спасатели, железнодорожники и т.п.). В рамках «параллельной» медицины пациент может получить любые, в том числе самые сложные и высокотехнологичные виды медицинской помощи. Так, если исходить только из

приведенных выше цифр, ведомственное и негосударственное здравоохранение оказывает, по нашим подсчетам, не менее 25 % от общего объема ВМП в стране. В связи со сказанным выше, представляется целесообразным вдвинуть ряд предложений.

Во-первых, существование нескольких параллельных систем здравоохранения неизбежно ведет к излишним затратам средств, к необоснованным различиям в уровнях финансирования медицинской помощи гражданам России. Нарушение в ходе предыдущих преобразований целостности российского здравоохранения отрицательно сказывается на его развитии, в стране должна действовать **единая система** оказания медицинской помощи (первичной, высокотехнологичной, восстановительной и т.п.), независимо от принадлежности и форм собственности ЛПУ.

Во-вторых, целесообразно перейти на единую систему оказания ВМП в Российской Федерации, включающую все ЛПУ, которые могут выполнять государственные задания по ВМП, независимо от их подведомственности. Для этого, в частности, необходимо включить ведомственные и негосударственные ЛПУ, имеющие соответствующий опыт, подтвержденный лицензиями на медицинскую деятельность в сфере ВМП, в систему государственных заданий на оказание высокотехнологичной медицинской помощи. Это позволит:

- улучшить качество планирования государственного задания по ВМП;
- избежать строительства дублирующих центров ВМП;
- сэкономить средства государственного бюджета.

В качестве первого шага было бы целесообразно включить в систему федерального государственного задания по ВМП, например, ЛПУ МО, ОАО «Газпром», ОАО «Российские железные дороги», ЛПУ Управления делами Президента РФ и др. в связи с достигнутыми ими результатами в медицине высоких технологий. Наиболее целесообразным представляется в этом случае использование механизма софинансирования, который используется при формировании федерального государственного задания для ЛПУ, находящихся в ведении субъектов Федерации.

Опыт, нарабатанный в «параллельных» системах здравоохранения, может представлять большой интерес при совершенствовании управления в каждой из них. Поэтому представляется необходимым его дальнейшее детальное изучение, обобщение и распространение в практической деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саверский А. В. Права пациентов в России: взгляд правозащитника. Медицинское право и этика 2003; № 1:55 – 62.
2. <http://hr-seminars.ru/clause/23485/2245/>.
3. <http://www.mil.ru/848/1045/12181/index.shtml>.
4. http://www.rost.ru/official/2008/02/290000_13062.shtml.
5. <http://www.medvestnik.ru/1/0/21067/view.html>.
6. http://www.west-akras.ru/med_UDP.html.
7. Российская газета 2008; 27 марта.
8. <http://www.med-ran.ru/about.asp>.
9. <http://www.ckbran.ru/hospital/hitech/>.
10. <http://www.gazprom.ru/articles/article12493.shtml>.
11. http://www.gazprom.ru/compnews/2005/04/041031_15837.shtml.
12. Система здравоохранения ОАО «РЖД». — М., 2009.
13. Гудок 2007; 25 ноября.
14. Атьков А. Ю. Об основных проблемах железнодорожного здравоохранения и итогах II съезда врачей железнодорожного транспорта. Железнодорожный транспорт. 2008; № 8:3 – 14.
15. Российская газета 2008; 26 сентября.
16. Система здравоохранения ОАО «РЖД». — М., 2009.
17. <http://www.voronezhobl.ru/news/news32010.php>.
18. <http://www.lenta.ru/news/2008/09/03/rzd>.
19. <http://www.voronezhobl.ru/news/news32010.php>.
20. Российская газета – Экономика Сибири. 2009; 10 декабря.
21. <http://www.kardioklinika.ru>
22. <http://www.medvestnik.ru/2/44/23693.html>.

Сведения об авторе:

Рыбальченко Ирина Ефимовна

заместитель главного врача Городской многопрофильной больницы № 2, г. Санкт-Петербург, член Экспертного совета по здравоохранению Федерального собрания Российской Федерации, канд. экон. наук

Адрес для переписки:

194354 Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5.
Телефон: +7 (812) 591-8860.
E-mail: 99988844@mail.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Management and Health Economics

Reserves of high-tech medical care development
in the departmental and non-governmental health care

I. Ye. Rybalchenko

The article deals with the problems of departmental and non-governmental institutions in the health care system of Russia. The activities of departmental and private medical institutions in delivery of health care are instantiated and expediency and desirability of their joint participation in high-tech medical care delivery is substantiated.

Keywords: high-tech medical care, departmental and non-governmental health care.

Основные параметры концепции создания фармацевтического кластера в Санкт-Петербурге.

Задачи и пути решения

З. М. Голант, А. С. Колбин

**Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга,
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия**

РЕФЕРАТ: Концепция создания фармацевтического кластера в Санкт-Петербурге разработана с учетом Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. В статье представлены цели и задачи концепции. Указаны основные характеристики кластерной политики, мероприятия по ее реализации, целевые индикаторы. Намечены основные этапы развития фармацевтического кластера в Санкт-Петербурге.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармацевтическая промышленность, фармацевтический кластер, концепция.

Концепция создания фармацевтического кластера в Санкт-Петербурге (СПб) разработана в целях определения основных направлений развития фармацевтической промышленности и создания фармацевтического кластера СПб с учетом Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г., утвержденной приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 23.10.2009 № 965 [1]. Основная идея Концепции основана на потенциале СПб в области создания, производства и внедрения в медицинскую практику инновационных лекарственных средств (ЛС) и воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) в соответствии с основной целью Стратегии. Существующая материально-техническая база, наличие высококвалифицированного персонала и имеющиеся научные разработки обеспечивают выполнение основных задач Концепции в сроки, приемлемые с точки зрения реализации Стратегии и объективного развития фармацевтического рынка при рациональном использовании бюджетных средств [2].

Основной целью Концепции является определение согласованного единого подхода к созданию фармацевтического кластера в СПб со стороны профильных органов государственной власти, участников кластера и потенциальных инвесторов, включая российские и иностранные фармацевтические компании.

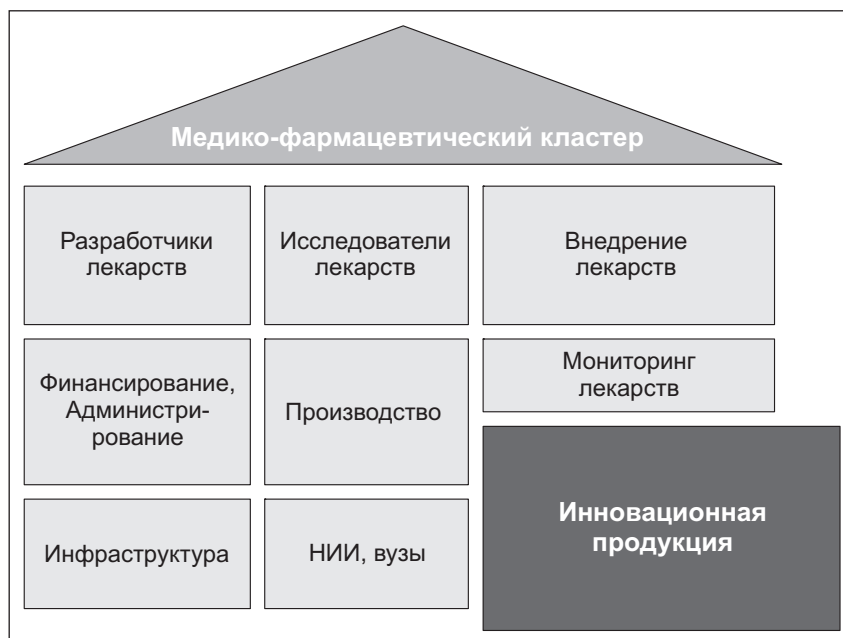
Концепция должна реализовываться путем осуществления мероприятий, направленных на подго-

товку перспективных территорий для развития производственного сегмента кластера, заключения соглашений о сотрудничестве с перспективными инвесторами, а также расширения количества участников кластера за счет специализированных инновационных организаций — разработчиков и технологов производства субстанций, ЛС и ЛП. Системными проблемами на уровне РФ, требующими решения в рамках реализации Концепции и развития фармацевтической промышленности в СПб, являются:

- технологическое отставание на всех этапах жизненного цикла ЛС от научных исследований до внедрения в медицинскую практику;

- отсутствие ориентации на применение инновационной продукции, что приводит к существенному объему в структуре государственного заказа затрат на ЛС, поступившие в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальные ЛС (генерики) и отсутствию возможности развития фармацевтических компаний из-за низкой доли добавленной стоимости традиционных генериков;

- отсутствие взаимосвязи между разработкой ЛП, выпуском и внедрением в практику фармацевтической продукции (данный фактор серьезно увеличивает риски инвестиций в научные исследования со стороны как государства, так и частных инвесторов).



Структура кластера

Одной из основных задач развития фармацевтической промышленности в СПб является решение указанных проблем, в том числе на основе государственно-частного партнерства, несмотря на существенные недостатки действующей нормативной базы при внедрении продуктов совместной разработки, созданных с привлечением бюджетных средств. Однако реализация поставленной задачи и определение оптимальных организационно-правовых форм государственно-частного партнерства даст возможность повысить эффективность внедрения разработок в медицинскую практику и минимизировать риски инвестиционных и бюджетных расходов при модернизации материально-технической и производственной базы научных учреждений и существующих фармацевтических предприятий.

Кластерная политика

Кластерная политика развития фармацевтической промышленности предполагает координацию целей и задач участников кластера для достижения кумулятивного эффекта при продвижении своей продукции на фармацевтическом рынке РФ и за ее пределами. Усилия со стороны СПб в части, касающейся развития и поддержки кластера, будут компенсированы за счет привлечения ведущих компаний и специалистов фармацевтической отрасли, налоговых поступлений в бюджет СПб, а также последовательного увеличения инвестиционной привлекательности СПб для инновационных фармацевтических компаний.

Понятие кластера

В соответствии с определением, данным в стратегии, кластер — это группа географически локализованных взаимосвязанных инновационных фирм — разработчиков лекарств, производственных компаний; поставщиков оборудования, комплектующих, специализированных услуг; объектов инфраструктуры: научно-исследовательских институтов, вузов, технопарков, бизнес-инкубаторов и других организаций, дополняющих друг друга и усиливающих конкурентные преимущества отдельных компаний и кластера в целом [1, 2]. Отличительным признаком эффективно действующих кластеров является выход инновационной продукции (рисунок).

Кластерное развитие должно характеризоваться рядом преимуществ:

- обеспечение организационного контроля на всех этапах развития кластера;
- ускорение сроков реализации инвестиционных проектов, экономия начальных затрат участников кластера;
- уменьшение инвестиционных рисков для участников кластера;
- повышение эффективности затрат на стимулирование комплексных проектов со стороны бюджета СПб;
- ротация высококвалифицированного персонала, возможность системного решения вопросов подготовки, переподготовки, привлечения персонала;
- увеличение масштабов производства и организации научного сопровождения деятельности фармацевтических предприятий; повышение инве-

стиционной привлекательности СПб и увеличение налоговых поступлений в бюджет.

Самым серьезным препятствием на пути любых проектов по созданию инновационных продуктов является отсутствие механизмов внедрения этих продуктов в практику. До тех пор, пока инновационная продукция не будет востребована и обеспечена платежеспособным спросом со стороны государства, ее доля на рынке будет ничтожно мала. В результате существующие отечественные разработки также будут скорее исключением, чем правилом. Обеспечение потребности в инновационных препаратах возможно при оперативной оценке их эффективности с последующим незамедлительным включением в соответствующие стандарты лечения. Приведение законодательства РФ в соответствие с мировыми стандартами, как это заявлено в стратегии, позволит существенно увеличить долю инновационной продукции и обеспечить национальную лекарственную безопасность.

Для разработки и внедрения инновационных ЛС необходимо: привлечение федеральных и региональных научно-исследовательских организаций в проекты по разработке ЛП и доклиническим исследованиям; привлечение федеральных и региональных медицинских центров для проведения клинических испытаний и разработки методик применения новых ЛС; создание экспертных групп по направлениям с привлечением отечественных и зарубежных специалистов в целях оперативной доработки и внедрения стандартов лечения с учетом использования инновационных ЛС; совершенствование системы контроля применения стандартов лечения в медицинской практике; создание органа государственной власти в сфере производства и обращения ЛС.

Важнейшей задачей при создании кластера, а также его конкурентным преимуществом является организация экспертного научного центра на базе одного из высших учебных заведений СПб. В случае реализации указанной задачи будет сформирована конкурентная система экспертной оценки, что серьезно сократит сроки и стоимость регистрации ЛС и позволит более эффективно внедрять продукцию кластера в медицинскую практику.

Без системного изменения практики внедрения ЛС и стандартов лечения попытки создания инновационных препаратов и локализация фармацевтического производства не имеют перспективы развития в соответствии с заявленными целями стратегии. Большое количество научных учреждений, развитая доклиническая и клиническая база, самая высокая концентрация специализированных медицинских институтов делают СПб идеальным регионом для создания, производства и обеспечения внедрения в медицинскую практику современных ЛС.

С учетом изложенного в СПб представляется целесообразным формирование инновационного кластера с большой долей участия научных центров, высших образовательных учреждений и медицинских институтов для целей разработки и внедрения продукции кластера в медицинскую практику. При этом собственно производственные объекты являются безусловно важным, но далеко не единственным сегментом кластера. Продукция такого кластера обладает экспортным потенциалом и долгосрочными перспективами реализации для обеспечения гарантированного возврата инвестиций в разработку. С учетом практической невозможности объединения фундаментальных и прикладных научных центров, производственных объектов и обеспечивающих организаций на одной территории понятие инновационного кластера подразумевает локализацию участников на территории СПб, при этом учитывается уже имеющаяся научная и медицинская инфраструктура.

Для целей концепции имеет смысл ограничить понятие кластера на этапе его формирования сегментами, уже существующими и непосредственно необходимыми для его дальнейшего развития. К существующим потенциальным сегментам кластера относятся, прежде всего, научные и лечебные организации в СПб. Подобные организации существуют во всех принципиальных для развития кластера областях: разработка инновационных ЛС, создание и воспроизведение фармацевтических субстанций и ЛП, развитая доклиническая база с наработанными зарубежными отношениями, развитая клиническая база во всех областях современной медицины, система подготовки квалифицированного персонала, включая технологию фармацевтического производства, большое количество медицинских представителей фармацевтических компаний, прошедших обучение в соответствии с современными стандартами в области маркетинга и продвижения фармацевтической продукции. Использование данного потенциала экономит годы последовательных усилий и затрат со стороны бюджета и создает уникальную возможность реализации в СПб стратегии в части, касающейся производства ЛП с наибольшей долей добавленной стоимости в конечной продукции.

Непосредственно для развития кластера необходимы следующие составляющие: наличие научных разработок и возможностей их осуществления с использованием научно-технического потенциала СПб, имеющего на сегодняшний день различную ведомственную принадлежность, а также наличие GLP (Good Laboratory Practice, надлежащая лабораторная практика); наличие современных, соответствующих стандартам GMP (Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика) фармацевтических производств различных форм

фармацевтической продукции для размещения контрактного производства как со стороны участников кластера, так и для привлечения крупных иностранных фармацевтических компаний.

Привлечение иностранных компаний необходимо для обеспечения трансфера технологий и специалистов не только в области изготовления ЛС. Реализация стратегии будет серьезно замедлена отсутствием реальных государственных инвестиций из-за высоких рисков бюджетных затрат на специфические проекты в области R&D (Research & Development, научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы). Компенсацией государственных затрат могут стать адекватные по объему инвестиции в данном сегменте со стороны иностранных компаний, желающих получить статус локального производителя для сохранения имеющейся доли фармацевтического рынка РФ. Доля затрат на собственные R&D подразделения ведущих мировых фармацевтических компаний будет снижаться за счет более эффективного использования внешних привлеченных экспертных групп по разработке инновационных фармацевтических продуктов (так называемый аутсорсинг).

Создание технопарков и бизнес-инкубаторов перспективно на базе вузов в СПб посредством определения организационно-правовых форм, позволяющих экономически сочетать интересы учебных заведений и отдельных экспертных коллективов.

Таким образом, под кластером для целей концепции необходимо понимать совокупность потенциальных и перспективных сегментов, состоящих из существующих научных центров, являющихся основой для инновационного развития кластера, лечебно-методической базы для оценки и внедрения разработок, а также инвестиционных проектов создания ряда контрактных и собственных производств достаточной мощности для собственных целей кластера и привлечения крупных иностранных фармацевтических компаний.

Государственное участие и финансирование кластера

Основной целью создания кластера является объединение целей отдельных участников для увеличения эффективности реализации продукции на российском фармацевтическом рынке, а также за его пределами. Одним из ключевых элементов кластера является получение преференций при продвижении ЛС, получивших одобрение, имеющих разработанные методики их применения и соответствующих задачам стратегии.

Опосредованной целью при формировании высокотехнологичного кластера является развитие фундаментальных и прикладных направлений в научных центрах без дополнительных расходов

федерального и регионального бюджетов за счет реализации исследовательских проектов и обеспечения направления части доходов на модернизацию материально-технической базы учреждений. Такая практика делает государственное участие в организации деятельности кластера еще более оправданным, так как эффективность вложений в развитие материально-технической базы при реализации конкретных проектов гораздо эффективнее прямых бюджетных затрат на обеспечение деятельности учреждений. Такая же практика целесообразна при оплате труда высококвалифицированного персонала, занятого при реализации конкретных проектов в соответствии с квалификацией отдельных сотрудников, в отличие от сметного финансирования фонда заработной платы научных учреждений без учета реального вклада каждого специалиста.

Дополнительными факторами, обуславливающими участие государства при создании и обеспечении деятельности высокотехнологичных кластеров, являются: большой объем и социальная значимость государственного заказа на фармацевтическую продукцию, что неизбежно приводит к необходимости возникновения договорных отношений заказчика и производителя стратегически значимой продукции; обеспечение национальной безопасности, гарантии отсутствия зависимости от внешних факторов при изменении экономической или политической ситуации на мировом рынке.

Финансирование мероприятий при развитии кластера обеспечивается за счет бюджетных и внебюджетных источников. К бюджетным затратам относятся расходы бюджета СПб на обеспечение инженерной инфраструктуры кластера, а также расходы федерального бюджета на проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ и капитальных вложений в государственные учреждения (государственные предприятия, вузы). К внебюджетным затратам относятся прежде всего инвестиционные расходы при строительстве фармацевтических объектов и реализации исследовательских проектов. В отдельных проектах и объектах кластера может учитываться совместное финансирование на основе организационно-правовых форм, обеспечивающих взаимодействие государства и бизнеса.

При достижении достаточных объемов отдельными участниками кластера (крупными производителями компаниями) финансирование ряда проектов может происходить при системной поддержке таких участников. В особенности это касается поддержки организаций малых и средних форм при реализации проектов, имеющих стратегическое значение для развития производственных предприятий и кластера в целом.

Обеспечение бюджетной составляющей развития кластера наиболее критично на начальном этапе. Со временем экономическая целесообразность развития кластера станет очевидна для его участников с одновременным уменьшением роли государства.

Преимущества кластерного развития для продвижения фармацевтической продукции

В настоящий момент все фармацевтические производители реализуют свою продукцию посредством практически неконтролируемой системы оптовой и розничной продажи ЛС. Существующие нормы лицензирования оптовой и розничной фармацевтической деятельности не позволяют ограничить количество участников рынка, несмотря на избыточное количество розничных аптек в развитых субъектах РФ и на объективную недоступность товара для большинства средних и мелких оптовых продавцов. Итогом отсутствия ограничений в выдаче лицензий являются наличие цепочек посредников и удорожание стоимости ЛП за счет ограниченной доступности товара, а также экономическая заинтересованность всех участников рынка, за исключением компании-производителя, в росте средней стоимости упаковки продукции.

Таким образом, постоянный и неконтролируемый рост стоимости ЛС, наряду с изменением ассортимента продукции в сторону более дорогих аналогов происходит за счет отсутствия ограниченного количества участников товаропроводящей сети.

Основная добавленная стоимость ЛС находится в системе торговли, диктующей условия доступа на рынок. Таким образом, совокупное давление товаропроводящей сети сильнее и эффективнее разрозненной позиции фармацевтических производителей. При этом товаропроводящая сеть не в состоянии инвестировать часть добавленной стоимости в развитие фармацевтического производства, а производителю выгоднее вкладывать средства в продвижение продукции, чем в инновации и развитие. В такой системе более выгодное положение как раз у иностранных фармацевтических производителей, имеющих относительно малую долю реализации собственной продукции на российском рынке, а избыточные расходы на продвижение продукции у российских заводов приводят к отсутствию достаточных средств не только на развитие, но и на мероприятия по контролю качества продукции. Особенно важно учитывать обязательный переход к стандартам GMP при реализации политики замещения импортной продукции в системе размещения государственного заказа, в противном случае

невозможно гарантировать качество российской фармацевтической продукции, закупаемой за бюджетные средства.

В случае сохранения причин существующего дисбаланса ограничительные меры приведут только к временному эффекту и несоблюдению всеми участниками рынка ограничений в рамках государственного регулирования цен на ЛС.

С учетом изложенного основным преимуществом кластерного варианта развития фармацевтического производства является совокупная позиция участников кластера при реализации продукции в системе государственного заказа, относительно компенсирующая давление товаропроводящей сети. Помимо количественного увеличения доли продукции в системе государственного заказа, участники кластера получают возможность сохранить большую часть добавленной стоимости для инвестиций в материально-техническую базу и создание новой фармацевтической продукции. Для существующих российских традиционных производств сохранение более существенной доли добавленной стоимости позволит модернизировать производство в соответствии с современными стандартами, а также контролировать качество используемых субстанций и технологический процесс производства готовых лекарственных форм.

Материально-техническая база принципиально важных для кластера научных учреждений будет модернизирована, в том числе за счет реализации проектов крупных российских и иностранных фармацевтических компаний. Реализация R&D проектов в рамках кластера будет способствовать притоку высококвалифицированного персонала, как в научные учреждения, так и в состав участников кластера.

Основные мероприятия по реализации концепции

Задачи и целевые показатели концепции. Реализация концепции потребует решения следующих основных задач: создание достаточного по объему (не менее 30 %) покрытия перечня жизненно необходимых и важнейших ЛС; поддержка фармацевтических организаций и обеспечение кооперации во всех сегментах кластера, включая организацию исследований, разработку технологий, производство субстанций, производство готовых лекарственных форм, продвижение ЛП на рынке; организация и поддержка создания научных центров на базе вузов в СПб, проведение научных исследований, в том числе в целях улучшения материально-технической базы учреждений и привлечения специалистов для реализации конкретных проектов; создание инфраструктуры для внедрения на территории СПб в медицинскую практику иннова-

ционных ЛС одновременно с разработкой соответствующих стандартов лечения для увеличения доли инновационной продукции при оказании медицинской помощи в РФ; организация специализированных программ обучения и привлечение высококвалифицированного персонала; разработка организационно-правовых схем для обеспечения притока частных инвестиций.

Для определения эффективности реализации концепции могут использоваться следующие целевые показатели: годовой объем производства ЛП, в том числе включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС, на территории СПб; количество зарегистрированных в установленном порядке и выведенных на рынок инновационных ЛС и генериков, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС; количество созданных научно-исследовательских центров для обеспечения проведения исследований и внедрения в медицинскую практику ЛП; количество законченных и текущих исследовательских проектов в сфере разработки и технологии производства ЛС; объем привлеченных частных инвестиций в создание и развитие фармацевтических объектов и организаций; количество новых рабочих мест для персонала, занятого в сфере производства фармацевтической продукции; количество привлеченных специалистов высокого международного уровня в сфере создания, разработки технологий и различных исследований ЛС.

Создание производственной базы. Функционирование кластера невозможно без достаточного объема производственных объектов, способных разместить собственное или контрактное производство. Производственные компании часто обладают собственным набором субстанций и (или) готовых лекарственных форм, недостаточных по количеству наименований и объему выпускаемых партий для полного и эффективного использования мощностей предприятия. В случае наличия у фармацевтических компаний собственных научно-исследовательских подразделений и активной маркетинговой политики их производственные мощности могут быть эффективно загружены через 3 – 5 лет существования на рынке. В этом промежутке целесообразно привлекать участников фармацевтического рынка для организации контрактного производства.

Наличие производственных объектов с избыточными производственными возможностями или создание современных фармацевтических производств для размещения продуктов кластера или привлечения иностранных фармацевтических компаний является одной из ключевых задач формирования кластера. Для реализации указанной задачи необходимо осуществить инженерную подготовку

территорий для размещения производственных объектов. Бюджетные инвестиции в обеспечение транспортной доступности, электро-, тепло-, газо-, водоснабжения и водоотведения составляют комплекс инфраструктурной подготовки для размещения производственного сегмента кластера. Компактное размещение производственных объектов позволит минимизировать расходы на инженерную подготовку территорий и обеспечить оптимальное использование земельных ресурсов с точки зрения соблюдения санитарно-защитных зон. Дополнительным преимуществом для потенциальных инвесторов и участников кластера может стать присвоение таким производственным площадкам статуса особой экономической зоны.

Таким образом, важнейшим условием приемлемых сроков развития производственного сегмента кластера являются бюджетные инвестиции в инженерную подготовку наиболее перспективных территорий и предоставление дополнительных налоговых и таможенных льгот участникам кластера.

Дополнительно должен учитываться имеющийся производственный потенциал СПб. При соблюдении единых подходов к качеству выпускаемой продукции и кооперации целей с участниками кластера существующие в настоящий момент в СПб производственные компании должны получить дополнительные возможности и преференции для обеспечения увеличения сбыта производимой продукции и наличия достаточных собственных средств для развития производства.

С учетом сроков в инженерной подготовке территорий и рассмотрения вопроса о присвоении им статуса особых экономических зон частным инвесторам целесообразно рассматривать возможность приобретения готовых производственных объектов, не использующихся по назначению, и перепрофилирования таких объектов для развития кластера. В таком случае для инвестора сокращаются сроки и затраты на подготовку территории при сохранении возможности получения преференций участника кластера.

Интеграция сегментов кластера. В настоящий момент участники фармацевтического рынка ведут самостоятельную политику создания и продвижения собственной продукции. Такая практика приводит к увеличению сроков и стоимости вывода на рынок перспективных ЛС. В соответствии с основной целью создания кластера интегрированные усилия его участников должны способствовать более успешной реализации продукции по сравнению с самостоятельными действиями.

Географическая локализация сегментов кластера, включая научные учреждения, доклиническую и клиническую базу, современные производственные объекты и экспертные организации, имеет са-

мостоятельную ценность вследствие сокращения временных, логистических и коммуникационных затрат. При этом необходимым условием участия в кластере является готовность участников к совместным согласованным действиям по продвижению (увеличению реализации по сравнению с самостоятельными действиями) продукции кластера. С учетом конкурентного характера отношений участников фармацевтического рынка необходима дополнительная координационная работа для обеспечения эффективности финансовых затрат при создании импортозамещающих ЛС.

До настоящего времени не дано четкого определения понятиям «локальный производитель» и «локальная продукция». Ряд производителей одного и того же ЛП под разными торговыми наименованиями вынуждены делить рынок, что приводит к сокращению потенциально возможных доходов. Установленное федеральным законодательством требование к государственным заказчикам об указании в конкурсной документации международных непатентованных наименований ЛС дополнительно осложняет работу по продвижению фармацевтической продукции.

Таким образом, достижение целей создания кластера возможно при условии координированных и последовательных действий со стороны его участников. Такая координационная работа на начальном этапе может выполняться исполнительными органами государственной власти СПб с учетом положений законодательства о защите конкуренции.

Впоследствии необходимо выработать более действенные механизмы координации участников. Основным затруднением будет являться поиск гибких организационно-правовых форм, гарантирующих участникам одновременно независимость в принятии решений для сохранения конкурентных преимуществ и обязательства по согласованию перспектив развития (особенно при разработке технологий для целей замещения импортной продукции в системе государственного заказа).

Сложность такой интеграции обусловлена бесперспективностью прямых бюджетных инвестиций из-за высоких рисков в наукоемкие производственные процессы и невозможностью организации действенного контроля со стороны государства. Независимые инвесторы нуждаются в стимулировании и льготах для принятия решения о локализации производства в рамках кластера, но на последующих этапах зависимость участников кластера друг от друга будет ослабевать с одновременным ростом конкурентных позиций.

В целом для СПб процесс интеграции различных сегментов кластера является безусловно положительным. Основными преимуществами инте-

грации являются: увеличение числа заказов на разработку инновационных ЛС и технологию производства генериков в научных учреждениях и экспертных группах и, как следствие, привлечение специалистов и научных сотрудников, обновление материально-технического оснащения учреждений; увеличение числа заказов на проведение доклинических и клинических исследований; замещение участниками производственного сегмента кластера в перспективе контрактного производства собственной фармацевтической продукцией (в случае инновационных компаний) или в результате приобретения лицензии на производство и трансферт технологий (в случае контрактных производств).

Существенное влияние на процесс формирования кластера и возможность интеграции его участников будет оказывать позиция органов государственной власти СПб по следующим ключевым вопросам: основной инвестор в развитие отечественной фармацевтической промышленности (государство, частные инвестиции, иностранные инвестиции, совместные проекты); вклад СПб в развитие кластера (инженерная подготовка территорий, организационно-управленческие решения); гарантии и преимущества для перспективных участников кластера на начальном этапе (принятие инвестиционных решений, экономия на этапе строительства за счет инфраструктурной подготовки и ускорения процесса согласования проектной документации); преимущества для участников кластера за счет интеграции (более быстрый процесс разработки и вывода на рынок фармацевтической продукции, преференции при размещении государственного заказа); преимущества при экспорте фармацевтической продукции в случае кооперации с R&D подразделениями крупных иностранных компаний.

Прогнозная оценка перспектив и направлений развития кластера. Реализация концепции невозможна без направленных государственных усилий по стимулированию фармацевтического производства, развитию технологической базы и создания инновационных ЛС и генериков для целей замещения импортной продукции. Основными затруднениями являются сложности научного поиска и разработки технологических схем производства ЛС, неэффективность прямых бюджетных инвестиций и отсутствие реального контроля со стороны государства, кроме размещения государственного заказа на ограниченный перечень наиболее востребованных ЛС.

Потенциальные инвесторы испытывают аналогичные затруднения в части, касающейся высоких инвестиционных рисков, сложного наукоемкого процесса при отсутствии достаточного количества

грамотных специалистов и управленцев, а также рисков сбыта наукоемкой специализированной продукции в случае отсутствия изменений в законодательстве о размещении государственного заказа. Тем не менее большой экономический потенциал отрасли при постоянно увеличивающихся расходах на систему здравоохранения не может не быть оценен со стороны участников рынка и потенциальных инвесторов. Многие из необходимых решений находятся в компетенции федеральных органов государственной власти, например, установление требований по обязательному соответствию стандартам GMP, создание органа государственной власти в сфере контроля качества фармацевтического производства. В случае, если эти вопросы останутся нерешенными, инвестиции в современные технологические решения со стороны добросовестных участников рынка будут наталкиваться на недобросовестную конкуренцию со стороны компаний, не соответствующих современным стандартам и реализующих собственную продукцию с заведомо более низкой себестоимостью. Для СПб прежде всего важно наличие развитых современных фармацевтических компаний различного профиля. Налоговые поступления, улучшение качества обучения в высших профильных учебных заведениях, улучшение материально-технической базы учреждений без дополнительных финансовых и организационных затрат, престиж СПб и привлечение специалистов отрасли, развитие международных научных контактов — вот далеко не полный перечень ожидаемых преимуществ развития кластера. Немаловажным для привлечения специалистов и высококвалифицированных кадров является факт дополнительных культурных и социальных преимуществ СПб (в отличие от удаленных локализованных объектов или некрупных городов, неспособных предложить приемлемый уровень жизни).

Управление кластером и кооперация его участников должны базироваться на обеспечении единого подхода и требований к качеству продукции, предоставлении преференций и информационном обеспечении участников кластера. Отбор участников должен производиться на основе значимости номенклатуры и объемов производимой продукции, объема инвестиций в фармацевтические объекты и перспективы развития с учетом проведения научных исследований. Орган управления кластером должен нести ответственность за своевременное информирование участников о перспективных направлениях развития кластера, в том числе в возможностях эффективного внедрения продукции в медицинскую практику, а также потенциале и материально-технических ресурсах научных и образовательных учреждений СПб в целях реализации совместных проектов. Для соблюдения интересов

участников и обеспечения гарантий участникам орган управления кластером должен обеспечить единый подход при формировании договорных отношений и реализации совместных проектов в сфере разработки, производства и реализации фармацевтической продукции.

Оценка эффективности реализации концепции и изменения в структуре управления кластером должны производиться на основании системы целевых показателей как заявленных в концепции, так и сформированных впоследствии с учетом промежуточных результатов развития кластера. Одной из возможных форм управления является создание координационного совета, в состав которого включаются представители участников кластера, профильных органов государственной власти, в том числе федеральных при выполнении мероприятий федеральных целевых программ, представители научных и образовательных учреждений, а также отдельные специалисты, имеющие непосредственное отношение к функционированию кластера. К обязательным функциям Координационного совета должны быть отнесены функции по определению целевых показателей развития кластера, оценка промежуточных результатов в соответствии с целевыми показателями, принятие решений о соответствии фармацевтических организаций требованиям к участнику кластера. Также Координационный совет может принимать решения по мерам поддержки участников кластера, по реализации инвестиционных и исследовательских проектов и пр. Помимо указанного Координационного совета целесообразно рассматривать наличие постоянно действующего координационного органа, выполняющего непосредственные функции по администрированию.

Однако при реализации любой модели управления необходимо учитывать соблюдение интересов непосредственных участников кластера, а также их независимость и конкуренцию.

Этапы развития кластера. Начальный этап (до 2015 г.) развития кластера предполагает развитие перспективных территорий для размещения объектов фармацевтического производства и реализацию инвестиционных проектов создания производственных объектов и исследовательских центров на базе научных учреждений СПб. Такие мероприятия позволят устранить существующее технологическое и производственное отставание фармацевтической промышленности, а также частично обеспечить замещение импортируемой продукции при размещении государственного заказа. Для решения поставленной задачи необходимо организовать внедрение продукции кластера в медицинскую практику для обеспечения замещения импортируемой продукции, а также покрытия по-

требности в ЛС в соответствии с перечнями стратегически значимых и жизненно необходимых и важнейших ЛС. Параллельно с производством готовых лекарственных форм необходимо развитие производства синтетических и биотехнологических субстанций ЛС. Принципиальное значение имеет организация действенной взаимосвязи научных и медицинских центров с фармацевтическими предприятиями для обеспечения инновационного характера развития Кластера, подготовка и привлечение высококвалифицированного персонала, а также отработка схем государственно-частного партнерства при реализации совместных проектов, в том числе в рамках федеральных целевых программ.

На втором этапе (до 2020 г.) необходимо обеспечить увеличение количества малых и средних инновационных предприятий и дальнейшее развитие научных центров на базе крупнейших вузов СПб. Такая система позволит осуществлять эффективный мониторинг тенденций развития мировой фармацевтической промышленности для обеспечения экспортного потенциала производимой продукции и более полной интеграции в международные исследовательские проекты. Рост экспорта продукции кластера позволит привлечь дополнительные средства в развитие фундаментальных и прикладных научных исследований, недоступных в настоящий момент локальным фармацевтическим компаниям из-за финансовых ограничений и

затруднений при реализации собственной продукции на внутреннем рынке.

Таким образом, создание кластера обусловлено экономическими и политическими причинами и удовлетворяет потенциалу и стратегическим интересам развития Санкт-Петербурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 г. № 965 «Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года».
2. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 22 апреля 2010 года № 419 «О Концепции создания фармацевтического Кластера в Санкт-Петербурге».

Сведения об авторах:

Голант Захар Михайлович
заместитель председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Колбин Алексей Сергеевич
профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ), руководитель лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета СПбГУ, руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

199106 Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д. 8А.
Телефон: +7 (921) 759-0449.
E-mail: alex.kolbin@mail.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Upgrading Health

Basic concept of a pharmaceutical cluster in St. Petersburg. Challenges and solutions

Z. M. Golant, A. S. Kolbin

A concept of a pharmaceutical cluster in St. Petersburg is designed to meet the Strategy for the Development of Pharmaceutical Industry of the Russian Federation until 2020. The article presents the aims and objectives of the concept. Considered are the main characteristics of the cluster policy, measures for its implementation, and target indicators. The principle stages in the development of the pharmaceutical cluster in St. Petersburg are marked out.

Keywords: pharmaceutical industry, pharmaceutical cluster concept.

Мониторинг безопасности лекарственных средств — инструмент принятия решений в области обращения лекарственных средств. Опыт работы Регионального центра фармаконадзора

А. С. Колбин, А. Т. Бурбелло, К. А. Загородникова,
С. В. Бабак, А. А. Иванова

Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств
по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу,
Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ: В статье представлен опыт работы Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств. Указаны цели, задачи, основные направления работы. Подробно описана организационно-методическая работа и методология сбора данных о нежелательных побочных реакциях (НПР). Расшифрована структура сообщений с их анализом за двухлетний период. Авторы обсуждают основные проблемы региональных центров и предлагают пути их решения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, нежелательные побочные реакции.

Современные лекарственные средства должны соответствовать четырем основным критериям — быть качественными, эффективными, иметь удовлетворительные фармакоэкономические показатели и обладать высокой степенью безопасности. Безопасность лекарственных средств играет особую роль [1]. Согласно «золотому стандарту» фармаконадзора от Российской Федерации с населением 142 млн человек ежегодно должно поступать около 40 тыс. сообщений о нежелательных побочных реакциях (НПР) [2]. В 2007 г. поступило 192 сообщения, что в 200 раз меньше требуемых нормативов. При этом в РФ необходимость информирования о НПР подтверждена законодательно. Статья 41 (часть 1) Федерального закона «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 № 86-ФЗ (с изм. и доп.) предписывает субъектам обращения лекарственных средств сообщать «федеральному органу исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере здравоохранения, и его территориальным органам обо всех случаях побочных действий лекарственных средств и об особенностях взаимодействия лекарственных средств с другими лекарственными средствами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению». Той же статьей (часть 2) предусмотрена дисципли-

нарная, административная или уголовная ответственность в соответствии с законодательством РФ за несообщение или сокрытие сведений о выявленном побочном действии препарата для лиц, «которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности» [3].

На рис. 1 представлена схема функционирования международной системы мониторинга безопасности лекарственных средств.

В Санкт-Петербурге с конца 2008 г. функционирует Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС), опыт работы которого может быть интересен и другим территориям.

Согласно мнению руководителя фармаконадзора в России, эксперта Всемирной организации здравоохранения по оценке лекарственных средств, член-корреспондента РАМН В. К. Лепехина, РЦ МБЛС целесообразно открывать на базе университетских кафедр фармакологии и клинической фармакологии [1]. РЦ МБЛС по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу был открыт в конце октября 2008 г. на базе межвузовской лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Основной научной и методической базой для создания РЦ МБЛС послужили коллективы следующих подразделений:

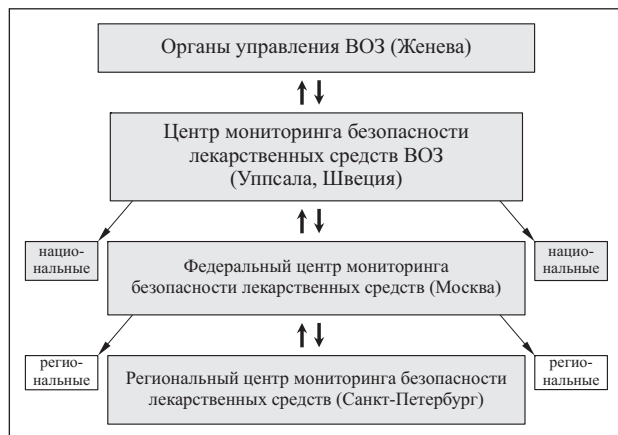


Рис. 1 | Международная система мониторинга безопасности лекарственных средств

- лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета;
- курса клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова;
- кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Сотрудники РЦ МБЛС прошли сертификационный курс «Фармаконадзор — принципы и практика», организованный Европейской ассоциацией клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ) (Стокгольм, 2008).

Основной **целью** РЦ МБЛС является обеспечение безопасности фармакотерапии путем мониторинга безопасности лекарственных средств на территории Северо-Западного федерального округа и Санкт-Петербурга.

Основные **задачи** центра:

- организация работы по мониторингу безопасности фармакотерапии;
- сбор, анализ, систематизация и верификация спонтанных сообщений и случаев терапевтической неэффективности лекарств;
- внедрение в медицинскую практику современных методов исследования безопасности лекарств;
- организация целевых исследований;
- проведение информационно-образовательной работы;
- подготовка предложений по обеспечению безопасности лекарственной терапии.

В настоящее время завершен первый этап работы РЦ МБЛС — подготовительный (сентябрь 2008 – май 2010 г.). Основными задачами этого периода были:

- позиционирование идеологии фармаконадзора в Санкт-Петербурге и Северо-Западном федеральном округе;

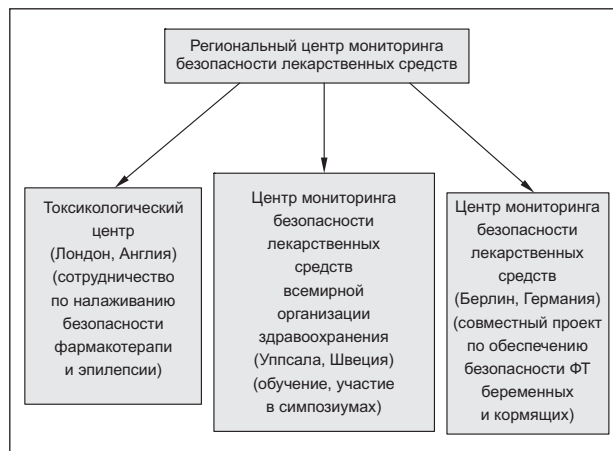


Рис. 2 | Международное сотрудничество Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу

- формирование административных отношений между РЦ МБЛС и внешними организациями;
- установление стойких информационных каналов между РЦ МБЛС, внешними организациями, врачами, провизорами;
- создание базы данных ответственных лиц по фармаконадзору в медицинских организациях.

За истекший срок от начала работы РЦ МБЛС установил договорные отношения со следующими организациями — Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Управлением Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Северо-Западным центром по контролю качества лекарственных средств; Областным центром МБЛС, Обществом клинических фармакологов Санкт-Петербурга.

Одновременно РЦ МБЛС проводит работу по организации совместных научно-исследовательских работ с международными центрами МБЛС (рис. 2).

Необходимо отметить, что согласно рекомендациям ВОЗ от Санкт-Петербурга должно поступать около 1360 сообщений о НПР в год. До открытия РЦ МБЛС их не было совершенно, а за полгода с момента открытия было получено 62 сообщения (8 % от «стандарта»).

Рассмотрим основные направления работы РЦ МБЛС.

1. Организационно-методическая работа

Информационное письмо Росздравнадзора от 02.12.2008 г. № 01Н-752/08 требует «ввести учетную форму «Извещение о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств» в каждую историю болезни и в каждую амбулаторную карту, которая должна быть заполнена независимо от наличия или отсутствия неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства» и «определить ответственных лиц и возложить на них кон-

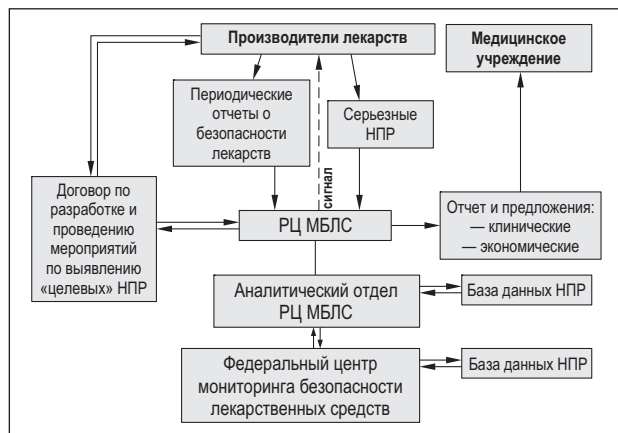


Рис. 3 | Механизм взаимоотношений между Региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС) по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу и производителями лекарственных средств

троль за мониторингом безопасности лекарственных средств в медицинских учреждениях». Для выполнения этого требования было выпущено распоряжение Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга от 24.02.2009 г. № 104-р, в соответствии с которым главным врачам государственных учреждений здравоохранения было поручено:

- организовать ведение и представление в РЦ МБЛС информации о НПР по форме «Извещение о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств» (представление должно осуществляться до 1 числа каждого месяца);
- определить ответственных за мониторинг безопасности лекарственных средств;
- ввести учетную форму «Извещение о НПР» в каждую историю болезни и каждую амбулаторную

карту, которая должна быть заполнена независимо от наличия или отсутствия НПР.

РЦ МБЛС организован ежедневный новостной канал на веб-ресурсе лаборатории клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета (<http://labclinpharm.ru>); информационный канал (рассылка новостей, писем).

Создается база данных об ответственных за фармаконадзор лицах в медицинских организациях Санкт-Петербурга (в настоящее время в базе данных — 236 ответственных). Для заполнения формы-извещения о НПР в реальном времени предоставлен веб-ресурс (<http://labclinpharm.ru/npr.html>). Выпущены методические пособия по НПР (2 издания, 2008 и 2009 гг.). Проводятся встречи с представителями фармацевтических компаний на предмет уведомления РЦ МБЛС о выявленных в ходе постмаркетинговых исследований НПР (рис. 3).

Разработаны и проводятся семинары для ответственных за фармаконадзор в медицинских организациях Санкт-Петербурга, а также семинары для Ассоциации фармацевтов и провизоров, лекционные циклы по НПР. Проводится внедрение в медицинских организациях Санкт-Петербурга схемы работы РЦ МБЛС через ответственных по фармаконадзору (рис. 4).

Как видно из схемы на рис. 4, врачи не должны анализировать реакцию, которую они фиксируют у пациента. Врачам также нет необходимости выявлять причинно-следственную связь между реакцией, лекарством и НПР. Врачи должны только лишь создать «сигнал» в РЦ МБЛС. Работу по анализу проводят в аналитическом отделе РЦ МБЛС. Возможно, при высокой степени подготовки анализом могут заниматься и ответственные за фармаконадзор. При этом сообщение о НПР не должно быть расценено как ошибка врача.

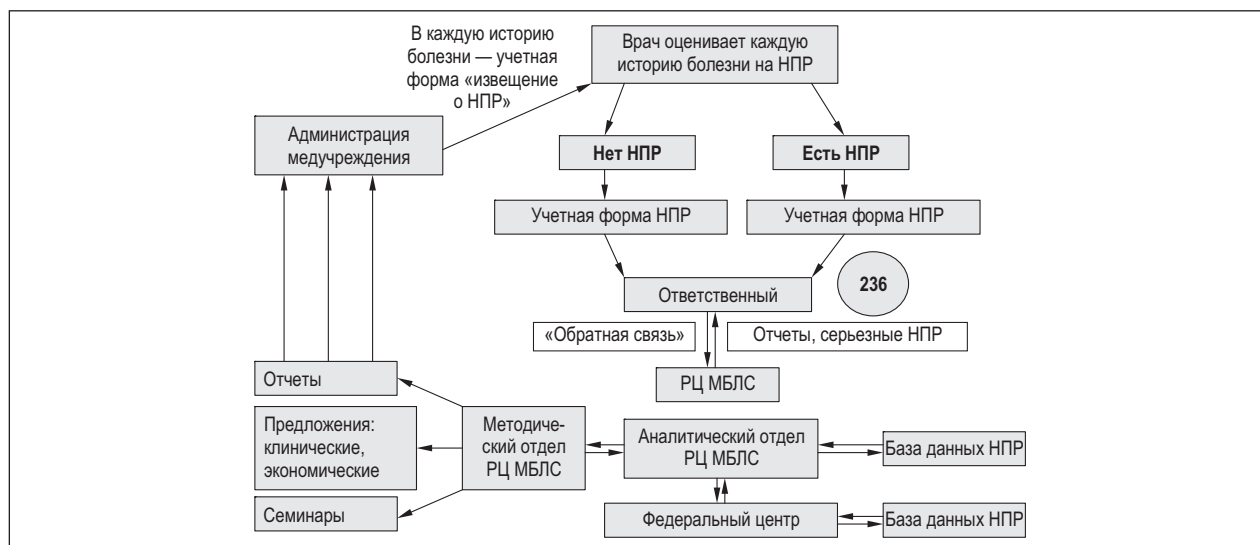


Рис. 4 | Схема работы РЦ МБЛС по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга

2. Работа по сбору и анализу информации по НПР

В базе данных НПР РЦ МБЛС в настоящее время содержится 200 сообщений о выявленных случаях НПР или неэффективности лекарственных средств. Информация поступает из поликлиник (18 % от общего числа сообщений) и стационаров (78 % от общего числа сообщений) Санкт-Петербурга, также регистрируются случаи НПР, выявленные в ходе частных консультаций (4 %). Помимо Санкт-Петербурга в центр начали поступать сообщения из регионов (Мурманск). Чаще всего о НПР сообщают врачи — клинические фармакологи (50 %), однако в последнее время количество сообщений от врачей других специальностей увеличилось и достигло 45 % всех сообщений. Остальные 5 % приходятся на сообщения, зарегистрированные сотрудниками РЦ МБЛС в ходе частных консультаций.

В структуре сообщений преобладают НПР на антимикробные лекарственные средства — на них приходится 31 % всех сообщений. Второе место по частоте занимают группы лекарственных средств для контрастирования, антикоагулянты, а также метаболические лекарственные средства — по 5 %. Особое внимание уделяется серьезным НПР, т.е. реакциям, повлекшим госпитализацию или ее удлинение, инвалидизацию или смерть пациента, а также развитие врожденных аномалий. Всего РЦ МБЛС зарегистрировано 32 серьезные реакции, причем 3 реакции привели к смерти пациентов — желудочно-кишечное кровотечение в ответ на прием варфарина, тяжелая токсикодермия после применения цефотаксима, острая сердечно-сосудистая недостаточность как реакция на введение контрастного вещества (омнипак). Также был зарегистрирован один случай тератогенного воздействия лекарственного средства — коагулопатия у ребенка, мать которого принимала во время беременности ципрофлоксацин. В целом наиболее часто к серьезным последствиям приводят реакции гиперчувствительности на введение контрастов и потенциально предотвратимые реакции на антикоагулянты вследствие их бесконтрольного амбулаторного приема.

Традиционно рекомендуется информировать о любом подозрении на связь применения лекарственного средства с наблюдаемой НПР, поэтому каждый зарегистрированный случай анализируется на предмет установления причинно-следственной связи как с использованием традиционных шкал, так и путем экспертной оценки. При необходимости дополнительно сотрудники РЦ МБЛС контактируют с врачами, зарегистрировавшими НПР.

Помимо спонтанных сообщений в РЦ МБЛС ежемесячно поступают отчеты от ответственных за фармаконадзор, где содержится общая информация

о количестве пролеченных больных и выявленных НПР.

3. Ежемесячные отчеты

На основе накопленной информации РЦ МБЛС формирует ежемесячные отчеты. Отчеты направляются в ФЦ МБЛС, в Управление Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, в Отдел лекарственного обеспечения Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, в Северо-Западный центр по контролю качества лекарственных средств, в Областной центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Ежемесячные отчеты находятся в прямом открытом доступе на сайте РЦ МБЛС.

Несмотря на значительный прогресс в организации работы РЦ МБЛС имеется ряд **проблем**.

Неоднозначна реакция ЛПУ на необходимость проводить мониторинг безопасности лекарственных средств. Об этом говорит и крайне малое количество отчетов. В подавляющем большинстве случаев ответственность за фармаконадзор взяли на себя заместители главного врача по лечебной работе, которые, с большой вероятностью, в связи с загруженностью не смогут уделять достаточное время этой работе. Доля клинических фармакологов, обладающих наибольшей подготовкой в области безопасности лекарственных средств, в структуре ответственных за фармаконадзор составляет всего 10 %. Такую же долю занимают ответственные, не имеющие врачебной квалификации, — заведующие аптекой, главные медсестры. В ряде ЛПУ ответственными за фармаконадзор являются начальник отдела закупок, провизор-технолог, а также кафедральные работники.

О неподготовленности к мониторингу безопасности лекарственных средств ярче всего говорит то, что по данным ЛПУ, отчитывающихся за фармаконадзор, следует, что лекарственные средства в Санкт-Петербурге не вызывают неблагоприятных побочных реакций. По данным отчетов за март – август 2009 г., в ЛПУ, отчитавшихся за фармаконадзор, было пролечено 260 019 пациентов, а НПР выявлены в 4 случаях.

РЦ МБЛС пытается решить проблему нехватки квалифицированных специалистов обучением клинических фармакологов ЛПУ на семинарах.

Другой проблемой является недостаточно налаженные пути коммуникации между ЛПУ и сотрудниками РЦ МБЛС. Меры, направленные на решение этой проблемы, активно предпринимаются в настоящее время и включают установление обратной связи с ЛПУ, сообщаемыми о НПР, информирование о деятельности РЦ МБЛС различными средствами информации, поощрение наиболее активных специалистов.

В планы центра входят *следующие мероприятия*:

1. Создание стойкого информационного потока (газета, журнал, Интернет-рассылка) о деятельности РЦ МБЛС.

2. Продолжение цикла семинаров для ответственных за фармаконадзор в ЛПУ, подведомственных Комитету по здравоохранению: «Информация о фармаконадзоре», «Обучение по выявлению и первичной регистрации НПР», «Методы статистической обработки зарегистрированных НПР», по окончании которых планируется выдача сертификатов.

3. Проведение семинара с клиническими фармакологами, ответственными за фармаконадзор в ЛПУ, посвященного подведению промежуточных итогов мониторинга безопасности лекарственных средств в ЛПУ, обсуждению возникших проблем и путей их решения.

4. Разработка способов поощрения медицинских организаций Санкт-Петербурга к участию в работе по регистрации НПР. В настоящее время предлагается использовать «Рейтинг медицинских учреждений, в которых вопросам безопасности фармакотерапии уделяют пристальное внимание». По итогам первого года работы будет вручена грамота от Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Управления Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской области и ФЦ МБЛС. Рейтинг основывается не на том, в каком учреждении было меньше выявлено НПР, а откуда в РЦ МБЛС поступает больше сообщений.

5. Продолжение сбора информации по НПР. РЦ МБЛС работает в отношении налаживания целевых проектов в наиболее актуальных областях безопасности лекарственных средств. Инициирован проект при участии специалистов Москвы и Европейского тератологического общества (ENTIS) по мониторингу безопасности лекарственных средств у беременных и кормящих. Проект включает изучение структуры (фармакоэпидемиологии) применения лекарственных средств беременными и кормящими, выявление и регистрацию рисков, создание информационной службы, работающей по принципу «горячей линии» по профессиональной оценке случаев применения потенциально тератогенных/фетотоксичных лекарственных средств и консультированию женщин, принимавших, принимающих или собирающихся принимать такие лекарственные средства. Кроме того, планируется проект организации лаборатории фармакокинетического лекарственного мониторинга как средства выявления риска токсических эффектов лекарственных средств, а также случаев неэффективности лечения. В данном проекте поддержку оказывают специалисты из Англии и Швеции.

6. Одновременно с лабораторией фармакокинетического анализа планируется запустить лабораторию фармакогенетики для скрининга индивидуальных факторов риска токсических проявлений и неэффективности лекарственных средств (при поддержке эксперта в области фармакогенетики Леифа Бертилссона, Швеция).

Учитывая собственный опыт, для других регионов РФ, планирующих организовать у себя РЦ МБЛС, **рекомендуем** следующее.

- Важнейшим элементом организации РЦ МБЛС является обучение персонала в российских или международных центрах фармаконадзора (возможно на базе нашего РЦ МБЛС).

- Выделение на данную работу полноценных ставок с полной занятостью сотрудников (без совмещений настоящая работа не может быть в виде дополнительной нагрузки).

- Привлечение к работе сотрудников кафедр клинической фармакологии или при отсутствии их врачей клинических фармакологов.

- Разработка системы мотивации врачей, учитывая особенности регионов.

- Врачам нет необходимости анализировать реакцию, которую они фиксируют у пациента (нет необходимости выявлять причинно-следственную связь между реакцией и НПР), врачи должны только лишь создать «сигнал» в РЦ МБЛС. Работу по анализу НПР проводят в аналитическом отделе РЦ МБЛС. Возможно, при высокой степени подготовки, анализом могут заниматься и ответственные за фармаконадзор.

- С первых часов работы РЦ МБЛС убедить врачей, а в дальнейшем соблюдать позицию, что сообщение о НПР не будет расценено как ошибка врача, и врач не будет преследоваться со стороны проверяющих организаций.

- Активно обмениваться опытом с другими РЦ МБЛС, так как они являются основой в системе фармаконадзора в любой стране мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юргель Н. В. Росздравнадзор создаёт службу фармаконадзора, соответствующую международным стандартам. Безопасность лекарств и фармаконадзор 2008; № 1:3 – 4.
2. Лепяхин В. К., Ушакова Е. А., Астахова А. В. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии. Безопасность лекарств и фармаконадзор 2008; № 1:5 – 11.
3. Федеральный закон «О лекарственных средствах» (с изменениями от 2 января 2000 г., 30 декабря 2001 г., 10 января, 30 июня 2003 г., 22 августа, 29 декабря 2004 г.).

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич

руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, проф., д-р мед. наук

Бурбелло Александра Тимофеевна

научный руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, проф., д-р мед. наук

Загородникова Ксения Александровна

руководитель научно-методического отдела Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, канд. мед. наук

Бабак Светлана Валерьевна

руководитель научно-аналитического отдела Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, канд. мед. наук

Иванова Анна Александровна

аспирант кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, информационный отдел Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу

Адрес для переписки:

199106 Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д. 8А.
Телефон: +7 (921) 759-0449.
E-mail: alex.kolbin@mail.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Drug Provision

Safety monitoring of pharmaceuticals as a decision-making tool in drug circulation. Experience of a Regional center for pharmacovigilance

A. S. Kolbin, A. T. Burbello, K. A. Zagorodnikova, S. V. Babak, A. A. Ivanova

Operational back-ground of the Regional center for safety monitoring of pharmaceuticals is presented. The goals, objectives, and guidelines of the center activity are stated. The managerial and methodical work and methodology for collecting data on adverse drug reactions are described in detail. The structure of messages is deciphered and analyzed over a 2-year period. The authors discuss the main problems of regional centers for safety monitoring and offer the way forward.

Keywords: Regional centre for safety monitoring of pharmaceuticals, adverse drug reactions.

Международный опыт оценки технологий в здравоохранении

М. В. Авксентьева, В. В. Омеляновский

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, Москва

РЕФЕРАТ: В статье охарактеризованы предпосылки к формированию деятельности по оценке технологий в здравоохранении (ОТЗ), дается краткая историческая справка о появлении и развитии ОТЗ, приводится сравнительный анализ основных подходов к оценке технологий в различных странах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка медицинских технологий, агентство по оценке медицинских технологий, доказательная медицина, клинико-экономический анализ, экономическая оценка.

Современное развитие здравоохранения в большинстве стран мира характеризуется смещением приоритетов от экономии расходов на оказание медицинской помощи к разработке и внедрению наиболее эффективных способов распределения ресурсов. Ключевой проблемой любого государства при постоянно растущей стоимости лекарственных препаратов, медицинских изделий и техники остается обеспечение доступности медицинской помощи для населения. Сегодня все страны заинтересованы в усовершенствовании своих систем здравоохранения с точки зрения расширения возможностей по оказанию качественной медицинской помощи всем нуждающимся в ней. Эта задача одинаково актуальна для стран как уже обеспечивающих достойную медицинскую помощь для большинства населения, так и для тех, в которых многие граждане не получают медицинскую помощь, соответствующую современным стандартам, или не могут получить такую помощь по приемлемой для себя цене.

Расширяющийся ассортимент доступных методов диагностики и лечения, непрерывный рост затрат на здравоохранение при повышении ожиданий и потребностей населения заставляет организаторов здравоохранения внедрять различные механизмы регулирования доступности, объемов и качества медицинской помощи. Лекарственное обеспечение является наиболее наукоемкой и инновационной областью разработки новых технологий лечения. Так, в ближайшие 4 – 5 лет ожидается появление нескольких десятков новых дорогостоящих препаратов только для противоопухолевой таргетной терапии. Наличие системы возмещения пациентам затрат на лекарства и медицинские изделия при амбулаторном лечении относится к важным факторам определения доступности медицинской помощи. Известно, что все лекарственные препараты должны получить разрешение на выход на рынок (регистрацию) в контрольно-разрешительных органах.

Однако получение разрешения на продажу не означает автоматическое покрытие стоимости лекарства из средств национального здравоохранения. Во многих экономически развитых странах действуют ограничительные списки. Национальные системы возмещения стоимости препаратов построены на основе принципов включения или исключения, т.е. либо возмещаются затраты только на препараты, входящие в «положительный» список, либо возмещаются затраты на все препараты, кроме включенных в «негативный» список. Из вышесказанного следует, что экспертиза новых лекарственных препаратов теперь проводится на *двух этапах* их обращения — при регистрации препарата и при его включении в ограничительные перечни и стандарты лечения. *Первый этап* — пред-регистрационная экспертиза — в основном направлен на оценку эффективности и безопасности лекарства для пациентов по сравнению с отсутствием лечения (плацебо). *Второй этап* — экспертиза — должен быть ориентирован на сравнительную оценку клинической эффективности лекарства и безопасности по сравнению с препаратами, уже включенными в систему возмещения. Кроме этого, изучение экономической приемлемости лекарственных препаратов сегодня является необходимой составляющей второго этапа экспертизы. Экономический анализ позволяет провести оценку возможности использования новой технологии в условиях реальной практики ведения заболевания в существующих пределах его финансирования. Именно такой анализ позволяет перейти из абстрактного обсуждения эффективности новых технологий в плоскость конкретных рекомендаций и стандартов по их применению, определения четких показаний и приоритетных групп пациентов. Решать именно эти вопросы позволяет тот *вид деятельности*, который получил название «*оценка технологий в здравоохранении*» (ОТЗ).

Под технологиями в здравоохранении понимаются все методы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации, включая лекарственные препараты и медицинские изделия, вакцины, медицинские и хирургические процедуры, а также любые другие мероприятия для охраны и поддержания здоровья человека [1].

В контексте здравоохранения оценка технологий предполагает выбор из имеющихся альтернативных лечебно-диагностических методов оптимальных, определяющих получение максимальной выгоды при имеющемся уровне затрат. Таким образом, ОТЗ призвана способствовать рациональному принятию решений о видах услуг, которые система должна оказывать населению (определению приоритетов), и о том, когда и каким образом это нужно делать. С точки зрения развития, ОТЗ предусматривает структурирование системы таким образом, чтобы использовались новые, прогрессивные методы медицинской помощи, включая новые методы диагностики и лечения и организационные нововведения.

ОТЗ сформировалась как отдельное направление деятельности в 1970-х годах в США. Сам термин «оценка технологий» появился уже где-то в середине 1960-х годов. Считается, что впервые он был упомянут на заседании Подкомитета по науке, исследованиям и развитию Комитета по науке и астронавтике Конгресса США. Первыми объектами оценки стали сверхзвуковые транспортные средства, загрязнение окружающей среды и этические аспекты генетического скрининга [2]. ОТЗ рассматривалась как изучение краткосрочных и долгосрочных последствий применения различных технологий (социальных, экономических, правовых, этических и пр.) для информирования политиков об альтернативных вариантах действий. В 1972 г. в Соединенных Штатах был образован Офис по оценке технологий (Office of Technology Assessment, ОТА), финансировался он Конгрессом США, и его задачей была информационная поддержка решений по финансированию различных технологий из федерального бюджета.

В 1976 г. ОТА был опубликован отчет, посвященный анализу возможностей оценки развивающихся технологий в здравоохранении. Предпосылками возникновения этого направления считается растущее беспокойство страховщиков и налогоплательщиков по поводу необходимости оплачивать быстро расширяющийся ассортимент лекарственных средств и дорогого медицинского оборудования. Вошедшие в повседневную практику аппараты для искусственной вентиляции легких, искусственная почка, компьютерный и магнитно-резонансный томографы, анализаторы, выполняющие одновременно несколько десятков лабораторных тестов и пр., стремительно удорожали медицинскую помощь [3].

Параллельно росла потребность общества в более надежном, рациональном и обоснованном

принятии решений в здравоохранении, нацеленном на *обоснованное определение приоритетов* и поиск возможности получить максимум пользы от ограниченных ресурсов при соблюдении этических и социально-ориентированных принципов оказания медицинской помощи [4]. Возникновение и развитие ОТЗ как раз оказалось ответом на растущий спрос на качественную информацию, лежащую в основе принятия решений по выбору конкретных методов оказания медицинской помощи. Постепенно сформировался и термин «оценка медицинских технологий», позже его сменило понятие «оценка технологий в здравоохранении».

Деятельность по оценке технологий постепенно развивалась. В период своей наивысшей активности ОТА готовил по 50 отчетов в год, все они были доступны общественности и обычно рассматривали несколько альтернативных вариантов технологий, затраты на них и ожидаемые последствия применения. В 1995 г. Конгресс перестал финансировать эту работу частично, как считается, из-за неоднозначного содержания отчетов, а частично — под политическим давлением промышленности. Тем не менее история ОТЗ в США на этом не закончилась: постепенно сформировалось множество организаций, выполняющих эти функции в рамках различных программ, как на федеральном уровне, так и на уровне отдельных штатов или организаций. В настоящее время основные федеральные программы по ОТЗ финансируются Агентством по исследованиям и качеству в здравоохранении (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ). Все отчеты, подготовленные в рамках программ Агентства, размещаются на его сайте. Отдельные программы ОТЗ имеют системы финансирования медицинской помощи малоимущим и пожилым: Medicare и Medicaid, Отделение по делам ветеранов (Department of Veteran Affairs), система здравоохранения вооруженных сил США и национальные институты здоровья. Кроме того, собственные проекты, включающие ОТЗ или ее элементы (например, фармакоэкономику), финансируют многочисленные частные страховые организации [5]. В 2009 г. правительство США объявило о создании нового направления исследований, финансируемого из государственного бюджета, — изучение сравнительной эффективности (comparative effectiveness research, CER) различных лекарств и медицинских изделий, применяемых широкими слоями населения в одной и той же клинической ситуации (таких как различные статины, противовоспалительные средства и др.). Это можно считать новым этапом в развитии ОТЗ, так как недостаток исследований, в которых изучались бы преимущества одних технологий перед другими, существенно затрудняет выбор оптимальных вариантов ведения больных.

В Европе первые организации по ОТЗ появились в Испании, Франции и Швеции в 1980-х годов [6, 7]. В Канаде агентство по ОТЗ было сначала ор-

ганизовано в провинции Квебек (1988), но уже в 1989 г. появился Канадский координационный офис по оценке технологий в здравоохранении (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, ССОНТА) на национальном уровне [8]. Также одним из ранних вариантов внедрения ОТЗ можно считать организацию работы правительственного комитета, рассматривающего вопросы финансирования лекарств из средств системы здравоохранения в Австралии (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, РВАС). В 1992 г. он первым из подобных структур подготовил национальное руководство по оценке экономической приемлемости лекарств и стал использовать фармакоэкономику при формировании перечня препаратов, затраты на которые возмещаются из средств системы здравоохранения.

К сегодняшнему дню организации, ответственные за ОТЗ, функционируют почти во всех европейских странах, в том числе странах Восточной Европы. Средства, которые европейские страны вкладывают в ОТЗ, весьма значительны. Так, в 2007 г. Швеция потратила на ОТЗ 5,7 млн евро, а Великобритания — 35 млн англ. фунтов [9]. С конца 1990-х годов программы ОТЗ стали внедряться и в наиболее развитых государствах Латинской Америки и Азии.

В результате сегодня в мире около *60 стран* имеют организационно оформленные структуры, проводящие ОТЗ (в англоязычной литературе их обычно называют агентствами по ОТЗ). Перечень стран, в которых, по данным Международного общества фармакоэкономики и оценки исходов (International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR), имеются агентства, проводящие ОТЗ, приведен в табл. 1. Он не может претендовать на абсолютную точность или завершенность, однако дает общее представление о распространении этой деятельности в мире. К сожалению, страны, в наибольшей мере нуждающиеся в систематической оценке медицинских технологий, в наименьшей мере в ней задействованы. Программ ОТЗ практически нет в африканских странах, во многих странах Юго-Восточной Азии и Латинской Америки.

Таблица 1 | Перечень стран, в которых имеются организации, проводящие оценку медицинских технологий [по данным сайта Международного общества фармакоэкономики и оценки исходов]

Регион	Страны
Северная и Южная Америка	Аргентина, Бразилия*, Канада, Колумбия, Коста-Рика*, Куба, Мексика, Никарагуа, Перу*, США, Уругвай*, Чили, Эквадор*
Европа	Армения*, Австрия, Беларусь*, Бельгия, Босния-Герцеговина*, Болгария*, Хорватия*, Кипр*, Чехия*, Дания*, Эстония*, Финляндия, Франция, Грузия*, Германия, Греция, Венгрия*, Ирландия, Италия, Латвия, Литва*, Люксембург*, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Словакия, Словения, Испания*, Швеция, Швейцария, Турция, Великобритания*
Азия и Тихоокеанский регион	Австралия, Израиль, Китай, Малайзия*, Новая Зеландия, Сингапур, Тайвань, Таиланд, Филиппины, Южная Корея, Япония.
Африка	ЮАР*

* Организацией, ответственной за ОТЗ, — единственной или в числе прочих, — является национальный орган управления здравоохранением (министерство здравоохранения) или его подразделение.

Отсутствие в России государственной организации, выполняющей ОТЗ, при наличии определенного опыта в области продвижения доказательной медицины, отмечается зарубежными экспертами в обзорных статьях с удивлением и трактуется как факт, означающий недостаточную политическую поддержку этого направления развития здравоохранения [3].

Развитие ОТЗ, несомненно, тесно связано с формированием и распространением концепции доказательной медицины и внедрением в здравоохранение методов анализа экономической приемлемости различных вариантов действий (клинико-экономического анализа). Разработка методологии систематических обзоров, создание Кокрановского сотрудничества и Кокрановской библиотеки, совершенствование методов экономической оценки медицинских вмешательств («затраты – эффективность», «затраты – полезность» и «затраты – выгода») рассматриваются как важные вехи и в истории ОТЗ [2].

Сегодня ОТЗ получила признание и на международном уровне. С 1985 г. существует международная ассоциация, объединяющая организации, осуществляющие ОТЗ¹, и выходит Международный журнал по оценке технологий в здравоохранении (International Journal of Health Technology Assessment). Кроме того, с 1993 г. функционирует международная сеть агентств, занимающихся ОТЗ (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, ИНАНТА), основной задачей которой является координация и унификация этой деятельности, а с 1999 г. — еще и специализированное международное сообщество ЕвроСкан (EuroScan), члены которого заинтересованы в как можно более ранней оценке инновационных технологий, только-только выходящих на рынок. Деятельность по ОТЗ активно поддерживается Европейским союзом, Мировым банком и Всемирной организацией здравоохранения [10].

¹ С 1985 по 2003 г. — International Society for Technology Assessment in Health Care (ISTAHC), с 2003 г. — Health Technology Assessment international (HTAi).

Таким образом, можно уверенно констатировать, что в настоящее время ОТЗ получила политическое признание и структурно сформировалась практически во всех экономически развитых и многих развивающихся странах мира. При этом наблюдаются как общие черты, так и различия в осуществлении этой деятельности.

Практически везде ОТЗ включает рассмотрение доказательств эффективности, безопасности и затратной эффективности (экономической приемлемости) медицинских вмешательств. Повсеместно признанными принципами ОТЗ являются использование систематического обзора литературы как основного источника доказательств, прозрачность порядка и методики подготовки отчетов, вовлечение различных заинтересованных участников в процесс оценки, разделение ОТЗ на два этапа: 1) оценка убедительности научных доказательств, 2) формирование суждения об их значимости.

Основной целью ОТЗ считается обеспечение лиц, принимающих решения (ответственных за финансирование и планирование здравоохранения), доступной, приемлемой и научно обоснованной информацией для принятия решений по рациональному распределению ресурсов на всех уровнях здравоохранения. Поэтому ОТЗ называют «мостиком между доказательствами и политикой» [11].

В то же время в структурном оформлении, организации работы и применении результатов ОТЗ наблюдаются существенные вариации между странами, обусловленные особенностями финансирования, построения и функционирования национальных систем здравоохранения. Кроме того, на ОТЗ могут оказывать влияние культурные традиции и сложившиеся подходы к формированию политики здравоохранения. Это приводит к тому, что нельзя получить полноценное представление об ОТЗ, изучив опыт только одной страны.

Различия касаются практически всех основных элементов ОТЗ:

- функций агентств, осуществляющих ОТЗ;
- процедур и методов подготовки отчетов;
- использования результатов ОТЗ при принятии решений;
- распространения и внедрения отчетов.

Агентства ОТЗ функционируют и как независимые организации, и как государственные учреждения. В табл. 2 приведены данные о ведомственной принадлежности агентств ОТЗ в 40 странах Европы: ОТЗ проводится и специально созданными государственными учреждениями, и страховыми фондами, и подразделениями университетов и научных центров [12].

Агентства по ОТЗ также различаются в разных странах по характеру выполняемых функций — консультативные или регуляторные. Организации, выступающие как консультанты, не принимают решений о финансировании технологий, играют совещательную или рекомендательную роль и готовят отчеты для соответствующих регуляторных

органов, которые призваны помочь принять оптимальные решения (например, Франция, Нидерланды). Напротив, организации, выполняющие регуляторные функции, сами по заказу министерств здравоохранения готовят отчет и принимают решения (Дания, Финляндия).

Во многих странах одновременно функционирует несколько организаций, занимающихся ОТЗ, с разными задачами и полномочиями. Например, в Швеции Совет по льготам в фармацевтике и стоматологии (швед. аббревиатура TLV, ранее LFN) выполняет регуляторную функцию, а одно из самых первых в мире агентств по ОТЗ — Шведский совет по оценке технологий в здравоохранении (швед. SBU) — выступает как консультативный центр [9]. В Германии два крупных агентства практически независимо друг от друга занимаются ОТЗ на национальном уровне: DАNТА (German Agency of Health Technology Assessment) и IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care). DАNТА учреждено Институтом медицинской документации и информации Германии, управляет национальной программой ОТЗ и готовит отчеты по различным медицинским технологиям. IQWiG выполняет комплексную оценку лекарственных средств по заданию Федерального объединенного комитета — органа, принимающего решения по вопросам управления здравоохранением. Кроме этого, существуют еще и другие организации, также задействованные в ОТЗ в рамках различных программ, при этом все они, включая DАNТА и IQWiG, выполняют консультативные функции [13].

В Великобритании существует разветвленная сеть организаций, участвующих в ОТЗ. Прежде всего это Национальный институт здоровья и клинического совершенства (NICE), финансируемый из государственных средств и отвечающий с 1999 г. за подготовку отчетов по оценке отдельных медицинских технологий для Англии и Уэльса. Но кроме NICE, в сотрудничестве с ним и самостоятельно проводит ОТЗ еще ряд экспертных коллективов при различных организациях, а в Шотландии вооб-

Таблица 2 | Ведомственная принадлежность агентств по оценке медицинских технологий в 40 странах ЕС

Принадлежность агентства по ОТЗ	Количество	
	Абс.	% (от 40 стран)
Государственное учреждение	17	42,5
Академия/университет	13	32,5
Фонд социального медицинского страхования	2	5,0
Частная компания	2	5,0
Профессиональная ассоциация	1	2,5
Частная страховая компания	0	0
Другое	5	12,5

ше существуют собственные структуры, занимающиеся оценкой лекарств и разработкой клинических руководств [14].

Более того, нет единства в критериях отнесения организаций к агентствам по ОТЗ. Есть организации, для которых проведение ОТЗ является единственной или основной задачей, те, для которых ОТЗ — лишь одна из функций, обеспечивающая оптимизацию других направлений работы, и те, которые только используют ОТЗ для принятия решений. В результате можно увидеть, что одна и та же организация в одной и той же стране одними специалистами расценивается как задействованная в ОТЗ, а другими нет. Например, французский Экономический комитет по медицинским продуктам (Economic Committee on Health Products, CEPS) включен в число организаций, проводящих ОТЗ, в отчете Европейской обсерватории по политике и системам здравоохранения, но не упомянут в статье, описывающей историю ОТЗ во Франции [9].

Другие отличия в организации работы агентств ОТЗ связаны со специальностями привлекаемых экспертов. Несмотря на то что везде ОТЗ рассматривается как деятельность, требующая мультидисциплинарного подхода, и участие различных заинтересованных сторон является общепринятым принципом, перечень этих сторон может варьировать. В ОТЗ принимают участие врачи клинических специальностей, средний медицинский персонал, экономисты, эпидемиологи, статистики и даже физиологи, при этом число и доля различных специалистов в штатной структуре агентств различается (в табл. 3 приводится характеристика специалистов, работающих в европейских агентствах) [5].

Согласно отчету OECD (2005) значительная часть европейских стран недостаточно учитывает

важность вовлечения в ОТЗ пациентов и представителей фармацевтической индустрии [9].

Объектом ОТЗ, как уже указывалось выше, могут быть различные медицинские вмешательства. Наиболее часто оцениваются лекарственные препараты. На рис. 1 показана частота проведения оценок различных технологий в странах ЕС: лекарства занимают первое место, далее следуют медицинские процедуры и медицинские изделия. Все остальные виды технологий анализируются пока намного реже [12].

Не удивительно, что функции ОТЗ иногда выполняют органы, участвующие в решении вопросов возмещения затрат на лекарства в амбулаторном секторе и ценообразования. Например, это упомянутый ранее комитет, рассматривающий вопросы финансирования лекарств из средств системы здравоохранения в Австралии — РВАС (надо отметить, что в настоящее время он лишь один из нескольких структур, участвующих в ОТЗ в этой стране). Кроме того, ОТЗ вносит большой вклад в совершенствование качества медицинской помощи и активно используется при разработке клинических руководств и/или стандартов оказания медицинской помощи [9]. Классическим примером является деятельность Национального института здоровья и клинического совершенства Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE), который наряду с отчетами по оценке отдельных технологий разрабатывает и клинические руководства.

Различаются подходы к выбору технологий для оценки. Например, в Великобритании темы для NICE могут предлагать различные заинтересованные стороны, все предложения рассматриваются на предмет соответствия заранее оговоренным кри-

Таблица 3 | Характеристика специалистов, работающих в агентствах по оценке медицинских технологий в странах ЕС

Специалисты	Число опрошенных агентств	Число агентств, в которых работают сотрудники соответствующих специальностей (%):		
		0 сотр.	1 – 5 сотр.	более 5 сотр.
Врачи различных клинических специальностей	38	11 (28,9)	23 (60,5)	4 (10,6)
Экономисты	38	12 (31,6)	20 (52,6)	6 (15,8)
Специалисты по медицинской информатике	38	13 (34,2)	23 (60,5)	2 (5,3)
Социологи	38	18 (47,4)	17 (44,7)	3 (7,9)
Специалисты по медицинскому сервису	38	18 (47,4)	13 (34,2)	7 (18,4)
Организаторы здравоохранения	38	19 (50,0)	15 (39,5)	4 (10,5)
Эпидемиологи	37	19 (51,4)	16 (43,2)	2 (5,4)
Статистики	38	20 (52,6)	17 (44,7)	1 (2,7)
Средний медицинский персонал	37	22 (59,5)	12 (32,4)	3 (8,1)
Врачи общей практики	37	23 (62,2)	13 (35,1)	1 (2,7)
Медиа-специалисты	37	24 (64,9)	11 (29,7)	2 (5,4)
Физиологи	37	28 (75,7)	8 (21,6)	1 (2,7)

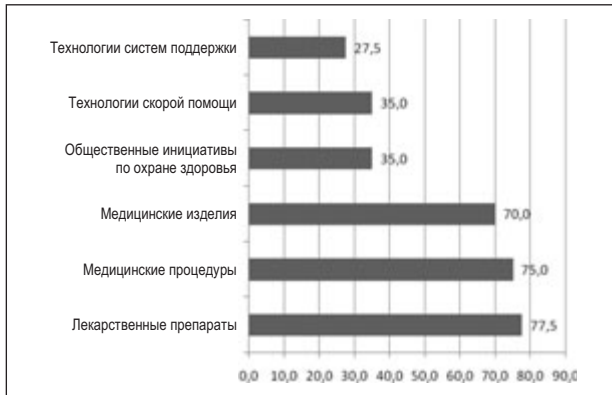


Рис. 1 | Частота оценки различных видов технологий в странах ЕС, %.

териям и формируется план работы, который согласовывается с министерством здравоохранения. В Германии в IQWiG перечень тем определяется экспертным советом и с использованием дельфийского метода достижения консенсуса. В некоторых странах задание формируются министерством. Агентства, использующие ОТЗ как инструмент принятия решений по возмещению затрат и ценообразованию, работают по заявительному принципу, т.е. оценивают те технологии, которые были предложены к рассмотрению, обычно их производителем.

Различия заключаются и в процедурах представления досье на экспертизу технологий. В ряде стран «входными воротами» для досье являются агентства ОТЗ, которые по результатам экспертизы формируют положительное или отрицательное заключение для регуляторных органов, обычно для министерств здравоохранения. В других случаях досье вначале направляется в министерство, которое в случае необходимости, но не всегда, направляет его на экспертизу в агентство ОТЗ.

Большинство ОТЗ организаций или программ в своей деятельности ограничены деятельностью по экспертизе и формированию (синтезу) доказательств на основе существующих данных и результатов уже проведенных исследований. В то же время ряд ОТЗ организаций могут рекомендовать к проведению дополнительные исследования для повышения убедительности внедрения новых технологий. В таких случаях агентства ОТЗ отчасти выполняют функции консультантов по продвижению новых технологий по просьбе производителей или других заинтересованных субъектов, хотя следует заметить, что такой род деятельности не является доминирующим и основным среди задач, стоящих перед основными ОТЗ агентствами (рис. 2) [15].

Имеются различия в порядке подготовки отчетов. Одни агентства готовят отчеты силами штатных экспертов, другие только координируют работу, формируя рабочие группы из специалистов уни-

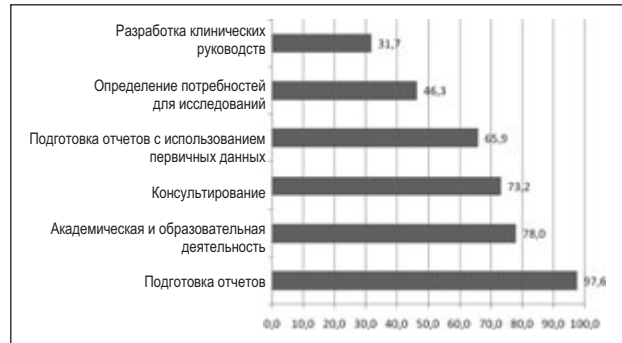


Рис. 2 | Частота выполнения различных видов деятельности агентствами по оценке медицинских технологий в ЕС, %.

верситетов и исследовательских центров. Оба подхода имеют свои достоинства и недостатки. Привлечение внешних экспертов позволяет достичь всеобъемлющей оценки, учесть разные точки зрения и повышает степень прозрачности, но чревато вариациями в методологии.

Имеются существенные вариации между странами в подходах к экономической оценке медицинских технологий. Они касаются практически всех составляющих элементов методики: оптимального вида анализа и критериев оценки эффективности вмешательства, выбора альтернативы для сравнения, учета затрат, анализа неопределенности, трактовки результатов. Особенности методики экономической оценки медицинских вмешательств в различных странах неоднократно анализировались зарубежными и отечественными специалистами [16 – 18]. Все они приходили к одинаковому заключению: единых согласованных подходов к проведению экономической оценки медицинских технологий нет, что наряду с различиями в финансировании и организации оказания медицинской помощи обуславливает невозможность прямого переноса результатов фармакоэкономических исследований из страны в страну.

Влияние результатов ОТЗ на принятие решений — один из самых обсуждаемых вопросов в этой сфере деятельности. Очевидно, что в целом роль концепции ОТЗ в формировании и реализации политики здравоохранения растет. Общеизвестно, что без научных доказательств применение той или иной медицинской технологии, выбор стратегий лечения, лекарственных препаратов, как и характер расходования ограниченных финансовых средств принимает непрозрачный, малоструктурированный и несистемный характер. Роль субъективных факторов в этом случае повышается, и решения начинают зависеть от случайных социальных, финансовых, профессионально-ориентированных и организационных факторов, не отражающих объективно эффективность новых технологий. Также очевидно, что использование ОТЗ перед широким внедрением новых технологий не только способствует повышению доступности эффективных подхо-

дов к лечению различных заболеваний, но и рассматривается как элемент сдерживания затрат на здравоохранение.

На практике результаты ОТЗ наиболее часто используются при принятии решений о возмещении затрат на лекарства при амбулаторном лечении, при этом роль экономической оценки существенно отличается. В то же время эксперты отмечают, что если предыдущее десятилетие прошло под знаком создания структуры ОТЗ, следующее должно быть посвящено систематической оценке влияния ОТЗ на исходы медицинских вмешательств. Пока можно говорить о небольшом влиянии результатов ОТЗ на определение приоритетов в здравоохранении. В будущем проблема использования результатов ОТЗ и препятствия на пути трансформации заключений отчетов в управленческие решения должна быть всесторонне изучена [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. The Use of Health Technology Assessments (HTA) to evaluate Medicines. Principles and guidance for implementation in different healthcare environments. EFPIA HTA Toolkit — Final. 04.02.2008
2. Banta D. What is technology assessment? *Int J Technol Assessment Health Care* 2009;25(Suppl 1):7 – 9.
3. Jonsson E., Banta HD. Management of health technologies: an international view. *BMJ* 1999;319:1293.
4. Hutton J. et al. Framework for describing and classifying decision-making systems using technology assessment to determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems). *Int J Technol Assessment Health Care* 2006;21(1):10 – 18.
5. Moharra M., Kubesch N., Estrada M. D., Parada A., Cortes M., Espallargues M on behalf of Work Package 8, European Network for Health Technology Assessment and Research (EUnetHTA project). Survey report on HTA organisations. Barcelona (Spain): Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Catalan Health Service. Department of Health. Autonomous Government of Catalonia; May 2008
6. Garcia-Altes A., Ondategui-Parra S., Neumann P. Cross-national comparison of technology assessment processes. *Int J Technol Assessment Health Care* 2004;20(3):300 – 310.
7. Velasco Garrido M., Busse R. Health Technology Assessment—An Introduction on Objectives, Role of Evidence, and Structure in Europe. Policy Brief. Brussels, European Observatory on Health Systems and Policies, 2005.

8. Battista R. N., Cote B., Hodge M. J., Husereau D. Health technology assessment in Canada. *Int J Technol Assessment Health Care* 2009; 25(Suppl 1):53 – 60.
9. Sorenson C., Drummond M., Kanavos P. Ensuring value for money in health care. The role of health technology assessment in the European Union. European Observatory on health systems and policies. Observatory Studies Series No 11. World Health Organization 2008, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies.
10. Hailey D. Development of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. *Int J Technol Assessment Health Care* 2009; 25(Suppl 1):24 – 27.
11. Battista R., Hodge M. J. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the Millennium. *J Can Med Ass* 1999;160(10): 1464 – 1467.
12. Handbook on HTA capacity building. Work package 8. October 2008. The EUnetHTA-project is supported by a grant from the European Commission.
13. Perleth M., Gibis B., Gohlen B. A short history of health technology assessment in Germany. *Int J Technol Assessment Health Care* 2009; 25(Suppl 1):112 – 119.
14. Drummond M., Banta D. Health technology assessment in the United Kingdom. *Int J Technol Assessment Health Care* 2009;25(Suppl 1): 178 – 181.
15. Hass M., Hall J., Viney R., Gallego G., Goodall S., Norman R., Van Gool K. A model for best practice HTA. Centre for Health Economics Research and Evaluation. Sidney: Faculty of Business, University of Technology, 2008.
16. Авксентьева М. В. Международный опыт применения фармакоэкономических исследований в управлении здравоохранением. Пробл. стандарт. здравоохран. 2000;№ 1:25 – 31
17. Клинико-экономический анализ. Под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2008.
18. Baron F. Pharmacoeconomic guidelines. GYD institut. 2000.
19. O'Donnell J. C., Pham S. V., Pashos C. L., Miller D. W., Smith M. D. Health Technology Assessment: Lessons Learned from Around the World — An Overview. *Value in Health*. 2009;12(Suppl 2).

Сведения об авторах:

Авксентьева Мария Владимировна

зам. директора НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, д-р мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, профессор, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Телефон: +7 (495) 245-3807.
E-mail: niikeef@yandex.ru

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Health technology assessment: international experience

M. V. Avxentyeva, V. V. Omelyanovsky

The article presents the background to the formation of health technology assessment (HTA) and provides a brief historical note on the incipency and development of HTA. A comparative analysis of the main approaches to the assessment of health technologies in different countries is performed.

Keywords: health technology assessment, health technology assessment agency, evidence-based medicine, clinical and economic analysis, economic evaluation.

Мастерская стратегического планирования: методология и результат

Д. Ю. Бородин

Финансовый издательский дом «Деловой экспресс», Москва

РЕФЕРАТ: В статье поднимаются вопросы повышения эффективности групповой дискуссионной и совещательной работы, описывается метод «Мастерские стратегического планирования», применяемый для организации мероприятий в системе российского здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фасилитация, групповая работа; эффективность управления; инновации; дискуссии.

Мастерские стратегического планирования как форма организации коллективной деятельности были созданы несколько лет назад с целью повышения эффективности ряда мероприятий, проводимых в сфере здравоохранения Российской Федерации. Данный формат был предложен Коммуникационной группой «Практика» для ряда мероприятий, инициированных Экспертным советом по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению, и в настоящее время успешно применяется на практике.

Причиной поиска новых способов коллективной работы послужило несоответствие традиционных форм организации мероприятий тем задачам и ограничениям, которые в настоящее время существуют в медицинском сообществе, среде ученых и менеджеров, работающих над развитием инновационных аспектов управления российским здравоохранением. Некоторые такие специфические задачи и ограничения описаны ниже.

1. Комплексные аудиторию для обсуждения, подготовки и выработки решений. Сфера здравоохранения не является обособленной — она тесно связана с целым рядом отраслей, с одной стороны; с другой — проблематика медицины затрагивает множество аспектов социальной, политической, экономической жизни, общественного состояния. Кроме того, сама медицинская отрасль неоднородна. Для обсуждения, осмысления, подготовки решений множества вопросов в российском здравоохранении абсолютно недостаточно учитывать мнение только одной из сторон, скажем, медицинских чиновников или врачей. Такие темы требуют многостороннего обсуждения, учета позиций и мнений разных профессиональных и общественных групп.

2. Высокий социальный уровень, стоимость времени и плотные расписания большинства

участников мероприятий. Собрать в одной аудитории в одно время ведущих специалистов отрасли, а также представителей околomedicalных сфер — само по себе трудная задача. Она осложняется тем, что чем более высокого класса специалист, тем более дорогое у него время и тем плотнее его ежедневное расписание. Эти люди могут выделить на мероприятие определенную, очень небольшую часть своего времени, поэтому задача интенсификации коллективной работы, если так можно сказать, коэффициент ее полезного действия — одна из главных задач организаторов мероприятия.

3. Различная степень информированности участников мероприятий об инновационных темах, обсуждаемых на мероприятиях, соответственно — слабая разработанность мнений и позиций. Некоторые актуальные темы в российском здравоохранении являются настолько новыми, что людей, которые знают о них, — единицы. При этом для того, чтобы развивать такие темы, требуется вовлечение гораздо большего количества людей. Соответственно в ряде мероприятий представлены аудитории с чрезвычайно разной степенью информированности. Эта особенность ставит перед организаторами еще одну специфическую задачу — задачу быстрого информирования. В процессе мероприятия участник должен получить исчерпывающую информацию по теме, усвоить ее, получить ответы на все вопросы, сформировать собственное мнение. Только пройдя этот путь, он сможет продуктивно обсуждать тему с другими участниками. Такая задача требует выстраивания особой архитектуры мероприятия.

4. Сильные, часто не предполагающие компромисса позиции представителей различных медицинского и околomedicalного сообщества. Как и в любой сфере нашей жизни, в здравоохранении существуют непреодолимые противоречия интересов. Процесс обсуждения таких точек часто

приводит к тупиковым ситуациям, когда поиск компромисса чрезвычайно затруднен. Проведение мероприятий, цель которых — нахождение консенсуса в таких ситуациях, требует от организаторов специальных усилий.

5. Сложность обсуждаемых тем, низкая представленность тем в массовом сознании. Часть актуальных тем российского здравоохранения чрезвычайно сложна для понимания. Более того, даже при значительном упрощении они не воспринимаются обыденным сознанием. Классический пример: медицинскому специалисту часто чрезвычайно трудно понять логику администратора здравоохранения в тех случаях, когда обсуждаются наиболее современные способы менеджмента.

6. Противоречие коммуникативных и когнитивных целей мероприятий. Человек, совершающий когнитивную работу, мало склонен к коммуникации, и наоборот. Усвоение знаний и их продуктивное обсуждение — разные виды психической деятельности. В них задействованы совершенно различные механизмы. А часто случается так, что мероприятие подразумевает решение и той и другой задачи.

7. Концентрация времени, сокращение пути формирования позиций. Вопрос концентрации времени — один из ключевых вопросов в нашей жизни вообще. Как за один промежуток времени сделать больше? Можно ли организовать мероприятие таким образом, чтобы оно было эффективнее традиционной формы (скажем, лекции или конференции) в несколько раз? Это вопрос и эффективности работы людей, и скорости разработки той или иной тематики в их головах и профессиональном сообществе в целом, и вопрос удовлетворенности участника мероприятия.

8. Необходимость формирования безусловных позиций, оформление мнения профессионального сообщества. *Quot homines tot sententiae* (сколько людей, столько и мнений) — известно еще со времен Древнего Рима. Иногда обсуждение темы мероприятия рождает десятки и сотни позиций по различным аспектам и вопросам. Задача — выделить главное и безусловное в этой полифонической ментальной картине, потому что именно так можно двигаться вперед.

9. Необходимость прямого контакта представителей разных сил. Обсуждение некоторых тем требует прямого контакта конфликтующих сторон — иногда конфликтующих открыто; иногда конфликт не реализован просто потому, что в обычной социальной жизни такие стороны не коммуницируют. Продуктивность таких мероприятий — в правильной организации контакта различных сил, обеспечивающего конструктивность и результативность обсуждения.

10. Необходимость сопряжения и прямого обмена опытом различных специалистов. Часто люди не могут решить задачу, если работают в рамках собственного опыта. Если же опыты разных людей, разные точки зрения на вопрос сопрягаются, то результат более вероятен. Одна из задач сложных, комплексных мероприятий — обеспечить прямой обмен опытом людей совершенно разных позиций, специальностей, профессиональных сил.

Мастерская стратегического планирования — это форма организации работы больших групп людей для эффективного решения актуальных отраслевых задач в сжатое время. Актуальность использования мастерских стратегического планирования заключается, прежде всего, в скорости и эффективности по сравнению с традиционными формами проведения мероприятий.

Начало поиска новых, более эффективных и быстрых организационных форм для деятельности организаций принято связывать с именем Алекса Осборна, одного из основателей рекламной компании BBDO (собственно, последняя буква в названии и означает «Осборн»). Отвечая в компании за творческий процесс, он создает метод мозгового штурма, а в 1953 г. публикует книгу «Управляемое воображение» [1].

В научной сфере данная тематика разрабатывалась в контексте понятия «социальная фасилитация¹». Еще в 1898 г. Норман Трипплетт публикует данные о том, что в присутствии других люди работают быстрее и эффективнее, чем наедине с собой [2]. Наблюдения Трипплетта получили подтверждение в еще нескольких исследованиях, в процессе которых было также обозначено явление социальной ингибиции (эффект, обратный фасилитации), однако четкой модели этого явления в тот период получить не удалось.

Новый всплеск интереса к явлению фасилитации произошел уже после 1940 г. В это время проблемой начинает заниматься Роберт Зайонц. К 1965 г. он создает внятную научную модель, позволяющую рассчитывать, по ингибиторному или фасилитационному типу будет протекать та или иная деятельность [3]. Гипотеза Зайонца была подтверждена более чем 300 исследованиями. Разработки Зайонца и других авторов этого периода позволили вплотную подойти к использованию эффекта фасилитации на практике и, в частности, для организации эффективной групповой работы людей в организациях.

¹ **Фасилитация социальная** [от англ. facilitate — облегчать] — повышение эффективности (в плане скорости и продуктивности) деятельности личности в условиях ее функционирования в присутствии других людей, которые в сознании субъекта выступают в роли либо простого наблюдателя, либо конкурирующего с ним индивида или индивидов.

Развитие тренинговых и коротких образовательных программ для взрослых в 70-е годы XX века стало настоящей кухней для поиска новых эффективных методов организации и развития людей. В этот период были открыты и апробированы многие организационные инструменты, которые в настоящий момент входят в арсенал любого практикующего бизнес-тренера, модератора или фасилитатора. В частности, были найдены наиболее эффективные приемы и элементы организации групповой работы, связанные с цикличностью работы групп [4].

Говоря о современных научных представлениях об эффективности личностной и групповой работы, нельзя не упомянуть имя еще одного ученого — это Михай Чиксентмихали, который обнаружил влияние на эффективность деятельности взаимозависимых характеристик опыта и текущих задач личности [5].

Итак, мастерские стратегического планирования — это форма организации групповой работы, в которой используются известные в настоящее время научно-практические подходы к повышению эффективности групповой работы, в частности, эффект фасилитации и теория потока Чиксентмихали.

Метод мастерской стратегического планирования позволяет организовывать продуктивное обучение (информирование) и совместную работу 30 – 80 человек разного уровня подготовки, занимающих определенные позиции до начала мероприятия или не имеющих таких позиций вовсе. В зависимости от задач мероприятия и его особенностей организаторы тщательно планируют работу групп и аудитории в целом, выстраивая архитектуру мероприятия, т.е. структуру, в которой все элементы связаны и поддерживают друг друга. Во время работы мастерской участники, представляющие интересы различных групп, обмениваются мнениями в ходе совместного мозгового штурма, активного обсуждения, группового анализа и т.д. Часто они делятся на группы не по принципу профессиональной принадлежности, а в случайном порядке, что позволяет найти максимально объективные пути решения проблемы.

Работой мастерской руководит фасилитатор при плотной содержательной поддержке ряда специалистов по обсуждаемой теме. Возможно присутствие и активное участие в работе мастерской модератора-эксперта, заинтересованного в разработке программы действий и посвященного во все детали процесса, что позволяет решать поставленные задачи максимально эффективно.

Весь ход работы участников записывается с помощью аудио- и видеотехники и в последующем расшифровывается. Участники групп фиксируют результаты своих работ на больших листах бумаги; эти же записи используются ими для презентации

результатов остальным участникам мероприятия. После каждой мастерской ее материалы анализируются, и готовится содержательный отчет, который рассылается всем участникам, а также используется для дальнейшей деятельности по разработке, принятию решений и внедрения темы в жизнь.

Вот два примера решения задач, с которыми организаторы мастерской стратегического планирования столкнулись в последнее время.

Пример первый. *Обсуждение алкогольной политики Российской Федерации на период до 2020 г.*

История вопроса: в течение примерно двадцати лет в российском обществе невозможно было достигнуть соглашения об отношении к производству и продаже алкоголя вследствие серьезной разницы позиций заинтересованных сторон: медицинского сообщества, государственных чиновников, производителей алкогольной продукции, представителей общественности, в том числе радикальных трезвеннических организаций. Задачей мероприятия была выработка консенсусной позиции и определение основных контуров проекта алкогольной политики РФ. Количество участников — более 60 человек. Они представляли все заинтересованные стороны примерно в равной степени. Чистое время работы — 8 часов. Позиции всех сторон были заранее известны (диапазон — от полной либерализации рынка алкоголя до введения сухого закона). Главная угроза мероприятия — неконструктивный конфликт участников вследствие отстаивания жестких позиций.

Архитектура мероприятия была выстроена следующим образом:

1. Группы формировались то по признаку общности, то по признаку смешанности участников. Этот прием позволял, с одной стороны, четко кристаллизовать позиции разных сторон; с другой — давать людям в свободном общении спорить, полемизировать и искать безусловные точки соприкосновения.

2. Содержательная часть мероприятия полностью базировалась на опыте стран, уже переживших алкогольный кризис (а их более 15), с возможностью применения тех или иных моделей к России. Возможность «изобретать» что-то свое — также не была закрыта. Содержательное поле для обсуждения в смешанных группах было выстроено таким образом, что не предполагало готовых ответов, а, наоборот, вызывало живую полемику участников.

3. Задачи перед группами как однородными, так и смешанными ставились таким образом, что в результате работы группа должна была составить консолидированное мнение. В отдельных случаях особые мнения участников также учитывались и фиксировались в содержательном документе.

4. В качестве правила ведения дискуссий постулировалось, что каждое мнение — важно и подлежит учету, поэтому каждый участник мог его высказать и понимал, что оно обязательно будет принято к сведению. При этом целеполагание работы групп было направлено на достижение консенсуса.

5. Работа групп строилась в соответствии с одним из принятых в фасилитационной работе циклом, который подразумевает следующие стадии: деятельность (собственно обсуждение группой вопроса), публикация (подготовка выступления от имени группы и его проведение), обработка (когда все участники оценивают и комментируют результаты работы группы и вносят коррективы), обобщение (когда в результате общей работы выделяется главное и безусловное), применение (когда вопрос общего обсуждения переводится в практическую плоскость и каждый из участников «примеряет» решение на себя). Такой цикл работы групп (мало известный в нашей стране, описанный в упомянутой работе Уильяма Пфайфера), на взгляд организаторов мастерских, обеспечивает наиболее полную интеграцию коллективного опыта участников мероприятия.

Результаты мероприятия:

1. Участники мастерской, несмотря на заранее известную антагонистичность позиций, сумели выработать общий подход к решению алкогольной проблемы в России и предложить ряд конкретных шагов к ее реализации.

2. В течение 8 часов работы не произошло ни одного конфликта.

3. В течение мероприятия не наблюдалось эпизодов отвлечения внимания; в конце мероприятия участники устали, но были чрезвычайно удовлетворены результатами работы.

4. Материалы мастерской стратегического планирования были предложены соответствующим российским государственным структурам в качестве содержательной основы для готовящейся концепции алкогольной политики Российской Федерации.

Пример второй. Обсуждение возможности и необходимости введения ДРГ² в систему здравоохранения Российской Федерации

Одной из наиболее сложных проблем для организаторов было противоречие когнитивной и коммуникационной составляющей мероприятия: участники (62 человека) были в разной степени ин-

формированы о сути метода ДРГ — от полного незнания до опыта внедрения метода в отдельных регионах РФ. При этом все они были чрезвычайно практически заинтересованы в понимании того, как будет решаться вопрос с внедрением ДРГ в России. Таким образом, мероприятие предполагало большой компонент образовательного характера: нужно было за короткое время обеспечить выравнивание представлений о теме у всех участников. Люди должны были не только получить и усвоить информацию, но и встроить ее в собственные профессиональные представления, выработать мнения и позиции по целому ряду ключевых вопросов. Только пройдя этот путь, они смогли бы продуктивно обсуждать главный вопрос мероприятия — есть ли в России условия для введения системы ДРГ.

Данная задача, стоящая перед организаторами мастерской стратегического планирования была решена за счет трех точечных усилий.

Первое: подбор спикеров, реализующих информационно-обучающую функцию. Спикеры были выбраны таким образом, чтобы представить все аспекты ДРГ — и теоретические, и практические. Это были ведущие специалисты нескольких стран, которые создавали, внедряли или непосредственно работают в системе ДРГ.

Второе: предполагая большое количество вопросов от участников мероприятия, организаторы заранее создали систему работы с вопросами. Не исключая прямых вопросов спикерам, эта система позволяла обрабатывать, анализировать, классифицировать вопросы участников и вносить коррективы в последующие выступления. Организационное введение такой системы работы с вопросами позволило значительно сократить время и привести участников к ситуации исчерпывающего понимания темы — когда ни одного вопроса не осталось.

Третье: облегчение перехода от когнитивной деятельности к обсуждению было заложено в архитектуре мероприятия. В первой части мероприятия участники представляли собой публику, т.е. были рассажены в зале в хаотическом порядке. Во второй части мероприятия участники были пересажены в соответствии со своими профессиональными позициями. Когда пришло время задавать вопросы, участников просили задать 1 или 2 самых важных вопроса для их отрасли, что позволило людям почувствовать общность интересов и идентифицироваться в качестве профессиональных позиций. Собственно коммуникативная часть мероприятия — дискуссия, полемика, обсуждения — проводились в смешанных группах. Благодаря предыдущей режиссуре каждый участник «имел за плечами» не столько собственный пласт мыслей, мнений, сомнений, он имел хорошо осязаемую позицию своего «цеха», что позволило выстроить ра-

² Метод **диагностически-родственных групп (diagnosis-related group, DRG)** успешно применяется в целом ряде стран в качестве расчетной основы для финансирования, прогнозирования и обеспечения прозрачности при организации услуг здравоохранения. В основе метода — установленные зависимости между диагнозом и стоимостью лечения. Метод помогает сделать финансовые отношения в системе здравоохранения прозрачными, понятными, предсказуемыми, что позитивно отражается на функционировании здравоохранения в целом и на взаимоотношениях медицинских учреждений и страховых компаний, в частности.

боту в смешанных группах чрезвычайно интенсивно и продуктивно.

Результат мероприятия: 62 ключевых специалиста, которых затрагивает вопрос введения в России системы ДРГ, покинули мероприятие, имея исчерпывающее представление о предмете; сформированное личное мнение по всем аспектам темы; подробное представление обо всей палитре мнений, существующих по теме в профессиональной среде. Кроме того, первоначальные позиции специалистов в процессе групповой работы подверглись взаимному влиянию и были выкристаллизованы в консенсусные безусловные позиции. В настоящее время аналитические материалы этого мероприятия передаются в соответствующие органы государственной власти, которые занимаются стратегическим планированием развития российского здравоохранения.

Метод мастерских стратегического планирования коммуникационной группы «Практика» находится в состоянии постоянного развития, но уже сейчас возможно обозначить основные особенности, отличающие его от традиционных форм организации коллективной работы:

- 1) сочетание когнитивных и коммуникационных видов деятельности;
- 2) организация работы групп в соответствии с особым циклом групповой работы;
- 3) варьирование однородных и смешанных групп;
- 4) осознанное управление контентом мероприятия;
- 5) важность всех мнений и позиций;
- 6) процедуры, направленные на формирование консенсусных точек зрения;
- 7) четкая фиксация и последующий анализ содержательной стороны мероприятий.

Метод мастерских стратегического планирования используется для организации профессиональных дискуссий и совещаний и применяется для обсуждения наиболее сложных тем российского здравоохранения вот уже несколько лет. Участники и инициаторы мероприятий отмечают его высокую эффективность. Более широкое применение метода в системе здравоохранения позволит ускорить процессы его развития, значительно повлияет на скорость принятия решений и облегчит внедрение инновационных методов управления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Osborn A. Applied Imagination: Principles and Procedures of Creative Problem Solving. New York: Charles Scribner's Sons, 1953.
2. Triplett N. The dynamogenic factors in pacemaking and competition. Am J Psychol 1898;9:507 – 533.
3. Zajonc R. Social facilitation of dominant and subordinate responses. J Exp Social Psychol 1966;2(2):160 – 168.
4. A Handbook of structured experiences for human relations training: edited by J. William Pfeiffer, John E. Jones. San Diego, California: University Associated, 1974.
5. Csikszentmihalyi M. Creativity: Flow and the Psychology of Discovery and Invention. New York: Harper Perennial, 1996.

Сведения об авторе:

Бородин Дмитрий Юрьевич

психолог, Финансовый издательский дом «Деловой экспресс», директор по инновациям

Адрес для переписки:

125167 Москва, 4–я ул. 8 Марта, д. 6а,
ФИД «Деловой экспресс».
Телефон: +7 (495) 784–2681.
E-mail: borodinhome@mail.ru

MASTER CLASS

Strategic planning workshop: methodology and result

D. Yu. Borodin

The article raises questions concerning enhancing the efficiency of argumentative and consultatory team work. A method of «strategic planning workshops» used to provide the arrangements in the Russian health care system is presented.

Keywords: facilitation, team work, management effectiveness, innovations, debates and discussions.

Неоднократно тема, посвященная взаимодействию врача и медицинского представителя фармацевтической компании, обсуждалась на страницах медицинских газет и журналов. Особенно остро данный вопрос встал в прошлом году после того, как стали активно предприниматься меры по ограничению контактов врачей с медицинскими представителями. Следует признать, что рациональный путь регулирования взаимоотношений фармацевтического бизнеса и медицинского сообщества в нашей стране так пока и не найден. При этом стратегия и тактика продвижения лекарств – важнейший фактор, влияющий на решения о применении медицинских технологий, а значит, эта тема непосредственно касается нашего журнала. Приведенная ниже статья Н. А. Зорина с некоторыми сокращениями была опубликована еще в 2004 г. в Медицинской газете (№ 51; 7.7.2004), но, как нам кажется, несколько не потеряла своей актуальности. Тогда автор рассчитывал на то, что на страницах газеты развернется оживленная дискуссия, однако его ожидания не оправдались. Мы решили опубликовать полную версию этой статьи в рубрике «Диспут-клуб» и предлагаем читателям высказать свое мнение по поводу возможности построения эффективного взаимодействия между медицинскими работниками и производителями лекарств и других средств медицинского применения.

«Если вы все понимаете, значит, вам не обо всем говорят...»

Н. А. Зорин

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, Москва

64

*«Я могу предложить Вам такое
громадное содержание, что самые злые
критики чужой нравственности
должны будут замолчать...»
А. Н. Островский, «Бесприданница»*

Организатор тренингов: «Мы не можем себе позволить давать медпредставителям что-либо, только потому, что это им *просто* нравится».

Неверный тезис. Это им *не просто* нравится. Попробую объяснить, почему.

Идея написать эту статью родилась из практики проведения мною занятий по доказательной медицине (ДМ) для сотрудников фармацевтических компаний, которую ввели наиболее дальновидные из них. В частности, тренингов для их медицинских представителей (в жаргонном выражении — РЭПы — от англ. *representatives*). Цель статьи — рассмотреть всего лишь одну из психологических сторон вопроса о пользе научного образования в этой сфере и его масштабах. Этот вопрос, по моему мнению, из психологического оборачивается этическим и экономическим.

После одного из занятий состоялся следующий диалог.

Организатор тренингов: «Ваши лекции, по мнению некоторых, местами *слишком научны*».

Лектор: «Слушателям понравилось!»

Почти повсеместно считается, что медицинским представителям (МП), да и продакт-менеджерам, не нужно знать больше, чем требуется для их работы, — *продать* препарат. В некоторых компаниях МП вообще рассматриваются как «черная кость», обучать которых чему-то, кроме самих приемов торговли, — дорогое и ненужное дело. Пошла эта традиция с Запада, где МП, как правило, не врач и даже человек вообще без медицинского образования (например, почтальон). Я бы сказал, что это доведенная до логического конца система конвейера Г. Форда, где МП делает свою маленькую операцию — продает. Не случайно поэтому, что именно в России у кого-то зародилась и даже всерьез рассматривалась идея «зомбировать РЭПов» с помощью нейро-лингвистического программирования. Пока же им просто даются ограниченная,

кем-то другим отобранная, в большей степени положительная информация о препаратах и обучение приемам «обработки» потребителя. Однако главное здесь то, что *решения принимаются за них*. Словом, их подготовка ведется по принципу, отраженному в заглавии этой статьи (которое, кстати, могло бы стать лозунгом для замалчивания отрицательных результатов клинических испытаний), *и с другими им предписывается поступать так же*. **Никто не задумывается над психологической составляющей такой, по моему мнению, деструктивной (и для компании, и для общества) политики.** Не знаю как на Западе, но в России «иная статья». Может быть, оттого, что еще не изжиты иные ценности? Не важно. Так это или иначе, тот факт, что большинство МП в России все-таки люди с медицинским образованием представляется мне не случайным. По крайней мере, он объясняется не только тем, что врачи (в силу причин известных) готовы заниматься даже таким трудом (на Западе они этого делать не станут...), но и тем, что не все, к кому они приходят, захотят разговаривать с просто коробейником.

А отношение к ним и в компаниях и в медицинском сообществе — именно как к коробейникам. **Это не проходит бесследно для самосознания и профессиональной самоидентификации людей.** Не вредно вспомнить, что советская ментальность (насквозь пронизывающая наше нынешнее общество) не жалуется «торгашей». А российская архетипически крестьянская ментальность «гармонично» сочетает в себе зависть и ненависть к богатству, олицетворением которого выступают фармакологические компании.

Люди, занятые торговлей, начинают ощущать себя безмолвными частичками финансовых пирамид. Кроме того, они объективно начинают деквалифицироваться, что рождает ощущение ненужности полученного прежде образования, отсутствие перспектив даже внутри компании и т.п. «Кто я, куда свой путь вершу?»

Цинизм, с которым ведется маркетинговая политика некоторых фирм и подготовка ее сотрудников, разрушает самоидентификацию врача или аптекаря (которому пытаются продать) и работников компаний, большинство которых также люди с медицинским образованием, предполагающего *миссионерскую роль профессии*. Мне как психиатру известны мнения и судьбы многих (занимающих достаточно высокие посты, а не только РЭПов) сотрудников крупных компаний, чья жизнь в сфере двойных стандартов привела к неврозам и дальнейшему уходу из этой, разрушающей личность, сферы деятельности. Многие, например, отказываются работать в маркетинговых отделах, другие вовсе бросают такую работу *вопреки очень высоким зарпла-*

там. Известно мне и состояние медицинского сообщества — промежуточного потребителя продукции фармкомпаний.

И тем и другим для обретения душевного равновесия нужны *защитные механизмы*. Научные знания (в нашем случае знание основ ДМ) частично дают им такую защиту. МП, да и любые другие сотрудники с медицинским образованием, во-первых, *перестают ощущать себя бессловесными малообразованными проводниками чужих интересов*. У них появляется (порой иллюзорная, но чаще всего достаточно оправданная) уверенность в том, что *они сами* способны судить о качестве продаваемой продукции (другой вопрос — станут ли?). Во-вторых, они уже вполне оправданно *ощущают себя Профessionалами*. Сам факт организации для них научных лекций дает ощущение того, что к ним относятся как к *Профessionалам*, как к людям, *способным на большее*, чем просто торговля. Все это дает им уверенность, что они занимаются *своим делом*. А это и есть *то, что требуется для успешной торговли* чем бы то ни было. Недалекие опасения, что, «узнав правду» (т.е. «больше чем им положено») и «прозрев», эти люди утратят веру в продаваемый препарат и «Идеалы Компании», покинут ее или станут плохо делать свою работу — абсолютно неоправданны. Во-первых, в других местах они встретят то же самое, во-вторых, куда бы они не ушли, от них потребуются продуктивная деятельность, а *продуктивной* может быть только *сознательная деятельность вкупе с чувством собственного достоинства*.

Наивность убеждения специалистов по «эффективным продажам», что избирательная информация может заставить человека поверить в исключительные качества продукта, который ему предстоит продавать, наглядно выступает в следующем эпизоде. После лекции, где я более трех часов с позиций ДМ излагал реальные качества сравниваемых препаратов, ко мне подошел один из слушателей и один на один, оглядываясь по сторонам, спросил, что я действительно думаю об одном из лекарств... То есть психология РЭПа уже запрограммирована на заведомую ложь! Можно себе представить, какого рода социальный отбор происходит при такой «образовательной» политике и к чему он приведет...

То же происходит и с медицинским сообществом уже как с потребителем информации и продукции, предоставляемыми им компаниями. Мне не понаслышке известно то чувство оскорбления профессионального достоинства, которое испытывают врачи, слушая откровенно рекламные, цинично-напористые, очень часто научно-безграмотные объяснения «преимуществ» того или иного препарата. Мне не раз приходилось слушать, крайне небреж-

ные, в научном смысле, выступления разного ранга представителей компаний, не желающих даже соблюдать элементарные «правила игры» — употреблять такие термины, как «рандомизация» и «контроль» и т.п.¹

Между тем, по самой низшей мерке, есть вещи, которые в наше время уже просто неприлично не знать (основы ДМ). Врачи, к сожалению, зачастую сами мало что знающие, *отлично видят и/или чувствуют* понимает ли сам «продавец» то, о чем говорит? Они ждут от представителя компании профессиональных объяснений, почему они должны это купить, а не аргументы об «экологически-чистом» сырье и т.п. Конечно, деньги (и прочие бенефиты) способны ненадолго усыпить совесть, но все-таки большинству людей неприятно получать их «за просто так», а тем более за сомнительные с этической точки зрения поступки.

Эти рассуждения могут кому-то показаться «циничизмом в квадрате». Дескать, вы учите их еще профессиональнее продавать. Я бы назвал это неизбежностью. Это не хорошо и не плохо — это жизнь, это правда. Правила игры участникам процесса хорошо известны, только ни те и не другие не хотят быть пешками в чужой игре (пусть даже имея обуюдную прибыль). Рыночная экономика и деятельность фармацевтических компаний в России — реальность. Эту реальность нужно не игнорировать или «бороться» с ней, а формировать, направляя в общественно-приемлемое русло.

В знак протеста против описанного выше врачи, больницы и НИИ уже ведут себя по отношению к фармацевтическим компаниям как бывшие советские республики по отношению к России: деньги и подарки берут, а дающих презирают и за глаза (а порой и в глаза) поносят. Немногие презирают и себя за то, что взяли, и от того ожесточаются еще больше... Непонимание этого вкупе с научным невежеством (рассматривающим, например, ДМ и сделанные на их основе клинические испытания, как западное изобретение, «вредное» едва ли не так же, как МакДональдсы) уже породило в постсоветском врачебном сообществе дурно понятую этику «противодействия» или пассивного подчинения «с фигой в кармане». Таков, например, отказ давать плацебо во время клинических постмаркетинговых испытаний с простым слепым контролем, поскольку «это безнравственно» (и утаивание этого факта от компании), попытки распознать плацебо на вкус (при двойных слепых рандомизированных контролируемых испытаниях — РКИ) и/или простую подтасовку результатов (дескать, настоящий рез-

ультат не имеет никакого значения, как в свое время на выборах генсеков, это просто игра такая, «клинические испытания» называется...) и т.п. Подрывается авторитет клинических испытаний. Их результаты подвергаются сомнению. **Сегодня на наших глазах в России происходит интересный социальный феномен: недобросовестная торговля дискредитирует добросовестную клиническую практику (GCP — Good Clinical Practice).** Мне приходилось слышать аргументы руководителя НИИ (!) о том, что «фирмы используют результаты РКИ для продвижения негодных препаратов...».

Спрашивается, как к этому относиться, что он имел в виду? Первый вариант: «РКИ — фальсифицируются фирмами» (но и доллары подделывают — что же теперь отказаться от РКИ... и от долларов заодно?). Второй, и наиболее вероятный — это то, что РКИ, по мнению этих людей, хуже, чем их абсолютно научно бездоказательные клинические исследования «до-после», проведенные на 20 боль-

С другой стороны, раздаются до крайности циничные рассуждения погрязшего в подтасовках результатов послепродажных КИ человека в виде: «Да кто же тебе *позволит* проводить настоящие РКИ в России?» (Сегодня в России в слове «послепродажные» приставку «после» смело можно убрать, после чего название обретет свой истинный смысл...).

Все это — симптомы *распада морали* врачебного сообщества. Кончится это плохо и для компаний, и для их клиентов.

Получение научных знаний *любым* персоналом компании имеет еще и сугубо прагматический, рыночный эффект, который, на мой взгляд, компаниями недооценивается. Например, значительная часть конкурирующих на рынке препаратов имеют одни и те же вполне сравнимые по положительным и отрицательным моментам свойства и даже одну ценовую категорию (паксил/золот; левитра/виагра/сиалис и пр.), и многие участники «рыночного процесса» об этом прекрасно знают. Знают, что речь идет не о выборе между хорошим и плохим, а чаще между хорошим и очень хорошим. В таком «споре» окончательным аргументом «за приобретение» иногда становится способность представителя фирмы просто грамотно изложить все, что он знает о препарате. Чтобы он мог это сделать, он должен повышать свою первичную профессиональную квалификацию, а не только навыки продажи. Такой, на первый взгляд, «антирыночный», но вполне моральный поступок не оскорбляет профессионального достоинства врача, который видит, что с ним не обращаются как с человеком, которому пытаются сбыть негодный продукт. Кстати, беспомощный лепет некоторых малообразованных

¹ См. мою статью: Зорин Н. А. В отечественном медицинском антициентизме, кажется, пробита первая брешь (о первых шагах доказательной медицины на российской земле). Качество медицинской помощи 1998; № 3:4 – 5).

представителей компаний (будь то личный визит или их выступление на конференциях) приведут вскоре к тому, что и действительно хорошую продукцию у них покупать перестанут. Если же конкурирующий продукт намного лучше предлагаемого — никакие аргументы не помогут.

Сохранение *status quo* будет умножать общественный цинизм и безверие, ведущие не только к обесцениванию профессии и понятия «врач», окончательной утрате веры в научные результаты и т.д., но и к *неэффективной деятельности фармкомпаний как в смысле их общественной полезности, так и в смысле получения ими прибылей*. «Необразованные» компании вскоре должны будут просто убраться с рынка (что, как я надеюсь, обернется только пользой для общества). Это произойдет оттого, что общество больше не сможет терпеть существующий цинизм. Другой вариант прогноза еще хуже: цинизм, став общественной нормой, делает невозможной сколько-нибудь продуктивную деятельность компаний на российском рынке (например, проведение КИ испытаний).

Взаимная честность, помимо этической стороны дела, будет побуждать компании разрабатывать и продавать только лучшую продукцию, т.е. выступит как регулятор общественного благополучия. В конечном итоге негодный продукт можно продать только один раз. Общество, где одна часть обогащается, обманывая другую, обречено. Обречена и компания, действующая по весьма распространенному сегодня в России принципу: «сегодня продать, а завтра — хоть трава не расти».

Таковы психологический, моральный и экономический аспекты просветительской деятельности, которая могла бы стать взаимовыгодной как для медицинского сообщества, так и для фармацевтических компаний.

* * *

Несмотря на то что большая часть статьи посвящена анализу негативных явлений взаимодействия медицинского сообщества и фармацевтических компаний, это не означает, что в этом процессе нет положительных сторон. Во-первых, не все компании одинаковы. Во-вторых, именно благодаря появлению фармацевтических фирм на российском рынке была пробита брешь в медицинском *антициентизме*, прежде ориентированном исключительно на рутинную ремесленную клиниче-

скую практику. В ментальном пространстве врачей появились *представления о клинических испытаниях*, до этого существовавшие исключительно в виде «испытаний» в дизайне «ДО – ПОСЛЕ» (дали – посмотрели). Появление в России клинических испытаний буквально *заставило преподавать в России доказательную медицину*.

Не секрет, что в настоящее время многие фармкомпании на Западе весьма озабочены своим имиджем, поскольку описанное в настоящей статье проходили не только в России. Опыт предварительной «обкатки» этого текста на представителях различного ранга в различных компаниях показал диаметрально противоположные оценки (при этом негативные в большей степени относились к форме, нежели к содержанию). Некоторые говорили, что я не понимаю «специфику работы компаний», естественно ничего не уточняя и т.п. В свою очередь, столь же критические отзывы, но уже по совершенно противоположному поводу (критике врачебной, в сущности, антинаучной ментальности) мне регулярно приходится слышать уже со стороны нашего врачебного сообщества (дескать, автор «не клиницист», что не соответствует реальности). Обе стороны в своих возражениях опираются на то, что по латыни называется *Argumentum ad ignorantiam* — букв. аргументы к невежеству (рассчитанные на неосведомленность собеседника, т.е. незнание «специфики работы» или «клиницизма»). Единодушие, однако, обнаружилось в том, что «это нигде и никогда не опубликуют»... (Отчего бы не дать отповедь невежественным взглядам? В России никто и никогда не отказывал себе в таком удовольствии.) Это говорит о том, что я на верном пути. Статья затрагивает сердцевину проблемы: *психологию отношений*.

Представляется, что именно взгляд со стороны должен быть интересен и самим компаниям, и медицинской общественности. Публикация этой статьи, я надеюсь, вызовет оживленную дискуссию.

Сведения об авторе:

Зорин Никита Александрович

зав. лабораторией доказательной медицины НИИ КЭЭФ,
канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Адрес для переписки:

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Телефон: +7 (495) 245-3807.
E-mail: nzorin@inbox.ru

DEBATE CLUB

«If you understand everything — this means they keep it for themselves...»

N. A. Zorin

Причудливая судьба анальгина

М. В. Авксентьева

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, Москва

РЕФЕРАТ: В статье анализируется опыт ограничения использования метамизола натрия (син. дипирон, анальгин) в различных странах. Отношение к возможности его применения в рутинной практике варьирует от разрешения свободной продажи как безрецептурного препарата до полного запрещения. В отсутствие точных и однозначных данных о частоте развития агранулоцитоза на фоне приема метамизола следует признать, что решения о регулировании обращения метамизола не являются в полной мере доказательными, несмотря на его 90-летнюю историю.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метамизол натрия (дипирон, анальгин), безопасность, агранулоцитоз, доказательная медицина.

Успешная борьба с болью, наверное, одно из самых осязаемых достижений медицины. Наличие большого числа обезболивающих средств в свободной продаже позволяет нам без труда при малейшем дискомфорте выпить пару таблеток и продолжать жить обычной жизнью. Мы часто слышим, что пациенты и не подозревают, какими неприятными последствиями может обернуться бесконтрольное применение обезболивающих. Но, как выясняется, возможные последствия не до конца ясны и специалистам. История одного из наиболее популярного в нашей стране обезболивающего препарата анальгина – отличный поучительный пример, демонстрирующий сразу три характерных для оценки технологий в современной медицине проблемы:

- 1) неоднозначность имеющихся у нас данных;
- 2) множество факторов (в том числе и не совсем научных), влияющих на принятие решений;
- 3) сложность трактовки соотношения пользы и вреда.

Анальгин означает отсутствие боли (название образовано из приставки «а(ан)» в значении отрицания, отсутствия какого-либо качества и корня «алг» от древнегреческого «алгос» — боль), что вполне соответствует характеристикам препарата. Анальгин доступен — дешев и продается в каждой аптеке, а главное, что многие испытали на себе, действительно помогает. В то же время безопасность анальгина является предметом споров в медицинском сообществе уже много лет. В этом споре участвуют и российские эксперты [1], а после нескольких телевизионных передач и статей в популярных газетах и журналах, где анальгин называли опасным лекарством, на форумах в Интернете его с удовольствием обсуждают уже и пациенты.

Действующим веществом анальгина является метамизол натрия, он же дипирон. В разных стра-

Немецкий химик
Людвиг Кнорр
(1859 – 1921)



нах используют разные варианты названия активного вещества, и далее мы будем называть его метамизолом, как это принято в России. Метамизол был синтезирован немецким химиком Людвигом Кнорром в 1920 г., и в 1922 г. его массовое производство начала компания Hoechst. С тех пор анальгезирующее действие метамизола доказано в многочисленных исследованиях. Даже в Кокрановской библиотеке три систематических обзора подтверждают его эффективность: существуют убедительные доказательства того, что он помогает при купировании острой почечной колики, послеоперационной и головной боли [2 – 4].

Впрочем, анальгетический эффект метамизола никогда и не ставился под сомнение. Предметом спора является безопасность и в основном — риск агранулоцитоза на фоне приема метамизола. Именно из-за высокого риска агранулоцитоза использование анальгина запрещено или ограничено во многих экономически развитых странах: Великобритания отказалась от него уже в 1965 г., Швеция — в 1974 г., Норвегия — в 1976 г., США — в

1977 г., Дания — в 1979 г., позже к ним присоединились Австралия, Италия, Саудовская Аравия, ОАЭ, Израиль, Иран и пр. Число стран, запретивших метамизол или ограничивших его применение, постоянно растет. При этом в некоторых странах метамизол и все содержащие его продукты полностью изъяты из обращения, в других — запрещены к использованию у детей и подростков, а в третьих — разрешены только в отдельных ситуациях, например, для кратковременного применения в случаях, когда не помогают другие средства. Э. Четли в известной книге «Проблемные лекарства» назвал метамизол никому не нужным лекарством и на его примере демонстрировал, как фирма-производитель игнорирует постоянно поступающие свидетельства смертельной опасности препарата и продолжает рекламировать его как средство первого выбора при болях любого происхождения, которые сами по себе, в отличие от метамизола, к смерти привести не могут [5].

Однако частота развития агранулоцитоза при приеме метамизола с самого начала была неясна. G. Discombe в ретроспективном анализе историй 1272 больных выявил агранулоцитоз при приеме амидопирин¹ в 0,86 % случаев [6]. Примерно такой же показатель (0,79 %) уже именно для метамизола приводит С. М. Huguley [7]. Именно после этой публикации метамизол был изъят из обращения в США и Великобритании, примеру которых последовали и многие другие. Однако отношение к анальгину в странах Восточной Европы и Латинской Америки было и есть более снисходительное — там он по-прежнему продается без рецепта и воспринимается населением, а зачастую и медицинскими работниками как безопасный анальгетик.

Для более объективного решения вопроса о целесообразности применения метамизола в медицинской практике в 1980 – 1986 гг. было проведено международное исследование по агранулоцитозу и апластической анемии (The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, IAAAS), известное так же как Бостонское исследование [8]. Это было исследование типа «случай – контроль», которое проходило в 7 европейских городах (Барселоне, Ульме, Западном Берлине, Милане, Будапеште, Софии и Стокгольме/Упсале) и Иерусалиме. В IAAAS риск развития агранулоцитоза был оценен как небольшой — 1 случай на 1,1 млн принимавших препарат пациентов в неделю, а в Иерусалиме и Будапеште вообще не было обнаружено увеличения риска (относительный риск составил 0,8).

В плане последовательного использования доказательств для принятия решений в здравоохранении интересен опыт Швеции, где метамизол применялся с 1934 г., а в 1974 г. был запрещен к применению из-за высокой частоты агранулоцитоза, которая на тот момент расценивалась как 1 случай на каждые 3000 пациентов, применявших препарат [9, 10]. В 1995 г. после завершения IAAAS метамизол был вновь зарегистрирован, хотя и по более узким показаниям: краткосрочное применение при острой, умеренной или выраженной боли после хирургических вмешательств, при почечной или печеночной колике. Надо отметить, что шведы при этом повели себя вполне рационально: они инициировали у себя собственное исследование, в котором регистрировали побочные эффекты на фоне возрожденного метамизола. Проанализировав все сообщения о побочных эффектах, они пришли к выводу, что риск агранулоцитоза составляет не менее 1:1439 назначений метамизола, и в 1999 г. он снова был запрещен [11].

С тех пор и по сей день все медицинское сообщество стоит перед дилеммой: чьим результатам верить. Во всех исследованиях имели место методические погрешности, которые не позволяют считать результаты достаточно убедительными. Небольшое исследование С. М. Huguley уже явно не отвечает современным стандартам качества. Шведское исследование достаточно хорошо выполнено с точки зрения дизайна: данные получены в результате сплошной регистрации побочных эффектов, известна частота назначений метамизола, имела место централизованная регистрация фактов приобретения лекарств в аптеке, а с 1996 г. применялась компьютеризированная система учета. В то же время выводы основаны на небольшом числе наблюдений, и не исключена система двойного учета побочных эффектов.

IAAAS — это исследование типа «случай – контроль», т.е. в нем сопоставляли частоту приема метамизола в группе «случаев» (больных с агранулоцитозом) и в группе «контроля» (больных, госпитализированных в стационар, но не имеющих агранулоцитоза), после чего оценивали риск. В IAAAS не включали пациентов, принимавших метамизол как жаропонижающее средство, а критерием наличия агранулоцитоза там считалось не только снижение числа нейтрофилов, но и развитие лихорадки. Кроме того, в IAAAS включались только госпитализированные пациенты, и соответственно не были учтены больные, до поступления в стационар у которых либо улучшалось состояние, либо, напротив, наступала смерть. Наконец, в

¹ И метамизол, и амидопирин относятся к производным пиразолона.

² Авторами была рассчитана частота случаев в год, после чего ее разделили на 52 (число недель в году).

IAAAS использовался странный показатель частоты агранулоцитоза — частота случаев на число человеко-недель (в оригинале англ. user-weeks)². По мнению P. Schönhöfer с соавт., частота 1:1,1 млн человеко-недель составляет примерно то же, что 1:20 000 за год, а если учесть, что при регистрации побочных эффектов обычно выявляется около 5 % реальных случаев, то в итоге частота агранулоцитоза и составит 1:1000, что практически совпадает со шведскими данными [12].

В результате аргументами в спорах снова становятся эмоции, мнения авторитетов и красочные метафоры, в чем особенно преуспели бразильские специалисты — последовательные сторонники относительной безопасности метамизола. Проф. A. Wong пишет, что если бы частота агранулоцитоза была бы такой, как в работах G. Discombe и С. М. Huguley, то смертность от приема метамизола превосходила бы в несколько раз смертность от инфаркта миокарда и аритмии вместе взятых [13]. Он же ссылается на замечание гуру неинфекционной эпидемиологии, сэра Ричарда Долла, который считал, что уровень доказательств опасности метамизола, приведших к его запрету в Великобритании и США (имеется в виду статья С. М. Huguley), был слабым согласно современным стандартам. Другой бразильский эксперт — I. М. Benseñor — называет борьбу с метамизолом хорошим примером «недоказательной медицины», основанной на предвзятости, а не на научных данных, о чем, по ее мнению, дополнительно свидетельствует пренебрежительное прозвище «мексиканский аспирин», встречающееся в индексированных в Медлайн статьях. Автор подчеркивает, что у нее нет никакого конфликта интересов, кроме того, что она сама страдает мигренью и как врач считает, что метамизол хорошо иметь под рукой в таких случаях [14].

Очевидно, что бразильских специалистов шведский опыт не убедил. В июле 2001 г. в Бразилии прошло международное совещание экспертов по оценке безопасности метамизола, выводы которого наглядно демонстрировали стойкую привязанность к этому препарату. Эксперты решили следующее:

- эффективность метамизола как жаропонижающего и анальгезирующего средства не вызывает сомнения;
- риск развития агранулоцитоза при приеме метамизола не больше, чем для других жаропонижающих средств, присутствующих на рынке;
- изменение статуса метамизола на фармрынке приведет к негативным последствиям для населения и увеличению риска развития побочных эф-

фектов от приема других, аналогичных по эффекту лекарственных средств [15].

В результате свободного обращения метамизола в соседних странах в США столкнулись с проблемой нелегального потребления метамизол-содержащих лекарств выходцами из Латинской Америки, в частности из Мексики. Случай агранулоцитоза, развившегося после приема приобретенного на рынке препарата метамизола у 4-летнего ребенка в Солт Лейк Сити, был описан в журнале *Pediatrics* и привлек внимание медицинской общественности. Опросы, проведенные среди иммигрантов, показали, что около 35 % из них употребляют метамизол, 20 % из них дают его своим детям. Американские врачи призвали коллег к настороженности по поводу возможного употребления метамизола латиноамериканцами и подчеркнули необходимость контроля за нелегальным распространением лекарств [16].

Тем не менее и в настоящее время в Бразилии и Мексике метамизол — анальгетик выбора и по-прежнему продается без рецепта. В бразильской медицинской периодике очевидно прослеживается тенденция считать опасность метамизола преувеличенной [17]. Объективные данные, полученные в локальных исследованиях, дают им такую возможность. Общая частота лекарственно-индуцированного агранулоцитоза в ретроспективном наблюдении в Сан-Паулу (город с 12 млн населения) была 0,44 – 0,82 случая на миллион населения в год [18]. Бразильцы, как и шведы, на этом не остановились, решили упорно добиваться правды и приняли участие в так называемом Латинском исследовании (включавшем Бразилию, Аргентину и Мексику), результаты которого показали, что частота агранулоцитоза в странах-участниках мала и составляет 0,36 случаев на миллион человеко-лет. Авторы подтверждают, что метамизол повышает риск агранулоцитоза, но при такой низкой заболеваемости, на их взгляд, это не может считаться серьезной проблемой³ [19].

Конечно, ключевым вопросом оценки целесообразности применения метамизола является его безопасность в сравнении с имеющимися альтернативами. К сожалению, и по этому поводу нет ни единого мнения, ни однозначных данных.

В метаанализе исследований, посвященных изучению безопасности ненаркотических анальгетиков за период с 1975 по 1995 г. было рассчитано, что суммарный риск развития летальных исходов, связанных с возникновением таких неблагоприятных побочных эффектов, как агранулоцитоз,

³ Справедливости ради следует отметить, что это исследование финансировалось Санофи-Авентис, частью которого теперь является Хехст — родоначальник и производитель метамизола.

апластическая анемия, анафилактический шок, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, при применении метамизола в 24 раза меньше, чем при использовании диклофенака, и сопоставим с таковым для парацетамола [20].

В исследовании «случай – контроль» на базе гематологических отделений больниц Барселоны было показано, что метамизол занимает 4-е место среди вероятных причин лекарственно-индуцированного агранулоцитоза после тиклопидина, кальция добезилата и анти тиреоидных препаратов [21]. Систематический обзор, посвященный сравнительной оценке риска развития агранулоцитоза при приеме различных лекарств, подтвердил, что метамизол находится среди лидеров, при этом вопрос об изъятии из обращения других препаратов с многократно более высоким риском не стоит [22] (таблица).

К дискуссии о безопасности метамизола недавно присоединились польские коллеги. Снова обсудив все имеющиеся сведения, они ссылаются на данные Сотрудничающего центра ВОЗ по мониторингу лекарств, согласно которым за период 1978 – 2009 гг. число зарегистрированных побочных эффектов метамизола составило 14 441, а парацетамола — 67 581. Они также обращают внимание на то, что риск развития агранулоцитоза и смерти от него при приеме метамизола в сотни раз ниже риска умереть от желудочно-кишечного кровотечения при приеме нестероидных противовоспалительных средств, которые становятся препаратами выбора для купирования боли после исключения метамизола из обращения [23].

В спорах не удалось избежать и новомодных тенденций: стали предполагать наличие региональных фармакогенетических особенностей метаболизма метамизола. В исследованиях было показано, что для ряда лекарственных препаратов имеются специфические факторы риска, предрасполагающие к развитию гемодискразий. Например, клозапин-индуцированный агранулоцитоз ассоциирован с определенными гаплотипами, которые выявляются в еврейской популяции [9, 24]. В небольшом исследовании перенесшие агранулоцитоз после приема лекарств, в том числе метамизола, пациенты отличались по своим генетическим особенностям от участников контрольной группы [25]. Тем не менее мы пока не знаем, сыграла ли генетика роль в различных результатах шведских и бразильских исследований.

Таким образом, имеющиеся сведения о безопасности применения метамизола по-прежнему не позволяют прийти к какому-либо определенному выводу о целесообразности его использования в медицинской практике. Российских данных как не

Риск развития агранулоцитоза при приеме различных лекарственных препаратов

МНН	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)
Метимазол	230,9 (120,4 – 453,5)
Пиритилдион	200,11 (22,62 – 8)
Тиклопидин	103,2 (12,7 – 837,4)
Добезилат кальция	77,8 (4,5 – 1346,2)
Спиринолактон	74,6 (36,3 – 167,8)
Метамизол	23,7 (8,7 – 64,4) 25,8 (8,4 – 79,1)

Примечание. По [3].

было, так и нет. Пока можно уверенно говорить только о необходимости совершенствования службы фармаконадзора и унификации методик проводимых исследований.

Примечательно, что исследования обезболивающего эффекта метамизола/дипирона — рандомизированные, слепые и двойные «слепые» и пр. — продолжаются. Судя по ссылкам в Медлайн, за последние 5 лет было проведено как минимум 17 исследований, в которых метамизол выступал либо как изучаемый препарат, либо как препарат сравнения, и еще в 7 исследованиях он упоминался как стандартное средство купирования боли. Это само по себе свидетельствует о том, что его еще рано списывать со счетов. Недаром одна из обзорных статей, посвященных метамизолу, называлась «...история, которая никогда не закончится» [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов В. Б., Воробьев П. А., Зырянов С. К., Авксентьева М. В. Анализ современной доказательной базы безопасности применения метамизола. Пробл. стандарт. здравоохран. 2004; № 1:40 – 44.
2. Ramacciotti A. S., Soares B. G. O., Atallah A. N. Dipyrone for acute primary headaches. Cochrane Database Syst Rev 2007; Issue 2: Art. No. CD004842..
3. Rees J., Meseguer F., Faura C., Moore R. A., McQuay H. J. Single dose dipyrone for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 2001; Issue 3: Art. No. CD003227.
4. Rees J., Meseguer F., Faura C., Moore R. A., McQuay H. J. Single dose dipyrone for acute renal colic pain. Cochrane Database Syst Rev 2002; Issue 4: Art. No. CD003867.
5. Четли Э. Проблемные лекарства. Пер с англ. URL: <http://www.antibiotic.ru/books/pd/12.shtml>
6. Discombe G. BMJ 1952;1:1270 – 1273.
7. Huguley C. M. Jr. JAMA 1964;189:938 – 941
8. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. JAMA 1986;256:1749 – 1757.
9. Bottiger L. E., Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. BMJ 1973;3:339 – 343.

10. Metamizole. Analysis of Swedish adverse reaction reports. WHO Pharm Newslett 2002;3:15 – 16.
11. Hedenmalm K., Spigset O. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:265 – 274.
12. Schönhofer P., Offerhaus L., Herxheimer A. Lancet 2003;361:9361.
13. Wong A. WHO Pharm Newslett 2002;1:15 – 16.
14. Benseñor I. M. Dipyron and blood dyscrasia revisited: «non-evidence based medicine». São Paulo Med J 2005;123(3).
15. Oliveira G. G. Painel Internacional de Avaliacao da Seguranca da Dipirona [International Panel for the Evaluation of the Safety of Dipyron]. Diario Oficial da Uniao, sec. I, p. 201 – 202, 16 Aug. 2001.
16. Bonkowsky J. L., Frazer J. K., Buchi K. F., Byington C. L. Metamizole Use by Latino Immigrants: A Common and Potentially Harmful Home Remedy. Pediatrics 2002;109(6):E98.
17. Hamerschlak N., Cavalcanti A. B. Neutropenia, agranulocytosis and dipyron. São Paulo Med J 2005;12(5).
18. Hamerschlak N., Montezuma MPVT, Bacal N. et al. Retrospective prevalence and incidence of drug-induced agranulocytosis in the city of São Paulo-Brazil. Rev Paul Med 1993;111:294 – 298.
19. Hamerschlak N., Maluf E., Biasi Cavalcanti A. et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries — the Latin Study: a multicenter study. Eur J Clin Pharmacol 2008;64(9):921 – 9.
20. Andrade S. E., Martinez C., Walker A. M. J Clin Epidemiol 1998;51:1357 – 1365.
21. Ibáñez L., Vidal X., Ballarín E., Laporte J.-R. Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis. Arch Intern Med 2005;165:869 – 874.
22. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. Ann Intern Med 2007;146:657 – 665.
23. Żukowski M., Kotfis K. Safety of metamizol and paracetamol for acute pain treatment. Anaesthesiol Intens Ther 2009;XLI(3):141 – 145.
24. Yunis J. J., Corzo D., Salazar M. et al. Blood 1995;86:1177 – 1183.
25. Vlahov V., Bacracheva N., Tontcheva D., et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. Pharmacogenetics 1996;6:67 – 72.
26. Serpell M. Dipyron (metamizol) — a never ending story. Acute Pain 2000;3(1):45.

Сведения об авторах:

Авксентьева Мария Владимировна

зам. директора НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Телефон: +7 (495) 245-3807.
E-mail: niikeef@yandex.ru

BACKGROUND

The odd history of Analgin

M. V. Avxentyeva

The experience of restricting the use of Metamizole (syn. dypiron, analgin) in various countries is analyzed. Stance on the possibility of using Metamizole in the routine practice ranges from the admission of free sale as a drug available without a prescription to a total ban. In the absence of accurate and unambiguous data on the incidence of agranulocytosis in the intake of Metamizole it should be recognized that decisions on the governing Metamizole circulation can't be considered evidentiary despite 90-year historical background.

Keywords: metamizole (dypiron, analgin), safety, agranulocytosis, evidence-based medicine.

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, название статьи, аннотация, ключевые слова.

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

4. Текст статьи принимается в формате Word Document или RTF (версия не выше Word 2003) кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательным шрифтом Times New Roman, поля 2,0 см, перенос слов не делать. Объем статьи, включая таблицы, литературу и реферат должны быть в пределах **28 000** знаков (12 страниц формата А4). 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, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию, иметь ссылки в тексте. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте.

Обязательна статистическая обработка данных со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты. В расчетных работах необходимо указывать авторов используемых программ. При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК. Повторение одних и тех же данных в тексте, таблицах и рисунках **не допускается!**

8. **Единицы измерения** физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц — СИ). 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.

9. Упомянутые в статье **лекарственные препараты** (ЛС) или **изделия медицинского назначения** (ИМН) для медицинского применения должны иметь действующую регистрацию в Российской Федерации, а способы их введения — соответствовать инструкции, утвержденной Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения и социального развития РФ, либо иметь разрешение на проведение клинического исследования ЛС для медицинского применения. Должны использоваться только международные наименова-

ния (МНН) ЛС. Исключением являются: комбинированные, многокомпонентные ЛС, препараты на основе лекарственных растений или продуктов животного происхождения.

10. Файлы **рисунков, графиков, фотографий** с подрисуночными подписями должны быть представлены **отдельно** от статьи. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы — TIFF, EPS, CDR (версии не позднее 13) или JPEG с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 × 9 см.

11. **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. Общий объем обзора литературы не должен превышать более 30 источников.

Пример оформления списка литературы:

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертонии. Клин. 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.

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>

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Публикация статей в журнале бесплатная.

16. Авторы представляют информацию о наличии у них конфликта интересов (наличии личных интересов). Декларация конфликта интересов авторов публикуется после статьи. А также желательно предоставление для публикации информации об источниках финансирования работ, описанных в статье.

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

Статьи следует направлять по адресу:

Редакция журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор»
Россия, 127473 Москва,
ул. Краснопролетарская, дом 16, стр. 1.
E-mail: fondhelios@yandex.ru
Тел/факс.: + 7 (495) 232-4954

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