

Медицинские технологии

оценка и выбор

№ 2 | 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
Федерального Собрания Российской Федерации

Редакция:

В. В. Омеляновский | главный редактор

М. В. Авксентьева | зам. гл. редактора

С. Н. Козлов | научный редактор

Е. Г. Медынская | заведующая редакцией

Адрес редакции:

Россия, 127473, г. Москва,
ул. Краснопролетарская, дом 16, стр. 1.
Тел.: + 7 (495) 921-1089
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,
д-р мед. наук, профессор, академик РАМН

Зам. председателя Редакционной коллегии

В. А. Петренко

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

Члены Редакционной коллегии:

Н. В. Антонова (Москва)

Г. П. Арутюнов (Москва)

В. В. Власов (Москва)

А. Б. Гехт (Москва)

З. М. Голант (Санкт-Петербург)

В. А. Дмитриев (Москва)

А. С. Колбин (Санкт-Петербург)

М. В. Леонова (Москва)

Е. А. Максимкина (Москва)

А. П. Мешковский (Москва)

Л. С. Намазова-Баранова (Москва)

В. Ю. Семенов (Московская область)

А. Н. Сычев (Беларусь, Минск)

Н. Н. Хачатрян (Москва)

И. Е. Чазова (Москва)

Н. Л. Шимановский (Москва)

В. Г. Шипков (Москва)

ОТ РЕДАКЦИИ

Петренко В. А. Вступительное слово 3

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ..... 4

ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ. ЭКСПЕРТИЗА

Доказательная медицина

Горайнов С. В. Сравнительная оценка современных видов медикаментозной антитабачной терапии (обзор исследований) 10

Клинико-экономический анализ

Колбин А. С., Курyleв А. А., Богун С. В., Мусатов В. Б., Яковлев А. А. Международные данные фармакоэкономических исследований при ВИЧ-инфекции и СПИД 16

Базин И. С., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Крысанов И. С., Ивахненко О. И. Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России 22

Экспертная оценка

Лапочкин О. Л. Экспертиза лекарственного обеспечения в детской психоневрологической больнице 28

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

Семенов В. Ю., Шишкарёва Г. Г., Омеляновский В. В., Сура М. В. Опыт работы Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Московской области по формированию Перечня региональной льготы 33

Модернизация здравоохранения

Сычев Д. А., Кукес В. Г., Ташенова А. И. Фармакогенетическое тестирование — новая медицинская технология 39

Лекарственное обеспечение

Соколов А. В., Липатова И. С. Оригинальные препараты и дженерики: проблема выбора 44

Бунятян Н. Д., Коробов Н. В., Утешев Д. Б., Яворский А. Н. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции» 49

Профессиональное развитие

Боярский С. Г. Концепция развития российского здравоохранения: проблемы обеспечения кадрами в сфере организации здравоохранения и общественного здоровья 54

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Авксентьева М. В. Как изменить медицинскую практику: рекомендации национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании 59

МАСТЕР-КЛАСС

Бодяева Е. В., Рачина С. А., Отвагин И. В., Козлов С. Н. Информационные кампании: основные принципы организации, оценка эффективности, практическое применение 65

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Опимах И. В. История антисептики — борьба идей, честолюбия, амбиций 74

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 81

EDITORIAL COLUMN

Petrenko V. A. Opening remarks 3

NEWS DIGEST 4

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION

Evidence-Based Medicine

Goryaynov S. V. Comparative Evaluation of Modern Types of Anti-Nicotine Drug Therapy (review) 10

Clinical and Economic Analysis

Kolbin A. S., Kurylev A. A., Bogun S. V., Musatov V. B., Yakovlev A. A. International pharmaco-economic data on HIV-infection and AIDS 16

Bazin I. S., Omelyanovsky V. V., Avxentyeva M. V., Krysanov I. S., Ivakhnenko O. I. Analysis of Socio-Economic Burden of Hepatocellular Carcinoma in Russia 22

Expert Evaluation

Lapochkin O. L. Expert Evaluation of Drug Supply in Children's Psychoneurological Hospital 28

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Management and Health Economics

Semenov V. J., Shishkareva G. G., Omelyanovsky V. V., Sura M. V. The Work of the Formulary Commission of Ministry of Health of Moscow Region on Formation of the Reimbursement Drug List 33

Upgrading Health

Sychev D. A., Kukes V. G., Tashenova A. I. Pharmacogenetic Testing: a New Medical Technology 39

Drug Provision

Sokolov A. V., Lipatova I. S. Original Products and Generics: the Problem of Choice 44

Bunyatyan N. D., Korobov N. V., Uteshev D. B., Yavorskii A. N. Off-Label Drugs: Some Aspects of Their Use and Promotion 49

Professional Development

Boyarsky S. G. Concept of the Health Care Development in Russia: Problems of Staffing in Health Care Management and Public Health 54

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Avxentyeva M. V. How to Change Practice: Guidance of the National Institute for Health and Clinical Excellence in UK 59

MASTER CLASS

Bodyaeva E. V., Rachina S. A., Otvagin I. V., Kozlov S. N. Quality Improvement Interventions: Basic Principles of Organization, Assessment of the Effectiveness, Practical Application 65

BACKGROUND

Opimakh I. V. History of Antiseptics: the Battle of Ideas, Ambitions, Arrogances 74

TO AUTHORS 81

Уважаемые читатели!

Хочу всех нас поздравить с выходом уже второго номера журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор».

Как вы все знаете, Президент Российской Федерации Дмитрий Медведев обозначил курс на модернизацию системы российского здравоохранения, и это предполагает внедрение передовых и эффективных медицинских технологий и, как следствие, наличие ресурса, информирующего общество об их разработке, реализации и эффективности.

Таким ресурсом, освещающим развитие современных медицинских технологий и информирующим читателей о методах их оценки и эффективности применения, как раз и может стать журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор».

12 октября 2010 г. на заседании Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению был представлен первый номер журнала. Участники заседания по достоинству оценили профессионализм авторского коллектива издания, его редакционной коллегии во главе с ректором РГМУ им. Н. И. Пирогова доктором медицинских наук, профессором, академиком РАМН, заслуженным врачом Н. Н. Володиным.

Спектр вопросов, обсуждаемых на страницах журнала, достаточно широк. Это и клинические исследования, и экспертиза медицинских технологий, и мнения экспертов и практиков. Особенно хочется отметить практическую направленность журнала, в котором самое пристальное внимание уделяется обучению специалистов различного уровня, от администраторов здравоохранения до врачей.

Уверена, что новый журнал будет полезен профессиональному сообществу, практикующим специалистам, руководителям всех уровней, формирующим политику в системе здравоохранения.

Желаю редакционному коллективу журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор» творческого долголетия в служении нашей отечественной медицине, главной целью которой является постоянное повышение медико-социальной и экономической эффективности функционирования системы здравоохранения, качества оказания медико-профилактической помощи населению. Применение оптимальных организационно-методологических форм, методов и новых технологий позволит улучшить качество жизни граждан Российской Федерации.



С уважением,
В. А. Петренко
Председатель Комитета Совета Федерации
по социальной политике и здравоохранению

Дайджест новостей

Предлагаем обзор источников информации в области оценки медицинских технологий, клинических исследований, новых методик диагностики и эффективной терапии в различных областях медицинской практики, таких как кардиология, акушерство и гинекология, гастроэнтерология, дерматология, онкология, хирургия, а также новости в сфере политики и управления системы здравоохранения.

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

» В рамках новой программы по оценке новых медицинских технологий Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE) выпустил первый проект рекомендаций по использованию **медицинского устройства** — баллонного катетера для профилактики рестеноза сосудов при ИБС. Целью данной новой программы является оценка различных медицинских устройств по соотношению затраты/эффективность и обеспечение условий скорейшего внедрения в практику в случае значительных преимуществ от их применения. За выбор технологии для оценки и разработку рекомендаций отвечает специальный комитет. Среди 25 членов комитета — учёные, представители производителей, фармакоэкономисты и ряд других специалистов. Это позволит избежать предвзятости при вынесении решения. Баллонный катетер Секвент Плиз рекомендован для пациентов, перенесших рестеноз металлического стента без лекарственного покрытия, и для пациентов с рестенозом стента любого типа, если целе-

сообразно уменьшить длительность лечения клопидогрелем (например, при высоком риске кровотечений) или технически невозможно осуществить дополнительное стентирование в дальнейшем.

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

» Эффективность многих препаратов для так называемой таргетной терапии представляется явно переоцененной, а запредельная порой их стоимость делает их недоступными для большинства людей. Примером может служить применение **трастузумаба** и последнее его исследование ToGA, спонсированное производителем препарата. Установлено, что в ряде случаев рак желудка является HER-2-положительным. В связи с этим было проведено упомянутое исследование, в котором пациентам с HER2-положительным раком желудка назначался трастузумаб. Согласно полученным результатам, медиана выживаемости в группе, получающей трастузумаб, оказалась выше, после чего исследователями было заявлено, что препарат должен стать стандартом лечения HER-положительного рака желуд-

ка. Однако после оценки стоимости препарата возникли сомнения, что его можно считать пригодным по соотношению затраты/эффективность. В действительности по результатам исследования ToGA применение трастузумаба в среднем увеличило выживаемость на 11 недель, а время до прогрессирования заболевания — на 5 недель, т.е. реальная эффективность препарата оказалась низкой. В то же время стоимость лечения трастузумабом одного пациента сопоставима со стоимостью полного лечения нескольких больных за год! Многие специалисты считают, что порой доказательства, полученные в исследованиях, спонсируемых производителями, в действительности выглядят ни чем иным, как поиск новых рынков сбыта препаратов.

*Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/727226>)*

» Можно с уверенностью утверждать, что в настоящее время медицина — это медицина доказательств. Использование принципов клинической эпидемиологии при проведении исследований и методов математической статистики при обработке их результатов являются

Список использованных сокращений:

АД — артериальное давление;
АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину-II;
ДИ — доверительный интервал;
ДГЭА — дегидроэпиандростерон;
ГКС — глюкокортикостероиды;
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт;
ИБС — ишемическая болезнь сердца;
ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов;
ИМТ — индекс массы тела;
КТ — компьютерная томография;
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение;
МА — мета-анализ;
МПК — минеральная плотность кости;

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты;
ОИМ — острый инфаркт миокарда;
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения;
ОР — отношение рисков;
ОШ — отношение шансов;
ПХНН — первичная хроническая надпочечниковая недостаточность;
РКИ — рандомизированное контролируемое испытание;
СД — сахарный диабет;
СРК — синдром раздражённой кишки;
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания;
ФП — фибрилляция предсердий;
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение;
ЭФР — эпидермальный фактор роста.

неотъемлемой частью качественной научной работы. Одной из самых активных организаций на поприще доказательной медицины остаётся Кокрановское сотрудничество, хорошо известное своими систематическими обзорами и являющееся источником одних из наиболее качественных доказательств в современной медицине. Но несмотря на это существует определённый поток критики в адрес доказательной медицины и того же Кокрановского сотрудничества, поскольку, в частности, результаты исследований и обзоров зачастую не дают конкретных практических рекомендаций, а выявление и указание на возможные систематические ошибки вводят в заблуждение. Таким образом, вопреки большому количеству различных исследований, имеется существенная неопределённость по поводу того, что может принести конкретное лечебное вмешательство: пользу или вред, и что следует делать в той или иной клинической ситуации. С целью выявления подобной неопределённости в Великобритании была создана специальная база данных **UK DUETs** (Database of Uncertainties about the Effects of Treatments). В ней концентрируется информация о результатах анализа различных систематических обзоров со ссылкой на выявленную неопределённость в отношении наличия положительного эффекта. Например, вопреки проведённому систематическому обзору до сих пор нет чёткого ответа на вопрос, способны ли реконструктивные операции на ЖКТ, проводимые с целью снижения веса, повлиять на симптомы ГЭРБ.

Источник: UK DUETs
(<http://www.library.nhs.uk/duets/ViewResource.aspx?resID=387346&tabID=297&catID=1449>)

» Вопреки большому количеству современных эффективных гипотензивных препаратов, всё ещё продолжают использоваться некоторые старые лекарственные средства, в частности **гидралазин**¹, имеющий достаточно низкую цену. Однако результаты поиска, выполненного сотрудниками **Кокрановского сотрудничества**, ставят под вопрос эффективность данного препарата, поскольку не было обнаружено ни одного РКИ, сравнивавшего гидралазин хотя бы с плацебо. Таким образом, в отношении препарата совершенно **отсутствует доказательная база** и ниче-

го не известно о его истинном влиянии на АД, клинические исходы, а также о возможных побочных эффектах, сопровождающих его применение.

Источник: The Cochrane Collaboration
(<http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab004934.html>)

» Большинство острых проявлений сердечно-сосудистых последствий атеросклероза, таких как ОНМК и ОИМ, связаны непосредственно с тромбозом так называемых легко повреждаемых бляшек, для обнаружения которых учёными из Mount Sinai School of Medicine была продемонстрирована новая технология спектральной КТ с применением наночастиц золота высокой плотности. К одному из морфологических признаков уязвимой атеросклеротической бляшки относится значительная инфильтрация макрофагами, которые способны захватывать частицы золота. Таким образом, при введении с контрастным веществом они избирательно накапливаются в местах скопления макрофагов, позволяя выявлять бляшки, представляющие повышенную опасность для сердечно-сосудистой системы. Исследователи отмечают, что разработанная ими технология позволяет различать частицы золота, йод-контраст и кальцифицированные структуры тканей одновременно, что поможет избежать необходимости нескольких введений контрастного вещества и выполнения серии снимков.

Источник: Radiology
2010;Sep;256(3):774–782

УПРАВЛЕНИЕ И РЕГУЛИРОВАНИЕ

» Согласно проведённому в США моментному исследованию более **90 % врачей «перестраховываются»** в своей практической деятельности и назначают значительно больше диагностических процедур, нежели нужно, что приводит к **увеличению затрат** на здравоохранение. Данное явление по большей части связано с высокой вероятностью для врача стать объектом судебного преследования за неоказание надлежащей медицинской помощи, даже если помощь была оказана полностью в соответствии с принятыми стандартами. По разным оценкам «перестраховка» обходится в сумму от 60 до 200 млрд долл. ежегодно. Общепринятое мнение в медицинской среде США полагает, что без изменения судебной системы и уменьшения числа возбужденных дел за ненадлежащую помощь снизить число избыточных на-

значений и соответственно стоимость лечения не представляется возможным. Этот пример хорошо иллюстрирует последствия чрезмерного вмешательства непрофессиональных структур в здравоохранение и роста неоправданных исковых заявлений.

Источник: Arch Intern Med
2010;170:1081–1084

» Национальный центр Великобритании по назначению лекарственных препаратов опубликовал отчёт, адресованный прежде всего врачам общей практики в целях проинформировать их о необходимости изменения осуществляемых ими назначений в соответствии с рекомендациями NICE, что не только позволит обеспечить пациентов качественной медицинской помощью, но и сэкономить значительные денежные средства. Отчёт касается 15 областей, среди которых назначение ингибиторов протонной помпы, антипсихотических препаратов, аналогов инсулина и др. В частности, NICE рекомендует в качестве гипополипидемического препарата первой линии использовать дженерик симвастатин, хотя в ряде областей Великобритании преимущество отдаётся более дорогим статинам. Также было рекомендовано уменьшить назначение эзетемиба — ингибитора всасывания холестерина, назначаемого при непереносимости статинов, что позволяет сэкономить примерно 20 млн ф. стл. Кроме того, отчёт рекомендует ограничить применение аналогов инсулина длительного действия, которым отдаётся всё большее предпочтение, несмотря на их более высокую стоимость по сравнению с препаратами инсулина человека.

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

» Агентство по исследованиям и оценке качества в здравоохранении США (**AHRQ**) выпустило практические рекомендации, направленные на борьбу с так называемыми крупными врачебными ошибками в медицинских учреждениях. Под данным видом ошибок понимаются действия, которые потенциально могут нанести вред нескольким пациентам, например плохо стерилизованный инструментарий, некачественный лабораторный контроль, неисправное оборудование и др. Лечебные учреждения сталкиваются с дилеммой при необходимости объявления о подобном рода ошибках, поскольку не всегда ясно, нанесли они вред или нет, а негативные последствия для самого

¹ В РФ зарегистрирован под названием **ап्रेसин**.

ЛПУ обеспечены в любом случае. Дабы избежать подобных ситуаций были предложены следующие рекомендации: 1) каждое ЛПУ должно иметь четкие правила по выявлению и дальнейшему устранению данных ошибок, включая процедуры извещения пациента и общестественности; 2) объявление о выявленных ошибках должно осуществляться заблаговременно, за исключением ситуаций, когда существуют веские этические доводы в пользу того, чтобы не делать этого; способ информирования может отличаться в зависимости от ситуации, но осведомлены должны быть все пациенты в одно и то же время; 3) СМИ должны иметь возможность освещать все события, связанные с выявленными ошибками, но в свою очередь демонстрировать прозрачность и честность медицинского учреждения, чтобы не создавать негативных настроений в обществе; 4) ЛПУ обязаны в полном объеме обеспечить дальнейшую диагностику и лечение всех осложнений, связанных с допущенной ошибкой, а в случае нанесения вреда здоровью — предоставить компенсацию.

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

») Опубликованные недавно результаты крупного МА показали, что применение АРА связано с небольшим увеличением риска злокачественных новообразований (ОР = 1,08; 95 % ДИ 1,01 – -1,15). Данные обстоятельства побудили Управление по надзору за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами США (FDA) начать детальное изучение всей информации, связанной с безопасностью данной группы препаратов. На текущий момент FDA не нашло доводов в пользу того, что АРА увеличивают риск раковых заболеваний. Окончательное решение будет вынесено после анализа всех имеющихся данных о безопасности.

*Источник: FDA
(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm219185.htm>)*

») Международная сеть агентств по оценке медицинских технологий (ИНАНТА) опубликовала подробные рекомендации по взаимодействию между агентствами, осуществляющими оценку технологий в здравоохранении, и государственными структурами, ответственными за принятие конкретных решений. Рекомендации находятся в свободном доступе на интернет-сайте ИНАНТА по

адресу: http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/HTA_%20_%20Decision_%20Makers.pdf. В рекомендациях изложены цели сотрудничества, ответственность сторон, вопросы планирования и осуществления взаимодействия, а также возможные трудности и способы их преодоления.

*Источник: ИНАНТА
(<http://www.inahta.org/News/HTA-agencies-and-decision-makers>)*

») Кокрановским сотрудничеством опубликованы результаты систематического обзора, показавшего, что введение ограничений по льготному обеспечению некоторыми видами лекарственных средств, имеющими более дешёвую и эффективную альтернативу, позволяет уменьшить затраты на медикаменты без увеличения потребности в других ресурсах здравоохранения. Ликвидация ограничений по использованию препаратов, предотвращающих развитие осложнений заболевания, также позволяет сэкономить средства. Однако конкретные результаты могут различаться, поскольку зависят непосредственно от механизма регулирования обеспечения. Авторы указывают, что, если у лекарственного препарата нет равноценной замены, то прежде чем принимать решение об ограничении обеспечения им пациентов требуется тщательная оценка ситуации.

*Источник: The Cochrane Collaboration
(<http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab008654.html>)*

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

КАРДИОЛОГИЯ

») Вопреки достаточной осведомлённости об иных, нежели различные вирусные заболевания, последствиях употребления наркотиков, например увеличении риска ОИМ на фоне употребления героина, можно утверждать, что освещены они пока недостаточно. Лишним тому доказательством служит проведённое в США исследование, включавшее более 3000 участников в возрасте 18 – 49 лет. Анализ ретроспективно собранных данных показал, что употребление амфетамина значительно увеличивает риск расслаивающей аневризмы аорты (ОШ = 3,33; 95 % ДИ 2,37 – 4,69) — патологии, характерной для пожилого возраста и имеющей высокую летальность в случае её недиагностирования. Данный риск был больше, чем при употреблении кокаина (ОШ = 1,60; 95 % ДИ 1,35–1,89), который

гораздо более известен как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. На основании этого авторы исследования пришли к заключению, что при выявлении подобной патологии у молодых людей имеются все основания подозревать их в употреблении амфетамина. Остаются, однако, неясными патогенетические механизмы ее развития в таких случаях, поскольку имеется слишком мало экспериментальных данных, полученных на животных, не говоря уже о человеке.

В продолжение темы, в ходе другого РКИ, проведённого среди пациентов с хронической посттравматической или послеоперационной нейропатической болью, было продемонстрировано, что курение марихуаны в течение пяти дней приводило к уменьшению выраженности болевого синдрома, причем данный эффект сохранялся длительно, без характерных психотических симптомов, обычно сопровождающих курение марихуаны. Следует понимать, что речь идёт не о легализации марихуаны в лечебных целях, а о чистой науке, поскольку проведённое исследование является первым в своём роде и подтверждает предшествующие фундаментальные данные, обосновывающие анальгетический эффект каннабиноидов.

*Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/727170>;
<http://www.medscape.com/viewarticle/727702>)*

») Несмотря на высокую эффективность амиодарона в лечении ФП, особенности его структуры и метаболизма (высокое содержание йода, длительный период полувыведения), приводящие к ряду серьёзных побочных эффектов, часто ограничивают возможности применения данного препарата. Завершено клиническое испытание по изучению эффективности нового антиаритмика — дронедрона — одной из предполагаемых альтернатив амиодарону. К сожалению, статистика показала, что в сравнении с последним лечение дронедронам сопровождалось значительно большей частотой рецидива ФП (42,0 и 63,5 % соответственно). Однако при этом в группе дронедрона отмечено гораздо меньшее число таких побочных эффектов, как нарушение функции щитовидной железы, нервной системы, патология кожи и органов зрения.

Источник: J Cardiovasc Electrophysiol 2010;21(6):606–607

») Согласно современным взглядам на факторы риска ССЗ одним из важней-

ших условий их профилактики является поддержание оптимальных значений АД. Это особенно важно у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относятся лица с СД. В соответствии с современными рекомендациями целевые значения АД у пациентов данной группы не должны превышать 130/80 мм рт.ст., и зачастую достижение их представляется очень сложной задачей, сопровождающейся полипрагмазией, неудобствами для пациента и повышением стоимости лечения. Можно, однако, ожидать, что в скором времени применяемый сейчас подход к контролю АД у лиц с СД будет пересмотрен. По результатам крупного исследования **INVEST** отмечено, что интенсивное снижение систолического АД ниже 130 мм рт.ст. у пациентов с СД сопровождалось увеличением общей смертности в сравнении с пациентами, у которых систолическое АД находилось в пределах 130 – 140 мм рт.ст. (OR = 1,15; 95 % ДИ 1,01 – 1,32). Примечательно, что результаты других исследований, например, ACCORD и DREAM, также свидетельствуют, что интенсивное снижение АД у пациентов с СД может быть опасным.

*Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/724804>)*

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

» Североамериканское общество менопаузы (**NAMS**) опубликовало практические рекомендации по постменопаузальному остеопорозу. Среди самых значительных нововведений можно отметить следующие: исследование биохимических показателей метаболизма кости не может быть использовано для диагностики остеопороза; измерение МПК имеет ограниченное значение для контроля антирезорбтивной терапии, поэтому её частое повторное определение не может быть рекомендовано раньше, чем через один – два года после начала терапии, повторное же определение МПК у нелеченных пациенток должно проводиться через промежуток времени от двух до пяти лет после первого обследования.

*Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/719748>)*

» Разработана новая модификация методики гель-электрофореза единичных клеток, или ДНК-комет (англ. comet assay), для прогнозирования вероятности наступления беременности при ЭКО или ИКСИ. Метод ДНК-комет в

настоящее время является основным для определения повреждения ДНК, однако его эффективность ограничена. Предложенная технология предполагает добавление специальных реактивов, преобразующих уже изменённые азотистые основания, образовавшиеся, например, в результате воздействия свободных радикалов, в истинные разрывы цепи молекулы, что позволяет помимо имеющихся выявлять ещё и потенциальные участки повреждения ДНК. Данная методика была исследована на 360 мужчинах из пар, проходящих лечение по поводу бесплодия, из которых 230 использовали ЭКО, а 130 — ИКСИ. В обеих группах уровень фрагментации ДНК сперматозоидов был статистически значимо более высоким среди тех, у которых лечение оказалось неэффективным. Авторы полагают, что их разработка будет иметь огромное клиническое значение и для других групп пациентов, в частности, получающих лечение по поводу онкозаболеваний.

*Источник: Hum Reprod
2010;25(7):1594–1608*

» До сих пор остаётся неясным место **ДГЭА** в лечении ПХНН как у мужчин, так и у женщин. Общепринятой точкой зрения является то, что у последних андрогены отвечают за сексуальное поведение и сопряжённые с этим ощущения. В связи с этим пациентки с ПХНН должны испытывать проблемы в половой сфере. Но недавнее исследование среди женщин с данным заболеванием показало, что, несмотря на низкий уровень андрогенов, они являлись сексуально более активными и испытывали больше удовлетворения, нежели сопоставимые по возрасту здоровые женщины, составившие группу контроля (78 и 68 %, соответственно, $p = 0,02$). Однако после развития ПХНН у пациенток наблюдалось снижение фертильности, которое авторы исследования объясняли общим ослаблением мотивации и потерей жизненной энергии, связанных с заболеванием.

*Источник: J Clin Endocrinol Metab
2010;Sep;95(9):4354–60*

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

» Неалкогольный стеатогепатоз — распространённое заболевание, сопровождающееся инсулинорезистентностью. Появляется всё больше сведений о том, что именно оно играет одну из ключевых ролей в развитии СД типа 2. В ходе крупного эпидемиологического исследования **DESIR** проводилась оценка избыточного содержания жира

в печени с помощью индексов FLI и NAFLD-FLS и выявление их корреляции с заболеваемостью СД. Оба показателя были напрямую связаны с повышенной вероятностью возникновения СД в дальнейшем. Например, при FLI > 70 в сравнении с FLI < 20 ОШ составляло 4,71 для мужчин и 22,77 для женщин. Такая же связь наблюдалась и в отношении NAFLD-FLS, но с меньшими значениями у женщин. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что все пациенты с неалкогольным стеатогепатозом должны быть обследованы на предмет нарушений углеводного обмена.

*Источник: BMC Gastroenterology
2010;10(56)*

» В настоящее время единственным точным методом диагностики воспалительных заболеваний толстой кишки и их дифференциальной диагностики с СРК является эндоскопия с биопсией. Выполнение данной процедуры всегда сопряжено с потенциально опасными осложнениями для пациента. Одним из новых возможных и гораздо более удобных способов диагностики воспалительных заболеваний толстой кишки может стать определение **кал-протектина**. Мета-анализ 13 проспективных исследований показал, что чувствительность и специфичность данного метода диагностики у взрослых составили 0,93 и 0,96, а у детей — 0,92 и 0,76, соответственно. Вместе с тем авторы МА отмечают ряд возможных систематических ошибок, связанных, например, с тем, что отбирались лишь публикации на английском языке, кроме того, не были проведены исследования в условиях первичного звена медицинской помощи. Для получения более детальной информации требуются дальнейшие научные изыскания, но, несмотря на это, данная работа демонстрирует очевидную важность определения калпротектина для диагностики воспалительных заболеваний толстой кишки.

Источник: BMJ 2010;341:3369

» Впечатляют результаты использования пентавалентной **вакцины** против ротавирусной инфекции у детей. После начала в 2004 г. в США массовой вакцинации было инициировано исследование, в ходе которого в условиях первичной помощи ежегодно обследовалось около 16000 детей в возрасте от 2 до 5 лет. По его результатам оказалось, что применение вакцины привело к значительному снижению частоты обращений и госпитализаций по поводу гастро-

энтеритов любой этиологии на 23 и 50 %, соответственно. Кроме того на 67 % уменьшилось число случаев ротавирусной инфекции, а среди детей до 2 лет заболеваемость сократилась на 81 %. Авторы исследования также отмечают, что подобная тенденция выявлена и у детей более старшего возраста, что, возможно, свидетельствует об эффекте популяционного иммунитета.

Источник: Pediatrics 2010;Jul;126(1):40–45

» На 92-м ежегодном съезде общества эндокринологов в США было принято положение об обязательном скрининге на **целиакию** всех детей с СД 1 типа. Причём необходимость скрининга не должна зависеть от наличия или отсутствия симптомов. В представленном анализе 493 пациента детского эндокринологического отделения с диагностированным СД 1 типа были обследованы на наличие целиакии. Из них серопозитивными оказались 25 детей, у 11 из которых заболевание было подтверждено последующей биопсией. Среди оставшихся 468 пациентов, считавшихся серонегативными после первого обследования, в дальнейшем положительные результаты были получены у 14, в одном случае заболевание было подтверждено гистологически. Авторы отмечают, что с момента развития СД до времени дебюта целиакии может пройти от 1 года до 10 лет.

Источник: Medscape (http://www.medscape.com/viewarticle/724098)

» Есть повод для радости у родителей, измученных и обеспокоенных регулярным длительным плачем своих грудных детей. Согласно имеющимся сведениям подобный плач может быть проявлением коликов, которые встречаются у трети грудных детей, а последние данные свидетельствуют о преобладании в их копрограмме *E. coli*. В ходе небольшого РКИ находящимся на чистом грудном вскармливании детям с коликами назначался **пробиотик**, содержащий ***L. reuteri***. На момент окончания исследования клинические показатели, в частности продолжительность плача, были значительно лучше в группе, получавшей пробиотик, по сравнению с группой плацебо. В копрограмме отмечалось уменьшение количества *E. coli* и увеличение числа лактобактерий. Каких-либо побочных эффектов от применения препарата отмечено не было.

Источник: Pediatrics 2010;Sep;126(3):e526–533

ДЕРМАТОЛОГИЯ

» Один из анализов результатов крупного когортного исследования Nurses' Health Study II, проводимого в США, показал, что употребление женщинами обычного нефilterованного пива увеличивает риск развития **псориаза**. Примечательно, что данный риск отсутствовал при употреблении светлого пива и других видов алкогольных напитков. Авторы объясняют свою находку тем, что в нефilterованном пиве содержится глютен, роль которого в патогенезе псориаза уже известна. Необходимо отметить, что проведенный ретроспективный анализ может дать ряд серьёзных систематических ошибок, обусловленных, в частности, с неправильным определением времени развития псориаза. Кроме того, выборку в исследовании также нельзя считать репрезентативной в отношении женского населения, поскольку обследовались только женщины с медицинским образованием.

Источник: Medscape (http://www.medscape.com/viewarticle/727003)

» Одним из последствий развития технологий, применения новых материалов и прочих достижений науки может стать изменение структуры заболеваемости. В частности, опубликован ещё один случай контактного дерматита у женщины, связанного с использованием мобильного телефона. По всей вероятности данная реакция была обусловлена металлическим корпусом устройства, в состав которого входил никель — один из самых значимых аллергенов среди металлов. В большинстве случаев контакт с никелем является краткосрочным и не приводит к развитию аллергических заболеваний, но в связи с частым использованием телефона в описанной ситуации наблюдались конкретные последствия. После сокращения времени пользования телефоном было отмечено улучшение клинической симптоматики.

Источник: Dermatol Online J 2010;16(6)

» Несмотря на широко бытующее мнение, что аллергическая реакция на ГКС невозможна, один из последних обзоров, посвящённых данной теме, свидетельствует об обратном. Появились новые данные, указывающие на то, что кожные аллергические проявления встречаются как при топическом использовании ГКС, так и при их системном назначении. Авторы отмечают, что большинство случаев гиперчувствительности на ГКС остаётся неди-

агностированным или маскируется проявлениями основного заболевания, и для диагностики требуется проведение накожных скарификационных и провокационных проб.

Источник: Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10(4):273–279

ОНКОЛОГИЯ

» Идентификация HER-2-рецептора к ЭФР и разработка соответствующей таргетной терапии оказались «краеугольным камнем» в современном лечении рака молочной железы. Несмотря на это, терапия часто оказывается неэффективной. Опубликованы результаты крупного исследования, включавшего 4046 пациентов, в котором изучалась прогностическая ценность определения HER-3 и HER-4 — других представителей семейства рецепторов к ЭФР. Было показано, что в тканях опухолей с нормальной экспрессией HER-1 и HER-2 чрезмерная экспрессия HER-3 являлась **негативным предиктором** в отношении связанной с основным заболеванием смертностью (ОР = 1,541; 95 % ДИ 1,166 – 2,036) независимо от возраста, чувствительности опухоли к эстрогенам, размера и степени инвазии опухоли и наличия метастазов в лимфоузлы. Подобной зависимости от экспрессии HER-4 не выявлено. Таким образом, открываются новые перспективы в лечении рака молочной железы.

Источник: Ann Surg 2010;251(6):1107–1116

» Результаты крупного ретроспективного исследования **WHI** показали, что назначение бисфосфонатов по поводу постменопаузального остеопороза сопровождается статистически значимым снижением риска инвазивного рака молочной железы (ОР = 0,68; 95 % ДИ 0,52 – 0,88). При этом, однако, отмечается увеличение риска протоковой карциномы *in situ* (ОР = 1,58; 95 % ДИ 1,08 – 2,31). Примечательно, что сходные результаты, демонстрирующие связь между применением бисфосфонатов и риском рака молочной железы, были получены в двух более ранних исследованиях. Авторы WHI отмечают, что из-за ретроспективного характера работы делать окончательные выводы преждевременно, и истинное значение выявленных закономерностей пока ещё остаётся неясным.

Источник: J Clin Oncol 2010;Aug;28(22):3582–3590

» Обнадёживающие данные получены относительно возможностей лечения такой злокачественной опухоли, как

меланома. По результатам РКИ применение ипилимумаба сопровождалось увеличением показателей выживаемости как при назначении в виде монотерапии, так и в комбинации с противоопухолевой вакциной gp-100. «Ложкой дёгтя» является то, что лечение сопровождалось серьёзными побочными эффектами, связанными с активацией аутоиммунных процессов, которые в ряде случаев привели к смерти пациентов. Тем не менее в настоящее время уже существуют практические рекомендации по иммуносупрессивной терапии в подобных ситуациях, которая не оказывает влияния на чувствительность опухоли к проводимому лечению.

Источник: N Engl J Med 2010;363:711–723

ХИРУРГИЯ

» В отличие от России во многих странах мира принят достаточно агрессивный подход к лечению ожирения. Например, в США у пациентов с ожирением второй-третьей степеней активно применяется хирургическое лечение, поскольку накопленные данные указывают на недостаточную эффективность консервативной терапии в подобной ситуации. В связи с тем, что ожирение неуклонно «молодеет», появляются вопросы касательно подходов к его лечению в молодом возрасте. Подспорьем в пользу более агрессивной тактики в отношении **ожирения у подростков** могут стать результаты РКИ, в котором пациентам в возрасте 14 – 18 лет и ИМТ > 35 кг/м² проводилось либо лапароскопическое бандажирование желудка, либо назначалась консервативная терапия, направленная на изменение образа жизни. По прошествии 2 лет средняя потеря веса в группе оперированных пациентов составила 34,6 кг против 3,0 кг в группе традиционной терапии, снижение же избыточного веса на 50 % наблюдалось у 84 и 12 % пациентов, соответственно. Помимо этого у прооперированных подростков отмечалось улучшение показателей качества жизни и ни у кого из них не было выявлено признаков метаболического синдрома, обнаруженного у 22 % пациентов в группе с консервативным лечением. Таким образом, имеется лишний довод в пользу того, что подросткам с ожирением требуется максимально активное лечение, а не выжидательная тактика «он скоро вытянется».

Источник: JAMA 2010;303(6):519–526

» Препарат **ботулотоксина А** может занять важное место в процессе реабилитации пациенток, перенёсших мастэктомию. Один из её этапов подразумевает реконструктивную операцию с применением имплантата, заполненного силиконовым гелем, устанавливаемого между слоями большой грудной мышцы. Зачастую перед установкой имплантата применяется временный расширитель, заполняемый физиологическим раствором, с целью создания «кармана», где в дальнейшем будет располагаться постоянный имплантат. В ответ на связанное с этим растяжение мышца реагирует спазмом, вызывая болевой синдром, требующий назначения миорелаксантов, НПВП, а порой и наркотических анальгетиков. Учёными из Loma Linda University было высказано предположение, что, вызывая парализацию большой грудной мышцы, можно избежать спазма и, соответственно, появления болей. С целью подтверждения данной гипотезы было проведено РКИ, в котором назначение ботулотоксина А сопровождалось уменьшением выраженности послеоперационного болевого синдрома (оценка осуществлялась по визуальной-аналоговой шкале), а в долгосрочной перспективе — уменьшением количества применяемых анальгетиков, при том, что не было отмечено побочных эффектов от применения препарата.

Источник: Medscape (http://www.medscape.com/viewarticle/727235)

» Считается, что для злокачественных эпителиальных опухолей характерен лимфогенный механизм метастазирования, поэтому одним из залогов успешного хирургического лечения при раковых заболеваниях является **лимфодиссекция**. Однако в последнее время появляется всё больше данных о спорности такого подхода. В представленном недавно 10-летнем исследовании 516 женщин с раком молочной железы и отрицательными результатами биопсии «сторожевого» лимфоузла были разделены на две группы, в одной из которых дополнительно к химио- и гормональной терапии проводилась диссекция подмышечных лимфоузлов. Статистически значимой разницы в частоте появления метастазов обнаружено не было, в то время как выживаемость была немного ниже в группе, подвергшейся лимфаденэктомии. В другом крупном исследовании проводилось сравнение расширенной и стандартной лимфаденэктомии при раке желудка (так называемые D2- и D1-резекция, соответственно). Через 15 лет, несмотря на уменьшение смер-

ности, связанной непосредственно с основным заболеванием, общая смертность в группах была одинаковой.

Источник: Ann Surg 2010;251:595–600. Lancet Oncol 2010;11:439–449

» Проблема потери веса после эзофагэктомии по поводу рака является весьма существенной, поскольку сопряжена с уменьшением выживаемости. Одним из потенциальных способов решения данной проблемы может стать применение **грелина** — пептидного гормона, секретируемого желудком. В небольшом РКИ назначение данного гормона пациентам, подвергшимся хирургическому лечению по поводу рака пищевода, сопровождалось статистически значимым увеличением количества потребляемой пищи ($p = 0,015$) и меньшей потерей веса в послеоперационном периоде ($p = 0,019$). Следует, однако, отметить, что исследование являлось краткосрочным и для выяснения, приведёт ли назначение грелина к увеличению выживаемости, требуется проведение дальнейших исследований.

Источник: Surgery 2010;148:31–38

» Хирургические вмешательства на щитовидной железе являются достаточно сложными с технической точки зрения и грозят такими потенциально опасными для жизни осложнениями, как кровотечение и гипопаратиреоз, поэтому выполняются только в условиях стационара. Однако недавно были представлены результаты научной работы, в рамках которой 1136 пациентов подверглись оперативному вмешательству на щитовидной железе амбулаторно. Контрольную группу составили 105 пациентов, которым хирургическое лечение патологии щитовидной железы проводилось в условиях стационара. Все операции выполнялись одним и тем же хирургом в условиях одной и той же клиники. Оказалось, что в случае операции в амбулаторных условиях стойкий парез возвратного гортанного нерва и стойкий первичный гипопаратиреоз встречались реже, чем при проведении операции в стационарных условиях. Послеоперационная гематома отмечена лишь у двух пациентов, причем смертельных исходов не было. Данный пример демонстрирует, что при достаточном уровне профессионального мастерства даже сложные операции могут выполняться амбулаторно, что безусловно более удобно для пациентов и позволяет экономить материальные ресурсы.

Источник: J Am Coll Surg 2010;210:575–584

Сравнительная оценка современных видов медикаментозной антиникотиновой терапии (обзор исследований)

С. В. Горяйнов

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ (НИИ КЭЭФ), Москва, Россия

Борьба с курением по-прежнему остаётся одной из важнейших задач медицины, поскольку позволяет значительно снизить риск большого числа заболеваний. В настоящее время для лечения табакозависимости доступны несколько видов медикаментозных вмешательств, таких как никотин-заместительная терапия (НЗТ), применение бупропиона и варениклина. Для сопоставления их эффективности был произведён анализ результатов прямых сравнительных исследований. Наиболее достоверные из имеющихся данных свидетельствуют о том, что варениклин превосходит НЗТ и бупропион по эффективности в отношении прекращения курения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: курение; НЗТ; никотиновый пластырь; бупропион; варениклин.

Курение как уникальный этиологический фактор играет существенную роль в развитии многих заболеваний: хронической обструктивной болезни лёгких, рака лёгкого, рака желудка, язвенной болезни, атеросклероза, внематочной беременности и др. Наряду с этим уникальность курения состоит в том, что оно является предотвращаемым фактором риска, но, несмотря на это, борьба с ним всё еще представляется трудно выполнимой задачей, и в арсенале врача в настоящий момент имеется весьма ограниченный выбор по-настоящему эффективных средств. Проблему осложняет отсутствие чёткого понимания механизмов развития табакозависимости. Долгое время основным способом лечения считалась никотин-заместительная терапия (НЗТ) [1]. По мере того, как всё большее распространение стала приобретать точка зрения о том, что курение имеет психогенную природу, появились данные об эффективности некоторых антидепрессантов, в частности бупропиона, как средства для прекращения курения [2]. Недавно на рынке появился новый лекарственный препарат, разработанный специально для лечения табакозависимости — варениклин. Именно три перечисленных варианта терапии сейчас являются наиболее распространёнными методами лечения табакозависимости. Поскольку эти вмешательства демонстрируют различные подходы к пониманию проблемы курения, отсутствуют чёткие критерии выбора

между ними, и в реальной клинической практике он основывается на показателях эффективности того или иного вида терапии.

Цель обзора: сравнить эффективность и безопасность применения варениклина с бупропионом и НЗТ для прекращения табакокурения.

Материалы и методы

Поиск информации. Общая последовательность сбора информации приведена на рисунке. Поиск публикаций научных исследований осуществлялся в доступных нам электронных базах данных: Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и регистры контролируемых испытаний и систематических обзоров The Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com>). Запросы для поиска в системе Medline были сформулированы при помощи ключевых слов, операторов булевой логики и параметра поиска [PT], отбиравшего только работы, помеченные как клинические испытания или мета-анализы: «(varenicline OR champix OR chantix) AND (clinical trial [PT] OR meta-analysis [PT])», «(varenicline OR champix OR chantix) AND (bupropion OR (nicotine replacement OR NRT)) AND (clinical trial [PT] OR meta-analysis [PT])». Поиск в базе данных The Cochrane Library осуществлялся при помощи этих же запросов, но без использования параметра [PT].

Соответствующими теме настоящего обзора считались те исследования, в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности применения указанных методов для прекращения табакокурения между собой, при этом исключались исследования, сравнивавшие лекарственные средства с плацебо. В анализ включались только рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и выполненные на их основе систематические обзоры с мета-анализом, поскольку полученные в них результаты обладают наибольшей достоверностью для оценки эффектов от лечебных вмешательств. Обзорные и аналитические статьи в качестве источников информации не использовались. Ограничения, касающиеся формата публикации, отсутствовали: имелись как полнотекстовые статьи, так и рефераты, при наличии в них достаточного количества необходимой информации. Для выбора работ с наиболее достоверными результатами качество используемой методологии всех потенциально пригодных исследований оценивалось по шкале Джадада. При наличии соответствующих данных из исследований выбирались результаты, полученные в ходе анализа по методике intention-to-treat (ИТТ) — расчёты выполнялись в соответствии со схемой рандомизации пациентов независимо от того, была ли прекращена терапия досрочно или нет, и имелись ли отклонения от протокола исследования.

Результаты поиска. Всего в указанных базах данных найдено 69 ссылок (после исключения повторяющихся и ссылок на незавершенные исследования), из которых 59 не имели отношения к теме обзора. Из оставшихся работ три были исключены по следующим причинам: одна — из-за отсутствия контрольной группы; вторая — не было сравнения результатов, полученных в группах варениклина и бупропиона, кроме того исследование не обладало достаточной статистической базой; третья — из-за не адекватно выбранных статистических методов проведения оценки симптомов абстинентного синдрома и удовлетворения от курения. Таким образом, для включения в обзор было отобрано семь исследований [3 – 9], из которых четыре являлись РКИ [3 – 6], а три — систематическими обзорами с мета-анализом [7 – 9]. В двух РКИ проводилось сравнение варениклина с бупропионом замедленного высвобождения (бупропион СР), в двух других РКИ — сравнение варениклина с никотиновым пластырем. Результаты оценки качества методологии исследований приведены в табл. 1. Считается, что качественное РКИ должно иметь оценку не менее 3 баллов по шкале Джадада [10].

Во всех отобранных исследованиях проводилась титрация доз активных препаратов. Варениклин —

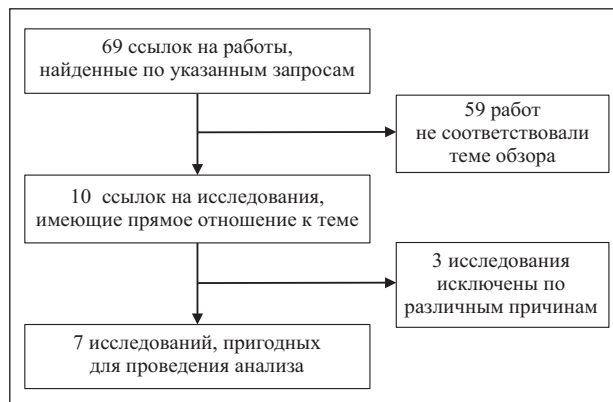


Схема сбора информации

0,5 мг 1 р/сут с 1-го по 3-й день; 0,5 мг 2 р/сут с 4-го по 7-й; 1 мг 2 р/сут с 8-го дня до конца лечения. Бупропион СР — 150 мг 1 р/сут с 1-го по 3-й день, 150 мг 2 р/сут с 4-го дня до конца лечения. НЗТ в исследовании Aubin et al. — 21 мг/сут в течение первых шести недель, 14 мг/сут в течение последующих двух недель и 7 мг/сут в течение последних двух недель; НЗТ в исследовании Tsukahara et al. — 52,5 мг/сут в течение первых четырех недель. Помимо активных препаратов в исследованиях Gonzales et al., Jorenby et al. и Aubin et al. дополнительно выдавался информационный буклет, рассказывающий, как бросить курить. Кроме того, во всех работах во время каждого визита в клинику или телефонного разговора с участником исследования врач проводил краткую разъяснительную беседу.

Оценка эффекта. Основным критерием оценки эффективности являлась частота длительного воздержания от курения в течение конкретного временного периода, указанная самим участником исследования (ни одной «затяжки») и подтвержденная определением уровня СО в выдыхаемом воздухе (≤ 10 мг/л). Дополнительно в некоторых работах оценивалась распространенность длительного воздержания от курения в течение последних семи дней, предшествующих визиту в клинику, что также подтверждалось определением уровня СО в выдыхаемом воздухе. Отличием распространенности длительного воздержания от частоты явля-

Таблица 1 | Количественная оценка качества методологии отобранных РКИ

Авторы исследования	Сумма баллов по шкале Джадада
Gonzales et al. [3]	5
Jorenby et al. [4]	5
Aubin et al. [5]	3
Tsukahara et al. [6]	3

лось то, что в последнем случае учитывались только те пациенты, у которых воздержание от курения было подтверждено за весь предшествующий период времени (на предыдущих визитах), а не только за последние семь дней.

Результаты

Сравнение эффективности. Результаты сравнения эффективности применявшихся препаратов приведены в табл. 2.

В исследовании Gonzales et al. частота длительного воздержания от курения при использовании варениклина была выше, чем при использовании бупропиона СР в периоды 9 – 12 и 9 – 24 нед. ($p < 0,001$ и $p = 0,007$, соответственно), однако в период 9 – 52 нед. статистически значимых различий отмечено не было ($p = 0,057$). Аналогичные данные получены при оценке распространённости длительного воздержания за последние семь дней: отмечена статистически значимая разница, выявившая преимущества варениклина на 12-й и 24-й нед. ($p < 0,001$ и $p = 0,01$, соответственно), однако на 52-й нед. она отсутствовала ($p = 0,13$) [3]. В исследовании Jorenby et al. статистически значимые различия, отобразившие превосходство варениклина, касались всех показателей [4].

В работе Aubin et al. статистически значимая разница в пользу варениклина по частоте длительного воздержания от курения отмечена в период 9 – 12 и 9 – 52 нед. ($p = 0,001$ и $p = 0,040$, соответственно), однако ее не выявлено в период 9 – 24 нед. ($p = 0,081$) [5]. В то же время в исследовании Tsukahara et al. статистически значимых отличий между группами, получавшими варениклин и никотиновый пластырь не наблюдалось [6].

В трех других исследованиях по всем показателям зафиксированы статистически значимые различия, выявившие преимущества варениклина (нижняя граница ДИ > 1) [7 – 9].

Сравнение безопасности. Оценка безопасности осуществлялась по результатам тех же работ, на основании которых оценивалась эффективность, при наличии в них необходимых данных.

В исследовании Gonzales et al. отмечено, что лечение варениклином более часто сопровождалось появлением тошноты в сравнении с бупропионом СР (28,1 и 12,5 % соответственно). В свою очередь в группе бупропиона СР чаще, нежели в группе варениклина, встречалась бессонница (21,9 и 14,0 % соответственно). Среди других побочных эффектов при лечении варениклином или бупропионом СР отмечены: сухость во рту (6,6 и 8,8 %, соответственно), метеоризм (5,7 и 4,3 %), запор (5,4 и 7,0 %), изменение сновидений (10,3 и 5,5 %), раздражительность (6,0 и 5,2 %), расстройство сна

(5,7 и 4,0 %), головная боль (15,5 и 14,3 %), головокружение (6,0 и 5,8 %) и назофарингит (5,7 и 5,2 %). Наблюдались также два случая тяжёлых побочных эффектов, которые были расценены как связанные с исследуемым препаратом: пароксизм фибрилляции предсердий в группе варениклина и большой эпилептический приступ в группе бупропиона СР. Летальных исходов во время периода лечения не было.

В работе Jorenby et al. описаны следующие побочные эффекты при лечении варениклином или бупропионом СР: запор (9,0 и 6,5 %, соответственно), метеоризм (5,8 и 2,1 %), сухость во рту (5,5 и 7,6 %), диспепсические расстройства (5,5 и 2,9 %), рвота (5,2 и 2,1 %), бессонница (14,3 и 21,2 %), изменение сновидений (13,1 и 5,9 %), расстройства сна (4,7 и 6,8 %), тревога (4,4 и 5,3 %), головная боль (12,8 и 7,9 %), головокружение (6,4 и 7,4 %), утомляемость (7,3 и 3,8 %). Наиболее частыми в группе варениклина являлись тошнота, бессонница и изменение сновидений, в группе бупропиона СР — бессонница. Летальных исходов в период лечения не зафиксировано. Средняя прибавка в весе на момент окончания 12-недельного периода лечения в группе варениклина составила $2,29 \pm 0,18$ кг, в группе бупропиона СР — $1,52 \pm 0,21$ кг; при этом средняя прибавка в весе среди лиц с длительным воздержанием от курения в период 9 – 12 нед. составила $2,89 \pm 0,24$ и $1,88 \pm 0,34$ кг соответственно.

В исследовании Aubin et al. наиболее частыми побочными эффектами в группах варениклина и НЗТ являлись тошнота (37,2 и 9,7 %, соответственно), бессонница (21,3 и 19,2 %), головная боль (19,1 и 9,7 %) и изменения сновидений (11,7 и 8,4 %). Кроме того отмечались запор (8,2 и 2,4 %), головокружение (7,4 и 3,5 %), рассеянность внимания (6,4 и 1,4 %), рвота (6,1 и 1,1 %), диарея (5,9 и 2,7 %), метеоризм (5,9 и 1,4 %), извращение вкуса (5,9 и 1,1 %), боль в эпигастрии (5,6 и 1,1 %) и утомляемость (5,6 и 2,4 %). В группе варениклина помимо этого отмечен один случай серьёзного побочного эффекта — развития депрессии, которая была расценена как связанная с применением исследуемого препарата. Средняя прибавка в весе к окончанию 12-недельного периода лечения в группе варениклина составила 1,82 кг, в группе НЗТ — 1,62 кг; средняя прибавка в весе у лиц с длительным воздержанием от курения в период 9 – 12 нед. составила 2,02 и 2,07 кг соответственно. Смертельных исходов за период лечения не отмечено.

По результатам мета-анализа Nides et al. отмечены следующие побочные эффекты (варениклин и бупропион СР соответственно): тошнота (28,8 и 9,9 %), головная боль (14,2 и 11,1 %), бессонница (14,2 и 21,5 %), изменение сновидений (11,7 и

Таблица 2 | Результаты исследований, отобранных для обзора

Литературный источник	Дизайн/выборка	Схема лечения	Частота длительного воздержания от курения	Результаты	Распространенность длительного воздержания от курения
Gonzales et al. [3]	Многоцентровое (США) двойное слепое РКИ, 1025 человек, возраст 18 – 75 лет	Варениклин (n = 352) 1 мг 2 р/сут, бупропион (n = 329) 150 мг 2 р/сут или плацебо (n = 344) в течение 12 нед. Общая длительность наблюдения — 52 нед.	9 – 12 нед.: варениклин 44 %, бупропион СР 29,5 % (p < 0,001); отношение шансов (ОШ) = 1,93 (95 % ДИ 1,40 – 2,68). 9 – 24 нед.: варениклин 29,5 %, бупропион СР 20,7 % (p = 0,007); ОШ = 1,63 (95 % ДИ 1,14 – 2,33). 9 – 52 нед.: варениклин 21,9 %, бупропион СР 16,1 % (p = 0,057); ОШ = 1,46 (95 % ДИ 0,99 – 2,17).	12-я нед.: варениклин 50,3 %, бупропион СР 35,9 % (p < 0,001). 24-я нед.: варениклин 33,5 %, бупропион СР 24,9 % (p = 0,01). 52-я нед.: варениклин 28,1 %, бупропион СР 22,8 % (p = 0,13).	
Jorenby et al. [4]	Многоцентровое (США) двойное слепое РКИ, 1027 человек, возраст 18 – 75 лет	Варениклин (n = 344) 1 мг 2 р/сут, бупропион (n = 342) 150 мг 2 р/сут или плацебо (n = 341) в течение 12 нед. Общая длительность наблюдения — 52 нед.	9 – 12 нед.: варениклин 43,9 %, бупропион СР 29,8 % (p < 0,001); ОШ = 1,90 (95 % ДИ 1,38 – 2,62). 9 – 24 нед.: варениклин 29,7 %, бупропион СР 20,2 % (p = 0,003); ОШ = 1,69 (95 % ДИ 1,19 – 2,42). 9 – 52 нед.: варениклин 23 %, бупропион СР 14,6 % (p = 0,004); ОШ = 1,77 (95 % ДИ 1,19 – 2,63).	12-я нед.: варениклин 50,3 %, бупропион СР 36,3 % (p < 0,001); ОШ = 1,84 (95 % ДИ 1,34 – 2,51). 24-я нед.: варениклин 35,2 %, бупропион СР 26,3 % (p = 0,009); ОШ = 1,56 (95 % ДИ 1,11 – 2,17). 52-я нед.: варениклин 30,5 %, бупропион СР 23,4 % (p = 0,05); ОШ = 1,46 (95 % ДИ 1,04 – 2,06).	
Aubin et al. [5]	Международное многоцентровое открытое РКИ, 757 человек, возраст 18 – 75 лет	Варениклин (n = 378) 1 мг 2 р/сут в течение 12 нед. или никотиновый пластырь (n = 379) в течение 10 нед. Общая длительность наблюдения — 52 нед.	9 – 12 нед. (8 – 11 для НЗТ): варениклин 55,6 %, никотиновый пластырь 42,2 % (p < 0,001); ОШ = 1,76 (95 % ДИ 1,31 – 2,36). 9 – 24 нед. (8 – 24 нед. для НЗТ): варениклин 32,2 %, никотиновый пластырь 26,6 % (p = 0,081); ОШ = 1,33 (95 % ДИ 0,97 – 1,82). 9 – 52 нед. (8 – 52 нед. для НЗТ): варениклин 25,9 %, никотиновый пластырь 19,8 % (p = 0,040); ОШ = 1,44 (95 % ДИ 1,02 – 2,03).	В тексте не приведен результат ПТ-анализа по этому показателю.	
Tsukahara et al. (VN-SEESAW) [6]	Одноцентровое открытое РКИ, 32 человек, возраст 27 – 64 лет	Варениклин (n = 16) 1 мг 2 р/сут в течение 12 нед. или никотиновый пластырь (n = 16) в течение 8 нед. Общая длительность наблюдения — 24 нед.	9 – 12 нед.: варениклин 71,4 %, никотиновый пластырь 78,6 % (разница статистически недостоверна). 9 – 24 нед.: варениклин 64,3 %, никотиновый пластырь 71,4 % (разница статистически недостоверна).	Данный показатель не рассчитывался.	
Nides et al. [7]	Мета-анализ	2 РКИ, сравнивавшие варениклин и бупропион СР	9 – 12 нед.: варениклин 44 %, бупропион СР 29,7 % (p < 0,0001); ОШ = 1,86 (95 % ДИ 1,49 – 2,33). 9 – 24 нед.: варениклин 29,6 %, бупропион СР 20,4 % (p < 0,0001); ОШ = 1,64 (95 % ДИ 1,28 – 2,10). 9 – 52 нед.: варениклин 22,4 %, бупропион СР 15,4 % (p = 0,0008); ОШ = 1,59 (95 % ДИ 1,21 – 2,10).	Результаты приведены только на рисунке, точные показатели по которому определить сложно, однако значения в группе варениклина были больше, чем в группе бупропиона СР на 12-й, 24-й и 52-й неделях, во всех случаях разница являлась статистически значимой.	
Cahill et al. [8]	Мета-анализ	3 РКИ, сравнивавшие варениклин и бупропион СР; 1 РКИ, сравнивавшее варениклин и НЗТ	Варениклин в сравнении с бупропионом СР 9 – 52 нед.: отношение рисков (ОР) = 1,52 (95 % ДИ 1,22 – 1,88). Варениклин в сравнении с никотиновым пластырем 9 – 52 нед.: ОР = 1,31 (95 % ДИ 1,01 – 1,71).	Данный показатель не рассчитывался.	
Wu et al. [9]	Мета-анализ	3 РКИ, сравнивавшие варениклин и бупропион СР; методика непрямого сравнения варениклина и никотинового пластыря.	Варениклин в сравнении с бупропионом СР: 9 – 12 нед.: ОШ = 1,61 (95 % ДИ 1,16 – 2,21); 9 – 52 нед.: ОШ = 1,58 (95 % ДИ 1,22 – 2,05). Варениклин в сравнении с никотиновым пластырем: 9 – 12 нед.: ОШ = 1,78 (95 % ДИ 1,23 – 2,57); 9 – 52 нед.: ОШ = 1,66 (95 % ДИ 1,17 – 2,36).	Данный показатель не рассчитывался.	

5,7 %), запор (7,2 и 6,7 %), сухость во рту (6,1 и 8,2 %), метеоризм (5,8 и 3,1 %).

Во всех перечисленных работах [3 – 5, 7] не приведено результатов сравнительного статистического анализа частоты развития побочных эффектов между исследуемыми группами.

Ограничения исследований

Результаты, полученные в ходе отобранных для обзора исследований, обладают ограниченной обобщаемостью, поскольку в исследованиях участвовали лишь мотивированные на прекращение курения лица без тяжёлых сопутствующих заболеваний, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, обструктивные заболевания лёгких, нарушения углеводного обмена, психические заболевания, злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами, тяжёлые нарушения функции почек или печени.

В исследованиях Gonzales et al. и Jorenby et al. отмечено значительное выбывание пациентов (более 20 %), в связи с чем их результаты нельзя считать достоверными. В исследовании Aubin et al. также имелось значительное количество выбывших, однако при расчёте результатов применена методика «наихудшего исхода» — все досрочно выбывшие участники считались курящими. В данной работе также существует вероятность систематической ошибки по причине отсутствия «ослепления». Результаты исследования Tsukahara et al. обладают недостаточной достоверностью, поскольку получены на очень маленькой по размерам выборке, сделанной, в отличие от предыдущей работы, в одном центре, помимо этого также отсутствовало «ослепление» контроля.

Таким образом, из имеющихся на текущий момент результатов работ, посвящённых сравнению варениклина с бупропионом СР, достоверными могут считаться лишь полученные в ходе рассматриваемых в данном обзоре мета-анализов. Мета-анализ Nides et al. выполнен на основе двух РКИ [3, 4], тогда как мета-анализы Cahill et al. и Wu et al. дополнительно включали ещё одно РКИ [11], не использовавшееся в данном обзоре по упоминавшимся ранее причинам (отсутствие прямого сравнения групп и достаточной статистической чувствительности). В сравнении с работой Wu et al., исследование Cahill et al. выполнено позже и является кокрановским систематическим обзором.

В мета-анализе Wu et al. использована методика непрямого сравнения варениклина и никотинового пластыря, однако результаты прямых сравнительных исследований, в частности, Aubin et al. и Cahill et al., обладают большей достоверностью.

Выводы

1. При применении варениклина отмечается более высокая частота длительного воздержания от курения в течение последних четырех недель активного лечения и последующих 40 недель наблюдения в сравнении с бупропионом СР.

2. При применении варениклина отмечается более высокая частота длительного воздержания от курения в течение последних четырех недель активного лечения и последующих 40 недель наблюдения по сравнению с никотиновым пластырем.

3. Сравнить частоту развития побочных эффектов при назначении варениклина, бупропиона СР и никотинового пластыря не представляется возможным, поскольку результаты статистического тестирования в соответствующих исследованиях не проводились.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silagy C., Lancaster T., Stead L., Mant D., Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000146.
2. Hughes J., Stead L., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000031.
3. Gonzales D., Rennard S. I., Nides M., Oncken C., Azoulay S., Billing C. B., Watsky E. J., Gong J., Williams K. E., Reeves K. R. Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; Jul 5; 296(1): 47 – 55.
4. Jorenby D. E., Hays J. T., Rigotti N. A., Azoulay S., Watsky E. J., Williams K. E., Billing C. B., Gong J., Reeves K. R. Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; Jul 5; 296(1): 56 – 63. Erratum in: *JAMA* 2006; Sep 20; 296(11): 1355.
5. Aubin H. J., Bobak A., Britton J. R., Oncken C., Billing C. B. Jr, Gong J., Williams K. E., Reeves K. R. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax* 2008; Aug; 63(8): 717 – 724.
6. Tsukahara H., Noda K., Saku K. A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers: efficacy, safety and withdrawal symptoms (the VN-SEESAW study). *Circ J* 2010; Mar 25; 74(4): 771 – 778.
7. Nides M., Glover E. D., Reus V. I., Christen A. G., Make B. J., Billing C. B. Jr, Williams K. E. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *Am J Health Behav* 2008; Nov-Dec; 32(6): 664 – 675.
8. Cahill K., Stead L. F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Jul 16; No. 3: CD006103.
9. Wu P., Wilson K., Dimoulas P., Mills E. J. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006; Dec 11; 6: 300.
10. 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 – 756.
11. Nides M., Oncken C., Gonzales D., Rennard S., Watsky E. J., Anziano R., Reeves K. R. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; Aug 14 – 28; 166(15): 1561 – 1568.

Сведения об авторе:

Горяйнов Сергей Вадимович

младший научный сотрудник лаборатории доказательной медицины
НИИ КЭЭФ РГМУ

Адрес для переписки:

Москва, 117997; ул. Островитянова, д. 1
Телефон: +7 (499) 245-3807
E-mail: ocdp@inbox.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION

Evidence-Based Medicine

Comparative Evaluation of Modern Types of Anti-Nicotine Drug Therapy (review)

S. V. Goryaynov

Smoking cessation still remains one of the major concerns of medicine, because it offers the possibility to abate significantly the risk of many diseases. Nowadays, several types of medication interventions, such as nicotine replacement therapy (NRT), application of bupropion and varenicline are available. To compare their effectiveness the analysis of direct head-to-head comparative trials was performed. The most reliable data revealed that varenicline is more effective for smoking cessation than NRT and bupropion.

Keywords: smoking; NRT; nicotine patch; bupropion; varenicline.

NB!

Уважаемые читатели!

Подписка на журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» 2011 г. доступна с любого номера журнала.

По вопросам оформления подписки просим обращаться к Издателю (редакционная подписка) или в региональные агентства альтернативной подписки:

- «Урал-Пресс» (www.ural-press.ru)
- «Информнаука» (www.informnauka.ru)
- «МК-Периодика» (www.periodicals.ru)
- «Интер-Почта» (www.interpochta.ru)

На II полугодие 2011 г. по почтовым каталогам

- «Российские и зарубежные газеты и журналы» (Роспечать)
- «Пресса России» (индекс 45196 — годовая подписка)
- «Почта России»

При оформлении редакционной подписки достаточно прислать заявку Издателю (по факсу или e-mail) в произвольной форме с указанием количества экземпляров журнала, а также наименования и реквизитов организации-заказчика для последующего корректного оформления отгрузочных документов (счета-фактуры и накладной).

После оплаты счета (для организации) или квитанции (для индивидуальной подписки) просим уведомить Издателя по факсу +7 (495) 482-5590 или e-mail press@folium.ru и получить подтверждение от сотрудника Издательства по телефону или e-mail о том, что Ваша подписка принята и адрес в квитанции или реквизиты организации указаны четко и разборчиво.

В стоимости учтены все почтовые расходы. Вы будете получать журнал по почте раз в квартал по указанному Вами адресу (не забывайте, пожалуйста, указывать почтовый индекс).

Всего доброго и до встречи на страницах журнала!

Международные данные фармакоэкономических исследований при ВИЧ-инфекции и СПИД

А. С. Колбин¹, А. А. Курылев¹, С. В. Богун¹, В. Б. Мусатов², А. А. Яковлев^{2,3}

¹ Лаборатория клинической фармакологии, медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

² Городская инфекционная больница им. С. П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³ Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и общей гигиены, медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) стали одной из значимых проблем в медицине. Авторы провели анализ международных клинико-экономических исследований, посвященных лечению ВИЧ/СПИД. При поиске информации использовали базы данных PubMed и Cochrane Reviews. Оценивали прямые и косвенные затраты при лечении ВИЧ/ СПИД до и после внедрения в практику высокоэффективной *антиретровирусной терапии* (АРТ); влияние на изменение затрат увеличения продолжительности жизни пациентов со СПИД; исследования социально-экономических последствий ВИЧ/СПИД; расчет общей стоимости заболевания. Как следует из проведенного анализа, приблизительная стоимость лечения одного пациента с ВИЧ-инфекцией до внедрения высокоэффективной АРТ составляла 8–9 тыс. долл. в год, а на стадии СПИД — 25 тыс. долл. в год. С внедрением в клиническую практику высокоэффективной АРТ стоимость увеличилась до 50 тыс долл., причем на 30–50% — за счет увеличения доли на лекарства. Затраты на лечение пациента с различными стадиями ВИЧ-инфекции напрямую зависят от количества CD4+ клеток. Раннее выявление ВИЧ-инфекции так же, как и качественное лечение, уменьшающее частоту прогрессирования заболевания, является экономически эффективной мерой. Рекомендовано проводить российские клинико-экономические исследования и соотносить затраты с эффективностью АРТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ-инфекция; СПИД; клинико-экономический анализ; прямые затраты; анализ эффективности затрат.

За последние 20 лет заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), стало представлять одну из значимых проблем в медицине. Особую остроту вызывает последняя стадия ВИЧ-инфекции, известная как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 33,4 млн человек с заболеванием ВИЧ/СПИД, причем ежегодно диагностируют около 2,7 млн новых случаев [1–3]. Руководство ВОЗ в 2006 г. указывало, что назначение высокоэффективной *антиретровирусной терапии* (АРТ) однозначно показано всем пациентам, имеющим уровень CD4+ клеток (один из важнейших показателей иммунной системы) ниже 200/мм³, независимо от наличия или отсутствия у них клинических проявлений. Проведенные исследования четко продемонстрировали, что более раннее начало АРТ снижает показатели смертности и заболеваемости оппортунистическими инфекция-

ми [1, 2]. В настоящее время эксперты ВОЗ рекомендуют начинать АРТ при более высоком пороговом значении CD4+ клеток, равном 350/мкл для всех ВИЧ-положительных пациентов, включая беременных женщин. ВОЗ также рекомендует прекратить использование stavudina вследствие его нежелательных побочных реакций, заменяя его зидовудином или тенофовиром как менее токсичными и в равной мере эффективными препаратами. Тем не менее stavudin до сих пор широко применяется в качестве терапии первой линии в развивающихся странах из-за его низкой стоимости и наличия генериков. Необходимо учитывать, что помимо высокой эффективности и безопасности назначение любого лекарственного средства (ЛС) должно быть экономически целесообразным [3]. В связи с этим был проведен анализ международных клинико-экономических исследований, посвященных лечению заболевания ВИЧ/СПИД.

Методика

Поиск клинико-экономических исследований по оценке затрат на лечение ВИЧ-инфекции и СПИД проводили, используя базы данных PubMed (с 1980 г. по сентябрь 2010 г.), Cochrane Reviews (www.cochrane.org), журналы «Pharmacoeconomics» (www.pharmacoeconomics.adisonline.com) и «Pharmacoeconomics & Outcomes News» (www.pecnews.adisonline.com). Поиск информации вели по следующим ключевым словам: HIV infection, AIDS, economic analyses, costs, direct costs, cost effectiveness.

В результате было выделено два основных периода оценки эффективности затрат при лечении ВИЧ/ СПИД: до внедрения в практику высокоэффективной АРТ и после ее внедрения.

Затраты до внедрения высокоэффективной АРТ

Одной из первых стала работа А. Scitovsky, который оценил стоимость лечения одного пациента со СПИД и установил, что средние прямые затраты (ПЗ) на 1986 г. составляли 9024 долл. (от 7026 до 23425 долл.) [4]. Более подробные результаты были представлены в 1987 г. после проведения оценки стоимости лечения СПИД в США в 1985, 1986 и 1991 гг. на основании данных, представленных Центрами по контролю заболеваемости [5]. Авторы предположили, что затраты здравоохранения вырастут с 630 млн долл. в 1985 г. до 1,1 млрд долл. в 1986 г. и достигнут 8,5 млрд долл. в 1991 г. Было также проведено сравнение прогнозируемой и реальной стоимости лечения и ухода за больными в терминальной стадии почечной недостаточности (2,2 млрд долл.), стоимости затрат на лечение пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях (5,6 млрд долл.), лечения рака легкого (2,7 млрд долл.) и рака молочной железы (2,2 млрд долл.). Выявлено, что ПЗ на лечение СПИД гораздо меньше по сравнению с другими статьями бюджета системы здравоохранения. Позднее F. Hellinger разработал модель оценки затрат здравоохранения на основе данных о заболеваемости в США [6–8]. Его данные по стоимости госпитализации совпадают с данными А. Scitovsky и D. Rice [5]. Автор также предпринял попытку оценить стоимость внебольничной помощи, включающую стоимость ЛС, и предположил, что затраты здравоохранения вырастут с 5,8 млрд долл. в 1991 г до 10,4 млрд долл. в 1994 г. и до 15,2 млрд долл. в 1995 г. D. Solomon и А. Hogan [9] проанализировали оплаты счетов в штате Мичиган за период с 1985 по 1989 гг. и выявили, что наибольшее количество счетов за оказанную медицинскую помощь относится к возрастной группе 36–45 лет. Средняя стоимость лечения

одного человека по Программе медицинской помощи штата Мичиган составила 1300 долл./мес.

В 1990-х годах в европейских странах также начали проводить оценку финансовых затрат на лечение ВИЧ/СПИД. В 1995 г. E. Beck [10] провел анализ стоимости лечения СПИД по данным национального центра СПИД в Лондоне и показал, что доля затрат на лечение увеличилась с 5 % в 1985 г. до 30 % в 1989 г. Средняя продолжительность жизни с момента постановки диагноза СПИД составляла 14,6 месяца до введения в практику зидовудина и 21 месяц после начала его применения. В том же году, основываясь на данных за 1990–1991 гг., была рассчитана стоимость лечения «стационарного» и «амбулаторного» пациента в двух больницах г. Афины (Греция) [11]. Средняя стоимость лечения одного пациента в год составила 8428 долл., включая следующие затраты: зидовудин — 1343 долл., амбулаторная помощь — 1122 долл., стационарная помощь — 5963 долл. Аналогичным образом была проведена оценка стоимости медицинской помощи при ВИЧ/СПИД в Каталонии (Испания) [12]. Авторы учитывали также длительность заболевания. Стоимость лечения одного пациента в год на ранней (латентной), промежуточной (стадии клинических проявлений) и стадии СПИД составила 648, 9707 и 24 915 долл. соответственно. Отмечен рост доли затрат на госпитальную помощь с 0,15 % на ранних стадиях ВИЧ-инфекции до 84 % на стадии СПИД. J. Kyriopoulos с соавторами провели сравнительную оценку (подобие мета-анализа) нескольких исследований, посвященных затратам здравоохранения на лечение СПИД за период с 1987 по 1993 гг. [13]. Средняя стоимость лечения одного пациента в год изменялась от 6350 долл. [14] до 38 482 долл. [15], в последней работе учитывалась стоимость зидовудина.

Таким образом, методологические подходы и результаты исследований значительно разнятся. Все это делает крайне затруднительным сравнение представленных данных между собой. Тем не менее до внедрения высокоэффективной АРТ (до середины 1990-х годов) приблизительные ПЗ на одного пациента с ВИЧ-инфекцией в среднем составляли 8–9 тыс. долл. в год, а при лечении на стадии СПИД они увеличивались в среднем до 25 тыс. долл.

Затраты после внедрения высокоэффективной АРТ

Высокоэффективная АРТ, основу которой составляет совместное использование ингибиторов вирусной протеазы или ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транс-

криптазы, была внедрена в медицинскую практику в большинстве развитых стран во второй половине 1990-х годов. Большинство исследований экономической эффективности новых схем терапии было проведено в США. Так, в 1997 г. D. Naburchak показал, что среднемесячная стоимость лечения одного пациента с ВИЧ-инфекцией оказалась намного больше по сравнению с данными ранее проведенных исследований [16]. Автор отметил, что при соблюдении новых клинических стандартов происходит увеличение стоимости одного месяца лечения — в среднем на 1033 долл. D. Holtgrave и S. Pinkerton выявили, что после внедрения в практику схем терапии, основанных на применении ингибиторов протеаз, стоимость одного месяца лечения пациента с ВИЧ-инфекцией возросла до 3274 или 4087 долл. [17]. Действительно, введение в практику ингибиторов протеаз существенным образом изменило структуру затрат. Доля затрат на ЛС существенно возросла, тогда как на госпитализацию — заметно сократилась. Например, F. Hellinger и соавт. следующим образом оценивают структуру затрат до введения высокоэффективной АРТ: 10 % — ЛС, 68 % — стационарная помощь [8]. R. Moore и R. Chaisson подсчитали, что стоимость ЛС составляет 21 %, а стоимость стационарной помощи — 56 % [18]. Результаты, полученные K. Gebo с соавторами, полностью согласуются с приведенными выше данными. Авторы оценили структуры затрат на лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией в штате Мэриленд (США) за период с января 1995 г. по декабрь 1997 г. [19] После стратификации данных относительно режима терапии было установлено, что доля затрат на стационарное лечение существенно снизилась в группе пациентов, получавших в составе АРТ ингибиторы протеаз, тогда как доля затрат на ЛС возросла.

F. Hellinger и J. A. Fleishman (в 2000 г.) провели анализ затрат на лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией в США, используя методы, основанные на исследовании затрат как со стороны пациента, так и со стороны страховых компаний и учреждений здравоохранения [20]. Основываясь на данных страховщиков начиная с 1996 г., авторы подсчитали, что стоимость годового лечения одного пациента с ВИЧ-инфекцией составила от 20–24,7 тыс. долл. Исследование F. Hellinger и W. E. Encinosa (в 2004 г.) стало первой работой, в которой проводилась оценка популяции застрахованных людей, больных ВИЧ-инфекцией [21]. Показано, что средняя стоимость лечения одного пациента мужского пола составляет 9073 долл., а женского — 3893 долл. В дальнейшем, A. Hutchinson с соавторами (в 2006 г.) на основании данных о заболеваемости выполнил анализ стоимости болезни и

оценил прямые и косвенные затраты в течение всей продолжительности жизни пациентов, инфицированных ВИЧ, учитывая случаи, впервые выявленные в 2002 г. [22]. Были проанализированы ПЗ системы здравоохранения, косвенные затраты, связанные с экономическими потерями от нетрудоспособности и смертности пациентов, учитывалась средняя продолжительность предстоящей жизни и стоимость АРТ. Авторы оценили затраты, необходимые для лечения всех случаев ВИЧ-инфекции, выявленных в 2002 г., на уровне 36,4 млрд долл., из которых 6,7 млрд долл. составляют затраты на медицинскую помощь, а 29,7 млрд долл. — потери экономики в связи с утратой трудоспособности больных ВИЧ-инфекцией.

H. Krentz с соавторами [23] проанализировал все затраты системы здравоохранения на лечение пациентов с ВИЧ в Канаде за период с апреля 1995 г. по апрель 2004 г., включая стоимость ЛС (препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и других необходимых медикаментов), амбулаторной помощи (в том числе оплату работы врачей и затраты на лабораторную диагностику), стационарного лечения и ухода. Согласно их подсчетам стоимость лечения одного пациента в месяц выросла с 481 долл. в 1995–1996 гг. до внедрения высокоэффективной АРТ до 739 долл. в 1997–1998 гг. В течение последующих трех лет (1998–2001 гг.) она существенно не изменялась. Было также показано, что стоимость ЛС составляла 30 % общих затрат на лечение одного пациента в месяц (145 долл. в 1995–1996 гг.) и возросла до 69 % общих затрат (516 долл. в 2000–2001 гг.).

E. Beck с соавторами [24] представил анализ экономической эффективности АРТ в Канаде, сравнив два временных периода: с 1991 по 1995 гг. (до внедрения высокоэффективной АРТ) и с 1997 по 2001 гг. (после ее внедрения). Отдельно учитывалась стоимость лечения пациентов на стадии СПИД. В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией без клинических проявлений СПИД стоимость лечения составила 4265 долл. до применения АРТ и возросла до 9445 долл. после ее введения в практику. При этом доля затрат на ЛС была 66 и 84 % соответственно. У пациентов на стадии СПИД до внедрения АРТ общие затраты на лечение составляли 9099 долл., а после ее внедрения возросли до 11 764 долл. Доля затрат на ЛС равнялась при этом 29 и 72 % соответственно.

В когортном исследовании, проведенном в 2004 г. в Италии, сравнивались аналогичные популяции пациентов в 1994 и 1998 гг., в каждой из групп насчитывалось по 251 человеку [25]. Смертность в исследуемых группах статистически достоверно различалась (33,9 % в 1994 г. до 3,9 % в

1998 г.). Стоимость лечения одного пациента в год в 1994 г. составила 15 515 долл., а в 1998 г. — 10 312 долл. Авторы пришли к выводу, что после введения в практику высокоэффективной АРТ структура затрат на лечение существенно изменилась: возросли затраты на амбулаторную помощь и ЛС.

S. Vozette и соавторы изучали затраты на лечение взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией с момента внедрения в практику АРТ [26]. Они провели опрос репрезентативной группы пациентов (2864 человека) первый раз в 1996 г. и повторно через 36 мес., оценив затраты на лечение одного больного с учетом данных, представленных самими пациентами. Согласно их расчетам средняя стоимость лечения одного пациента в месяц составляла 1792 долл. в начале 1996 г. К концу 1997 г. эта цифра снизилась до 1359 долл. для выживших пациентов. Таким образом, увеличение затрат на ЛС компенсируется их снижением на стационарное лечение. После введения поправок на конкретную дату интервью, стадию заболевания и смертность среднегодовая стоимость лечения одного пациента сократилась с 20 300 долл. в 1996 г. до 18 300 долл. в 1998 г.

Y. Yazdanpanah и соавторы подсчитали использованные ресурсы и стоимость лечения больных ВИЧ-инфекцией на различных стадиях заболевания во Франции на основании имеющихся баз данных за период с 1994 по 1998 г. [27]. В общую стоимость были включены затраты на койко-день на одного пациента, затраты на стационарное лечение одного пациента с учетом длительности госпитализации, выполненных лабораторных тестов, необходимых для лечения, а также стоимость всех медицинских манипуляций. Общая стоимость лечения амбулаторного пациента включала затраты на консультирование специалистов и работу медицинских сестер, стоимость проведенных лабораторных анализов и общее число необходимых процедур. При отсутствии клинических признаков СПИД средняя стоимость лечения одного пациента в месяц составила 797 долл. при высоком уровне CD4+ клеток и 1261 долл. при его низком уровне. В аналогичном исследовании в Бельгии на основании данных, полученных после обследования 150 пациентов, проанализирована стоимость АРТ, амбулаторной и стационарной помощи в 2005 г. [28]. Выяснилось, что среднегодовые затраты на лечение в большей мере зависят от числа CD4+ клеток: при их уровне >500/мкл затраты составляют 2900 долл., при 351 – 500/мкл — 3200 долл., при 210 – 350/мкл — 8650 долл., при 101 – 200/мкл — 16 600 долл., при 51 – 100/мкл — 31 300 долл. и при 0 – 50/мкл — 49 400 долл. Следовательно, раннее выявление ВИЧ-инфекции, равно как и каче-

ственное лечение, ограничивающее прогрессию заболевания, дает высокий экономический эффект.

J. Kiriopoulos и соавторы (в 2001 г.) выполнили исследование по оценке влияния высокоэффективной АРТ на стоимость лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, используя данные университетской клиники города Афин (Греция) [13]. Исследование проводилось на рандомизированной выборке из 60 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Оценка стоимости лечения включала длительность госпитализации, консультации специалистов, заработную плату врачей, затраты на лабораторные исследования, ЛС и другие затраты, необходимые для больных. Годовая стоимость лечения одного пациента составила 14 737 долл. в 1996 г. и 13 403 долл. в 1997 г. Проведенный анализ показал, что затраты по каждой из статей, кроме ЛС, уменьшались.

M. Stoll и соавторы изучили затраты системы здравоохранения в моноцентровом когортном исследовании ВИЧ-инфицированных пациентов после введения в клиническую практику высокоэффективной АРТ [29]. Согласно полученным данным стоимость лечения одного пациента снизилась с 31 812 долл. в 1997 г. до 21 926 долл. в 2001 г. Стоимость ЛС, применяемых в схемах АРТ, снизилась с 15 739 долл. на одного пациента в 1997 г. до 14 336 долл. в 2001 г. Заметно сократилась доля затрат на лечение сопутствующих заболеваний (–43,3 %) и стационарную помощь (–52,1 %). В то же время доля расходов на ЛС заметно возросла: с 49,5 % в 1997 г. до 65,4 % в 2001 г. H. Kimura и соавторы (в 2001 г.) провели исследование социально-экономических последствий ВИЧ/СПИД в Японии [30]. По оценкам авторов, стоимость лечения одного амбулаторного пациента в год от 17 858 до 21 431 долл. Стоимость стационарного лечения пациентов, больных СПИД, существенно зависит от уровня CD4+ клеток. Так, лечение одного пациента в год составляет в среднем 37 007 долл. при уровне CD4+ клеток 200 – 499/мкл, 76 197 долл. при 50 – 199/мкл и 170 155 долл. при уровне <50/мкл.

Таким образом, можно прийти к выводу, что с внедрением в клиническую практику высокоэффективной АРТ стоимость ЛС существенно выросла (с 30 до 50 %). Безусловно, увеличилась и общая стоимость лечения: при ВИЧ — на 55 %, а при СПИД — на 23 %. Но, одновременно с этим, произошло снижение других затрат — на стационарную помощь и лечение сопутствующих заболеваний. При сравнении стоимости годового лечения одного пациента со СПИД в разных странах выявлены существенные различия — от 15 до 50 тыс. долл. Структуры затрат в странах также различаются.

Несмотря на то что в зарубежной литературе встречается достаточно много исследований, по-

священных проблеме ВИЧ/СПИД, только немногие из них посвящены оценке финансовых затрат. Более того, в подобного рода работах существует «временная задержка», так как авторы анализируют данные трех или более десятилетней давности (ретроспективные исследования). Зачастую сложно сравнивать результаты проведенных исследований: так, например, не всегда понятно, какие пациенты включаются — стационарные или амбулаторные. В исследованиях используются различные методологические подходы, Получаемые в разных странах показатели зависят от величины валового внутреннего продукта страны и ее экономики в целом. При этом все исследования изучают расчеты прямых или косвенных затрат без учета эффективности лечения, что не позволяет отнести проведенные работы к истинному клинико-экономическому анализу. Тем не менее необходимо отметить, что структура затрат существенным образом изменилась после внедрения в практику высокоэффективной АРТ (с середины 1990-х годов). Использование комбинаций ЛС из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы привело к заметному снижению затрат на стационарное лечение. Не совсем ясно, как с экономических позиций АРТ повлияла на лечение сопутствующих заболеваний. Остается также не решенной проблема, связанная с переносимостью АРТ, при которой у пациентов возникает целый ряд нежелательных побочных явлений (в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы и др.). Исследования, которые учитывали бы экономические затраты на диагностику и лечение (профилактику) таких явлений, вероятно, не проводились. Вместе с тем при АРТ повысилась доля затрат на ЛС. В целом общая стоимость лечения ВИЧ/СПИД возросла, что привело к увеличению общих затрат здравоохранения — при лечении ВИЧ-инфекции на 55 %, а на стадии СПИД — на 23 %. Затраты на лечение ВИЧ-инфицированного пациента напрямую зависят от количества CD4+ клеток: их снижение коррелирует с увеличением риска развития оппортунистических заболеваний. Можно считать, что раннее выявление ВИЧ-инфекции, равно как и качественное лечение, уменьшающее прогрессию заболевания, является экономически высокоэффективным.

Рекомендации

В настоящее время при принятии решений в здравоохранении необходимо учитывать не только качество, эффективность и безопасность ЛС или применяемых технологий, но и их экономическую целесообразность. При этом, если сведения по эф-

фективности и безопасности в зарубежных странах могут соответствовать показателям любой страны, то зарубежные экономические данные невозможно перенести на российскую действительность из-за существенного различия в ценах на лекарства, оплату труда медперсонала и пр. Реально можно лишь оценить основные тенденции и структурные особенности затрат. В связи с этим необходимо проводить национальные клинико-экономические исследования и соотносить затраты с эффективностью АРТ.

Литература

1. Доклад о глобальной эпидемии СПИД 2008. http://www.unaids.org/ru/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp
2. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе, Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ. <http://www.euro.who.int/document/e90840R.pdf>.
3. Fleßa S., Marschall P. Socio-Economic Impact of Antiviral Intervention. In: F. Hofmann, Ed. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 189. München, 2009.
4. Scitovsky A. A., Cline M., Lee P. R. Medical care costs of patients with AIDS in San Francisco. JAMA 1986;256:3103–3106.
5. Scitovsky A. A., Rice D. P. Estimates of the direct and indirect costs of acquired immunodeficiency syndrome in the United States, 1985, 1986, and 1991. Public Health Rep 1987;102:5–17.
6. Hellinger F. J. National forecasts of the medical care costs of AIDS: 1988–1992. Inquiry 1988;25:469–484.
7. Hellinger F. J. Forecasting the medical care costs of the HIV epidemic: 1991–1994. Inquiry 1991;28:213–215.
8. Hellinger F. J. The lifetime cost of treating a person with HIV. JAMA 1993;270:474–478.
9. Solomon D. J., Hogan A. J. HIV infection treatment costs under Medicaid in Michigan. Public Health Reports 1992;197:461–468.
10. Beck E. The cost of hospital care for HIV-infected patients: the impact of changing survival patterns and use of services in the London of the 1980s. In: FitzSimons D., Hardy V., Tolley K., Eds. The economic and social impact of AIDS in Europe. London: Continuum Int. Publ. Groups Ltd., 1995;90–98.
11. Papaevangelou G., Kornarou H., Roumeliotou A., et al. An approach to the direct and indirect cost of AIDS in Greece. In: FitzSimons D., Hardy V., Tolley K., Eds. The economic and social impact of AIDS in Europe. London: Cassell, 1995;63–73.
12. Rovura J., Leidl R. Projecting individual healthcare costs of HIV/AIDS patients in Catalonia. In: FitzSimons D., Hardy V., Tolley K., Eds. The economic and social impact of AIDS in Europe. London: Cassell, 1995;82–89.
13. Kyriopoulos J. E., Geitona M. A., Pappazos V. A., et al. The impact of new antiretroviral schemes on the cost for AIDS treatment in Greece. J Med Syst 2001;25:73–80.
14. Diomidous M., Sissouras A. Planning for AIDS or HIV related services in Greece: first steps towards operational schemes. In: Schwefel D., Leidl R., Eovira J., Eds. Economic aspects of AIDS and HIV infection. Berlin, Heidelberg: Springer, 1990;251–261.
15. Hatzakis A., Trichopoulos D. Methodological and practical issues in estimating the direct cost of AIDS/HIV: Greece. In: Drummond M. F., Davies L. M., Eds. AIDS: the challenge for economic analysis. Birmingham: Univ. of Birmingham, 1990;76–80.
16. Haburchak D. R. The economics of AIDS in America. AIDS Read 1997;7:155–160.
17. Holtgrave D. R., Pinkerton S. D. Updates of Cost-of-Illness and quality of life estimates for use in economic evaluations of HIV prevention programs. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997;16:54–62.

18. Moore R. D., Chaisson R. E. Costs to Medicaid of advancing immunosuppression in an urban HIV-infected patient population in Maryland. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1997;16:223–231.
19. Gebo K. A., Chaisson R. E., Folkemer J. G., et al. Cost of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:963–969.
20. Hellinger F. J., Fleishman J. A. Estimating the national cost of treating people with HIV disease: patient, payer, and provider data. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:182–188.
21. Hellinger F. J., Encinosa W. E. Antiretroviral therapy and health care utilization: a study of privately insured men and women with HIV disease. *Health Serv Res* 2004;19;39:949–967.
22. Hutchinson A. B., Franham P. G., Dean H. D., et al. The economic burden of HIV in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy: evidence of continuing racial and ethnic differences. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:451–457.
23. Krentz H. B., Auld M. C., Gill M. J., et al. The changing direct costs of medical care for patients with HIV/AIDS, 1995–2001. *Can Med Assoc J* 2003;169:106–110.
24. Beck E. J., Mandalia S., Gaudreault M., et al. The cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy, Canada 1991–2001. *Aids* 2004;18(18):2411–2418.
25. Tramarin A., Postma M. J., Gerzeli S., et al. The clinical and economic efficacy of HAART: a shift from inpatient medical to outpatient pharmaceutical care for HIV/AIDS patients in Northeast Italy. *AIDS Care* 2004;16:213–218.
26. Bozette S., Joyce G., McCaffrey D. F., et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001;344:817–823.
27. Yazdanpanah Y., Goldie S. J., Losina E., et al. Lifetime cost of HIV care in France during the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002;7:257–266.
28. Caekelbergh K. et al. Cost of care for HIV/AIDS in Belgium according to disease stage. Poster presented at the 11th European AIDS Conference/EACS, 24–27 October 2007. Code P19.5/01.
29. Stoll M., Claes C., Schulte E., et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. *Eur J Med Res* 2002;7:463–471.
30. Kimura H. Cost of HIV treatment in highly active antiretroviral therapy in Japan. *Nippon Rinsho* 2002;60(4):813–816.

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич

руководитель лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д-р мед. наук, профессор

Курылев Алексей Александрович

врач-эксперт лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Богун Станислав Вячеславович

аспирант лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес для переписки:

199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д. 8А.
Телефоны: +7 (812) 326–0326 доб. 5242
E-mail: alex.kolbin@mail.ru, alexey-kurilev@yandex.ru, BSV@kz.zdrav.spb.ru

Мусатов Владимир Борисович

заместитель главного врача Городской инфекционной больницы им. С. П. Боткина, канд. мед. наук

Яковлев Алексей Авенирович

главный врач Городской инфекционной больницы им. С. П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и общей гигиены медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

191167, Санкт-Петербург, Миргородская ул., д. 3.
Телефон: +7 (812) 717–5075
E-mail: mvbhosp30@mail.rcom.ru, iakovlevHome1956@yahoo.com

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION

Clinical and Economic Analysis

International pharmaco-economic data on HIV-infection and AIDS

A. S. Kolbin, A. A. Kurylev, S. V. Bogun, V. B. Musatov, A. A. Yakovlev

Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome has become one of the most important problems in medicine today. Authors had analyzed the data of international health economic studies concerning HIV-infection and AIDS. International databases PubMed and Cochrane Reviews had been used in the information search process. Considered and analyzed are i) direct and indirect treatment expenses before and after practical application of highly active antiretroviral therapy (HAART), ii) change in treatment expenses attributed to increased longevity of immunocompromised pts., iii) total cost-of-illness. Total per-patient cost-of-illness before HAART introduction was about \$8000–9000 per year, whereas at the stage of AIDS — \$25,000 per year. HAART introduction into clinical practice increased the total cost-of-illness to \$50,000, the share of drug costs being 30 – 50 %. The treatment cost per patient at different stage of the disease directly correlates with the number of CD4+ cells. Early detection of HIV infection as well as high-quality treatment that reduces the incidence of disease progression, is cost-effective measure. Recommended is to hold clinical and economic studies in Russia and to relate costs to the effectiveness of antiretroviral therapy.

Keywords: HIV-infection; AIDS; clinical-economic analysis; direct costs; cost-effectiveness.

Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России

И. С. Базин¹, В. В. Омеляновский², М. В. Авксентьева²,
И. С. Крысанов², О. И. Ивахненко²

¹ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН (РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН), Москва, Россия

² НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ (НИИ КЭЭФ РГМУ), Москва, Россия

Изучено социально-экономическое бремя для общества гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в России. По расчетным данным, абсолютное число больных ГЦК в РФ в 2008 г. составляло 8658 человек, из которых 22,61 % — лица трудоспособного возраста. Предполагаемое экономическое бремя, обусловленное ГЦК в РФ, составляет 2644,02 млн руб. в год. Оно включает прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи больным ГЦК, равные 2519,80 млн руб., и косвенные затраты в размере 124,22 млн руб.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатоцеллюлярная карцинома; эпидемиология гепатоцеллюлярной карциномы; социально-экономическое бремя; анализ стоимости болезни; прямые и косвенные затраты.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой наиболее распространенный вариант злокачественных опухолей печени и при отсутствии своевременного лечения характеризуется быстро прогрессирующим течением с неблагоприятным жизненным прогнозом. Высокая вероятность развития ГЦК имеется у пациентов с циррозом печени, хроническими инфекциями, вызванными вирусами гепатита В и С, наследственными заболеваниями печени, длительным контактом с афлатоксинами. В связи с тем, что на ранних стадиях ГЦК протекает бессимптомно, только у небольшого числа больных заболевание диагностируется, когда еще можно применять радикальное хирургическое лечение (резекция, трансплантация печени, методы локальной деструкции). Возможности химиотерапии первичного рака печени ограничены, она существенно не влияет на исход и качество жизни пациентов. Стандартом в большинстве стран считается монотерапия доксорубицином, используются также эпирубицин, митоксантрон, цисплатин, вепезид, 5-фторурацил, при этом непосредственная эффективность не превышает 20 % с медианой выживаемости в 3 – 4 месяца. Это зачастую побуждает врачей к использованию препаратов вне зарегистрированных показаний (off-label) в надежде на получение хотя бы минимального эффекта. Анализ ассортимента препаратов, выписанных больным

первичным раком печени в 2006 г. в рамках программы дополнительного лекарственного обеспечения, показал, что на 2110 участников программы с таким диагнозом было затрачено 7,23 млн руб., при этом большую долю составляли лекарства, в том числе дорогостоящие, эффективность которых для лечения рака печени не доказана [1]. Новый препарат целевой (таргетной) терапии сорафениб увеличивает время до прогрессирования болезни и общую выживаемость больных с ГЦК [2], однако в настоящее время его доступность для пациентов в реальной клинической практике очень ограничена. К данному моменту сорафениб является первым и пока единственным препаратом, зарегистрированным для лечения ГЦК более чем в 60 странах, в том числе и в России.

Необходимость клинико-экономического обоснования новых стандартов лечения первичного рака печени обусловила проведение оценки социально-экономического бремени ГЦК в РФ, что и явилось **целью** данного исследования. В исследовании решались следующие **задачи**:

- 1) изучение эпидемиологии ГЦК в РФ;
- 2) анализ оказания медицинской помощи больным ГЦК в РФ в соответствии с существующими стандартами и реальной практикой;
- 3) расчет прямых и косвенных затрат, обусловленных ГЦК в РФ.

Материалы и методы

Исследование проводилось с использованием метода анализа «стоимость болезни», включающего идентификацию и оценку прямых затрат на оказание медицинской помощи и косвенных затрат, обусловленных потерями валового внутреннего продукта (ВВП) и выплатами пособий по нетрудоспособности.

В процессе исследования был выполнен обзор литературы как по эпидемиологии рака печени, так и по ведению больных с данной патологией; анализ отчетных форм государственного статистического наблюдения; анализ нормативных документов, регулирующих оказание медицинской помощи больным с ГЦК в РФ; экспертная оценка объемов медицинской помощи больным с ГЦК; анализ «стоимости болезни». Все расчеты проводились на основе данных 2008 г. Эпидемиология заболевания изучалась по результатам государственного статистического наблюдения (данные Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Минздравсоцразвития России, Федеральной Службы государственной статистики (ФСГС) России), опубликованных научных исследований, данных регистра РОНЦ им. Н. Н. Блохина и популяционно-ракового регистра по Краснодарскому краю [3]. Для оценки экономического бремени использовались показатели первичной заболеваемости и распространенности ГЦК, распределения больных по возрастным группам.

Поскольку многие объективные данные, необходимые для расчета затрат, отсутствуют, — в исследовании использовался ряд допущений, описанных далее.

В России регистрируются заболеваемость и смертность от рака печени и внутривенных желчных протоков в целом без выделения отдельных форм заболевания, поэтому число впервые выявленных больных ГЦК было получено расчетным методом. С учетом показателей первичной заболеваемости раком печени и внутривенных желчных протоков [4], а также литературных данных о доле ГЦК в структуре заболеваемости раком печени [5, 6, 7] рассчитаны показатели первичной заболеваемости ГЦК в период с 1998 по 2008 г. на 100 тыс. населения. Предполагаемое абсолютное число впервые выявленных больных ГЦК рассчитывалось на основе данных ФСГС РФ о численности населения в соответствующем году. Количество больных ГЦК, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях онкологического профиля в 2008 г. (этот показатель можно условно считать распространенностью), было определено путем экстраполяции данных регио-

нального регистра по Краснодарскому краю на всю территорию РФ (для расчетов использовались данные о выживаемости больных за 7-летний период). Таким образом, при расчетах было сделано допущение об отсутствии региональных различий в выживаемости больных и распространенности заболевания в стране. Анализ данных регистра РОНЦ им. Н. Н. Блохина на момент проведения исследования позволил проанализировать структуру больных ГЦК с учетом пола, возраста, группы инвалидности, сопутствующих заболеваний, стадии заболевания.

Медицинская помощь больным со злокачественными новообразованиями в РФ оказывается в рамках плановой первичной медико-санитарной и специализированной помощи, в том числе по программе высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП). В организации онкологической помощи больным сочетаются лечебные методы (хирургический, радиотерапевтический и лекарственный) и паллиативные мероприятия [7 – 15].

Оценка типичной практики ведения больных с ГЦК основывалась на результатах экспертного опроса ведущих специалистов. В анкетировании принимали участие 12 экспертов из ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, ГУ РНЦХ им. Б. В. Петровского и региональных лечебных учреждений онкологического профиля (Алтайский онкологический диспансер, ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА РФ», клиника Ростовского государственного медицинского университета). С учетом экспертного мнения были выявлены критерии постановки диагноза, объем диагностического обследования для подтверждения диагноза, распределение больных по видам оказываемой помощи, объем и виды медицинской помощи в зависимости от стадии заболевания.

В результате при оценке прямых затрат на оказание медицинской помощи больным с ГЦК учитывались дезагрегированные затраты на следующие статьи расхода:

- 1) обследование для подтверждения диагноза и подготовки пациента к направлению в медицинские учреждения;
- 2) оказание специализированной медицинской помощи, в том числе ВМП в зависимости от стадии заболевания;
- 3) оказание медицинской помощи при диспансерном наблюдении в зависимости от стадии заболевания.

Затраты на первичное обследование, диспансерное наблюдение в амбулаторных условиях и госпитализацию больных в терминальной стадии в специализированный стационар для получения паллиативной помощи рассчитывались на основании

тарифов системы ОМС г. Москвы на 2008 г. Затраты на оказание ВМП (госпитализация пациентов для хирургического лечения и получение химиотерапии) рассчитывались с учетом норматива финансовых затрат на оказание ВМП, утвержденного Порядком формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2008 г. высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета (приказ Минздравсоцразвития России № 458н от 27 августа 2008 г.). В соответствии с данным нормативным актом оказание медицинской помощи по программе ВМП осуществляется по профилю «онкология» (код 9 с учетом кодов вида помощи 9.1, 9.3, 9.5, 9.8), норматив финансовых затрат для данного профиля составляет 109,8 тыс. руб. на одного пролеченного больного.

Для расчета затрат системы здравоохранения на лекарственное обеспечение больных ГЦК был проведен анализ потребления лекарств в рамках региональной льготы в трех регионах РФ: Московской области, Санкт-Петербурге и Нижнем Новгороде³. При расчете затрат учитывалось число больных ГЦК по МКБ-10 в регионе, количество упаковок отпущенных лекарственных препаратов и стоимость каждой упаковки. Были вычислены затраты на лекарственное обеспечение одного больного химиотерапевтическими препаратами и паллиативной терапией. Данные о потреблении лекарств больными ГЦК в трех регионах экстраполировались на всю РФ. В расчетах было принято допущение о 100 % обеспеченности больных лекарственными средствами, кроме препаратов таргетной терапии, так как в настоящее время на амбулаторном этапе они доступны для больных только при наличии в регионе целевых онкологических программ, что пока не является типичным.

Точные данные о длительности временной утраты трудоспособности (ВУТ) больных ГЦК не известны. В связи с этим затраты на выплаты пособия по ВУТ учитывались для больных трудоспособного возраста на период их пребывания в стационаре. При этом допускали, что после завершения стационарного лечения больные либо выходят на работу, либо оформляют инвалидность. Пособие по ВУТ вследствие заболевания или травмы выплачивается застрахованному лицу за весь период временной нетрудоспособности до дня восстановления трудоспособности или установления инвалидности с ограничением способности к

³ Обеспечение региональных льготников лекарственными средствами за счет средств областного бюджета осуществляется в соответствии с постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 года № 890, региональными законодательными актами об обеспечении лекарственными средствами.

трудовой деятельности⁴, при этом размер выплат зависит от страхового стажа. Выплаты по больничному листу рассчитываются из среднедневного заработка, длительности лечения и страхового стажа застрахованного лица. На основании данных экспертного опроса была рассчитана средняя длительность госпитализации в зависимости от стадии заболевания. В расчетах допускали, что для больных ГЦК стаж составляет восемь и более лет, и пособие выплачивается в размере 100 % заработной платы.

Для оценки потерь ВВП в связи с утратой трудоспособности были использованы данные ФСГС о размере ВВП в 2008 г. и численности экономически активного населения. На их основе был рассчитан размер ВВП на душу населения на одного работающего в день. Недопроизводство ВВП рассчитывалось с учетом сведений о средней длительности лечения в год и числа больных ГЦК в трудоспособном возрасте⁵. В исследовании учитывались также потери, связанные с недопроизводством ВВП, обусловленные стойкой утратой трудоспособности. На основании экспертного мнения было принято допущение, что 50 % больных ГЦК в промежуточной стадии и 100 % больных в терминальной стадии являются инвалидами по причине основного заболевания.

Результаты

В 2008 г. в России было зарегистрировано 6473 больных раком печени и внутриспеченочными желчными протоками [4]. С учетом доли ГЦК в структуре злокачественных новообразований печени, равной 85 %, предполагаемое абсолютное число впервые зарегистрированных больных ГЦК составило 5502 человека, в том числе 3109 мужчин и 2393 женщин. Предполагаемый «грубый» и «стандартизованный» показатель заболеваемости ГЦК был равен 3,88 и 2,41 на 100 тыс. населения для мужчин и женщин соответственно. Расчетное число пациентов с ГЦК, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях онкологического профиля, составило 8658. На долю больных ГЦК в возрасте от 15 до 29 лет приходится

⁴ Федеральный закон «Об обеспечении пособиями по временной нетрудоспособности, по беременности и родам граждан, подлежащих обязательному социальному страхованию» от 29.12.2006 № 255-ФЗ.

⁵ В расчетах косвенных затрат использовалась методика фрикционных затрат, которая предполагает, что истинное недополучение вклада в ВВП происходит только в течение небольшого, так называемого фрикционного периода, по истечении которого больной работник будет заменен иным лицом (методика описана в монографии «Клинико-экономический анализ». Под ред. П. А. Воробьева. М., 2008). Поправка на метод фрикционных затрат была принята в размере 10 %, т.е. истинные потери ВВП составляют 1/10 расчета по методу человеческого капитала.

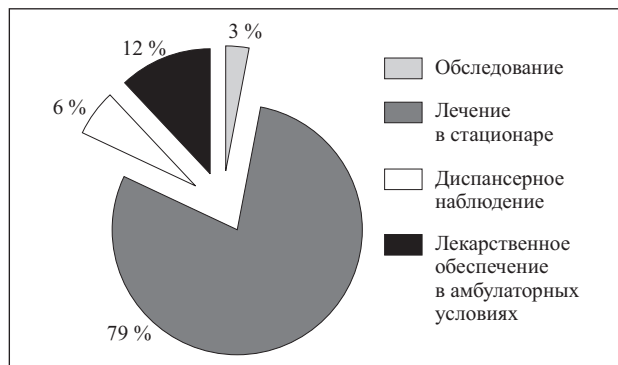


Рис. 1 | Структура прямых затрат на оказание медицинской помощи больным ГЦК

0,84 %, от 30 до 59 лет — 32,39 %, от 59 лет и старше — 66,78 %. При этом 24,85 % впервые выявленных больных находятся в трудоспособном возрасте. Соотношение числа умерших к вновь регистрируемым больным составляет 0,92, смертность от ГЦК в 2008 г. составляла 5,7 на 100 тыс. населения [4, 7, 16].

В структуре злокачественных новообразований заболеваемость первичным раком печени в России занимает 3 – 5 %. Однако в связи с ростом в последние годы в РФ количества больных, страдающих хроническими гепатитами С и В и циррозами печени, можно предположить, что в будущем заболеваемость раком печени будет расти [17, 18]. По данным регистра РОНЦ им. Н. Н. Блохина, у 21,9 % больных ГЦК сформировалась на фоне хронических гепатитов, в том числе в 25,3 % случаев на фоне гепатита В, в 26,1 % — на фоне гепатита С.

По мнению экспертов, больные ГЦК, которым оказывается медицинская помощь в течение года, распределяются по стадиям опухолевого процесса следующим образом: 9 % с локальной стадией, 61 % — с промежуточной, 30 % находятся в терминальной стадии заболевания. Оказание медицинской помощи больным ГЦК с локальной и промежуточной стадией, по экспертным оценкам, осуществляется в рамках ВМП в 100 % случаев, у пациентов в терминальной стадии заболевания высокотехнологичные методы лечения применяются в 50 % случаев. Единственным методом радикального лечения злокачественных новообразований печени остается оперативное вмешательство (резекция печени). С этой целью госпитализация больных ГЦК в локальной и промежуточной стадии осуществляется в среднем в 14,5 % случаев. При невозможности произвести резекцию печени больные с ГЦК госпитализируются для проведения локальных методов воздействия на опухоль (28,5 %) и/или химиотерапевтического лечения, включая внутриартериальную химиотерапию

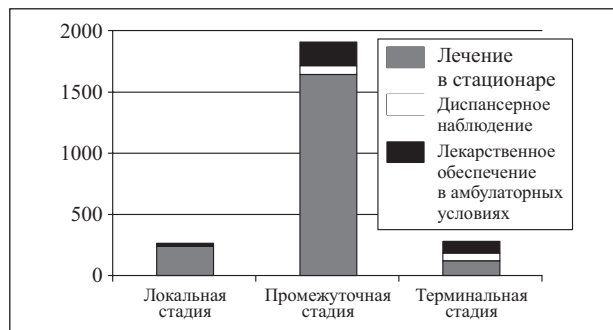


Рис. 2 | Прямые затраты на лечение больных ГЦК с различными стадиями опухолевого процесса в РФ в 2008 г., млн руб.

(30 %). В терминальной стадии заболевания в 90 % случаев проводится симптоматическое лечение.

По данным экспертного опроса, резекция печени требует однократной госпитализации (одна квота на оказание ВМП), однако для проведения химиотерапии данной категории больных приходится оформлять в среднем девять квот на одного больного в год. По окончании высокотехнологичного лечения пациент должен находиться под наблюдением онколога с обязательным регулярным определением онкомаркеров. Во время каждого контрольного осмотра больным проводится ультразвуковое исследование печени, тест на α -фетопротейн (АФП), гематологические и биохимические исследования крови, компьютерная томография по показаниям. Число посещений специалиста больными ГЦК зависит от стадии заболевания и, по мнению экспертов, составляет четыре посещения в год для пациентов в локальной стадии и семь — для пациентов в промежуточной стадии. Больные ГЦК в терминальной стадии посещают специалиста ежемесячно.

Рассчитанные на основании экспертных оценок затраты на обследование больного для подтверждения диагноза и подготовки пациентов к лечению в 2008 г. составили 64,53 млн руб. Затраты на лечение больных ГЦК в зависимости от стадии заболевания были следующими:

1) для больных ГЦК с локальной стадией — 242,01 млн руб., в том числе 237,85 млн руб. (98,28 %) на оказание стационарной помощи и 4,16 млн руб. (1,72 %) на диспансерное наблюдение;

2) для больных ГЦК с промежуточной стадией — 1718,05 млн руб., в том числе 1641,10 млн руб. (95,52 %) на оказание стационарной помощи и 76,95 млн руб. (4,48 %) на диспансерное наблюдение;

3) для больных ГЦК с терминальной стадией — 184,34 млн руб., в том числе 119,47 млн руб. (64,80 %)

Косвенные затраты, обусловленные ГЦК в 2008 г. в РФ

Составляющие косвенных затрат	Затраты, млн руб.
Выплаты по временной утрате трудоспособности	35,75
Недопроизводство ВВП в связи со стойкой утратой нетрудоспособности	76,55
Недопроизводство ВВП в связи с временной утратой трудоспособности	11,92
Всего	124,22

на оказание стационарной помощи и 64,88 млн руб. (35,19 %) на диспансерное наблюдение.

Предполагаемые затраты на лекарственное обеспечение больных ГЦК в амбулаторных условиях в 2008 г. составили 310,88 млн руб., в том числе 27,98 млн руб. (9,0 %) на больных с локальной стадией ГЦК; 189,63 млн руб. (61,0 %) — с промежуточной стадией; 93,26 млн руб. (30,0 %) — с терминальной стадией.

Суммарные затраты на лечение больных ГЦК составили 2519,80 млн руб., из них наибольшая доля была связана со стационарным лечением (рис. 1).

Дезагрегированная структура прямых затрат на лечение больных с различными стадиями опухолевого процесса представлена на рис. 2. Наибольшая доля расходов уходит на стационарное лечение больных с промежуточной стадией заболевания.

Предполагаемые косвенные затраты, обусловленные ГЦК, в 2008 г. составили 124,22 млн руб. (см. таблицу). Из-за отсутствия сведений о выходе на инвалидность больных ГЦК до достижения пенсионного возраста оценка объема выплат пособий по стойкой утрате нетрудоспособности при проведении настоящего исследования не проводилась.

В итоге общее расчетное экономическое бремя ГЦК в РФ в 2008 г. составляло 2644,02 млн руб., из них прямые медицинские затраты составили 2519,80 млн руб. (95,3 %), а косвенные затраты — 124,22 млн руб. (4,7 %). Следует отметить, что в целом на здравоохранение по Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в 2008 г. было потрачено 1 185,1 млрд руб. [19]. Таким образом, ГЦК, несмотря на небольшое число больных, требует довольно существенных финансовых затрат: около 0,2 % всех средств, выделяемых на здравоохранение, главным образом, за счет необходимости оказания высокотехнологичной помощи.

ЛИТЕРАТУРА

- Базин И. С., Омеляновский В. В., Свешникова Н. Д., Ивахненко О. И. Гепатоцеллюлярный рак — современное состояние проблемы в России. Ремедиум 2010; № 3:26–28.
- Zhang T., Ding X., Wei D., Cheng P., Su X., Liu H., Wang D., Gao H. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs* 2010; Mar;21(3):326–332.
- Популяционный раковый регистр по Краснодарскому краю [электронный ресурс]. Онкологическая служба в РФ. Медицинская статистика. URL: <http://www.oncology.ru/service/organization/krasnodar/> (дата обращения 22.04.2010).
- Бюллетень Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии «Злокачественные новообразования в России в 2008 году». Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2009.
- Базин И. С. Гепатоцеллюлярный рак — современное состояние проблемы. *Практич. онкол.: ежекв. темат. ж.* 2008;9(4):216–228.
- Ивашкин В. Т., Морозова М. А., Маевская М. В., Соколова И. А., Герман Е. Н., Бундина М. В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. *Рос. ж. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2009; 19(1):4–15.
- Ярошенко Е. Б., Бурневич Э. З., Мойсюк Е. Г. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. *Практич. онкол.: ежекв. темат. ж.* 2008;9(4):189–193.
- Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Гепатоцеллюлярная карцинома: глобальная перспектива [электронный ресурс]. World Gastroenterology Organization, 2009. URL: http://inf-diseases.ru/2010/1200/1207_ru.pdf (дата обращения 22.04.2010).
- Bruix J., Sherman M. AASLD Practice Guidelines. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208–1228.
- Патютко Ю. И., Сагайдак И. В., Котельников А. Г., Подлужный А. В., Бадалян А. В. Диагностика и хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. URL: <http://www.rosoncweb.ru/library/2000/003.htm> (дата обращения 22.04.2010).
- Патютко Ю. И., Сагайдак И. В., Чучуев Е. С., Грахманов А. Д., Иванов А. А. Хирургическое лечение первичного рака печени. *Практич. онкол.: ежекв. темат. ж.* 2008;9(4):197–208.
- Резолюция XV Междунар. конгр. хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» [электронный ресурс]. Матер. Междунар. конгр. хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» 17–19 сентября 2008 г. Казань, Россия. URL: <http://hepatoassociation.ru/?p=214>.
- Вишневский В. А., Кубышкин В. А., Чжао А. В., Икрамов Р. З., Операция на печени: Руководство для хирургов. М., 2003:27–29.
- Бредер В. В. Лекарственное лечение первичного рака печени [электронный ресурс]. Матер. VII Рос. онкол. конф. М., 2003. URL: <http://www.rosoncweb.ru/congress/ru/07/54.htm>.
- Комов Д. В., Рошин Е. В., Гуртовая И. Б. Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени. М.: Триада-Х, 2002.
- Гарин А. М. Четыре формы рака с наименьшей пятилетней выживаемостью [электронный ресурс]. Матер. XII Онкол. конгр. Москва, 18–20 ноября 2008 г. URL: <http://www.oncology.ru/events/2008/11/18/thesis.pdf>
- Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году» [электронный ресурс]. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственные доклады. URL: <http://www.rospotrebnadzor.ru/files/documents/doclad/6926.pdf>.
- El-Serag H. B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatal Res* 2007;37(Suppl 2):S88–S94.
- Доклад о ходе реализации Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в 2008 г. [электронный ресурс]. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/spa/29>.

Сведения об авторах:

Базин Игорь Сергеевич

старший научный сотрудник отделения химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, д-р мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ КЭЭФ РГМУ, д-р мед. наук, профессор

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора НИИ КЭЭФ РГМУ, д-р мед. наук

Крысанов Иван Сергеевич

заведующий лабораторией клинико-экономического анализа НИИ КЭЭФ РГМУ, канд. фарм. наук

Ивахненко Оксана Игоревна

старший научный сотрудник НИЛ моделирования и автоматизации лекарственного обеспечения НИИ КЭЭФ РГМУ

Адрес для переписки:

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14.

Телефон: +7 (499) 245-3807.

E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION

Clinical and Economic Analysis

Analysis of Socio-Economic Burden of Hepatocellular Carcinoma in Russia

I. S. Bazin, V. V. Omelyanovsky, M. V. Avxentyeva, I. S. Krysanov, O. I. Ivakhnenko

We studied the socioeconomic burden of hepatocellular carcinoma (HCC) in Russia from the standpoint of society. According to calculated data, the absolute number of patients with HCC in Russia in 2008 amounted 8658, 22.61 % being of working age. The estimated annual economic burden associated with HCC in the Russian Federation is 2644.02 million rubles: direct and indirect costs of HCC equal 2519.80 and 124.22 million rubles, respectively.

Keywords: hepatocellular carcinoma; epidemiology of hepatocellular carcinoma; burden of disease; cost of illness analysis; direct and indirect costs.

Не пропустите!

Уважаемые читатели!

Редакция журнала рада сообщить, что с 2011 г. периодичность выхода журнала — 4 номера в год. Тематика первого номера — инновации в здравоохранении.

Создание и широкое распространение инноваций во всех сферах является важным направлением стратегического развития России, призванным обеспечить конкурентоспособность нашей экономики на мировом рынке. Что считать инновацией в здравоохранении? Как оценить инновационность лекарственных средств? Как стимулируют создание и внедрение инновационных технологий в медицине в разных странах мира? Какие отечественные разработки можно на самом деле считать инновационными? Мнение экспертов по этим вопросам вы сможете узнать, прочитав первый номер журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор» 2011 г.

Редакция надеется, что и последующие выпуски будут интересны и полезны профессиональному сообществу, практикующим специалистам, руководителям всех уровней.

*Наш журнал открыт к сотрудничеству и диалогу
с авторами, заинтересованными лицами и организациями!*

Экспертиза лекарственного обеспечения в детской психоневрологической больнице

О. Л. Лапочкин

ГУ «Московская областная психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики», Москва, Россия

Рост расходов на лекарственное обеспечение в здравоохранении требует внедрения эффективных методов анализа лекарственной терапии. Проведен фармакоэкономический анализ (ABC, VEN анализ) лекарственной терапии детской психоневрологической больницы за годовой период. Результаты проведенного анализа позволили оптимизировать закупки лекарственных средств и адекватно изменить формулярный перечень больницы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психоневрологическая больница; фармакоэкономический анализ; ABC, VEN анализ; формулярный перечень.

Современные направления развития мировой системы здравоохранения характеризуются смещением приоритетов от суммарной экономии расходов и издержек на оказание медицинской помощи к поиску и разработке более эффективных и рентабельных подходов их использования [1, 2].

Одна из существенных статей расходов системы здравоохранения — лекарственное обеспечение. Нерациональное использование лекарственных средств представляет собой одну из самых серьезных проблем реформирования здравоохранения в России. Это в определенной степени связано с возрастанием роли медикаментозной составляющей в лечебно-диагностическом процессе; постоянное увеличение номенклатуры лекарственных средств на фармацевтическом рынке России, в том числе с сомнительной терапевтической эффективностью [2].

Результаты проведенных фармакоэкономических исследований, принятые для рассмотрения на уровне руководителей здравоохранения, позволяют объективизировать процесс принятия решений в лекарственном обеспечении, и обезопасить его от влияния заинтересованных сторон. Такие данные могли бы быть востребованы на этапах формирования рекомендуемых для закупки цен на лекарственные препараты, определения перечня препаратов для бесплатного или частично бесплатного отпуска, разработки рекомендаций по лечению заболеваний и самих формуляров лекарственных средств [3, 4].

В связи с этим представляется весьма актуальным внедрение методов фармакоэкономического анализа лекарственной терапии в раз-

личных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), в частности, в детском психоневрологическом стационаре.

Предметом настоящего исследования явилась лекарственная терапия, используемая в государственном учреждении здравоохранения «Московская областная психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики» (МОДПНБ) за годовой период.

Цель исследования — изучить структуру применяемых в МОДПНБ лекарственных средств и соответствие расходов на препараты психоневрологического профиля.

Задачи исследования:

- 1) изучить целесообразность расходования финансовых средств на лекарства в ЛПУ;
- 2) оценить соответствие финансовых затрат данным анализа структуры заболеваемости;
- 3) определить пути рационализации лекарственных закупок;
- 4) выявить, какие препараты в первую очередь следует исключить из формулярного списка или рассмотреть на предмет их включения в формуляр.

В качестве **метода исследования** был использован **ABC, VEN анализ** лекарственной терапии, которая применялась в течение года в детском психоневрологическом стационаре [5].

ABC анализом называется метод оценки рационального использования денежных средств по трем группам (классам) в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период. В приложении к сфере лекарственного потребления согласно выбранным критериям препараты систематизируются на три класса: А, В и С.

Класс А — 10 – 20 % наименований препаратов, на которые расходуется 70 – 80 % бюджета, выделяемого на лекарственные средства.

Класс В — 10 – 20 % наименований препаратов, на которые расходуется 15 – 20 % бюджета на лекарственные средства.

Класс С — 60 – 80 % наименований препаратов, на которые расходуется не более 5 – 10 % бюджета на лекарственные средства.

VEN анализ, проводимый параллельно с ABC анализом, позволяет определить приоритетные группы лекарственных препаратов в соответствии с делением на жизненно важные (Vital, V), необходимые (Essential, E) и второстепенные (Non-essential, N).

Жизненно важные (V) — лекарственные средства, необходимые для спасения жизни пациента (например, тромболитические средства), постоянно необходимые для поддержания жизни (инсулин, глюкокортикостероиды), а также лекарственные препараты, после прекращения приема которых развивается синдром отмены. Необходимые препараты (E) применяются для лечения пациентов с менее опасными для жизни заболеваниями, второстепенные (N) — для лечения неопасных заболеваний, с неустановленной эффективностью, а также применяемые для симптоматического лечения.

Существует несколько способов определения VEN-индекса для конкретного лекарственного препарата:

- наличие препарата в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденном постановлением Правительства РФ (от 29.03.2007 № 376);
- наличие препарата в формулярном перечне региона;
- наличие препарата в формулярном перечне ЛПУ;
- наличие препарата в принятых стандартах (протоколах ведения больных);
- экспертный способ определения (эксперт высказывается о важности, необходимости или ненужности данного лекарства при конкретной патологии).

Использование двух методов анализа (ABC и VEN) позволяет формулярным комиссиям ЛПУ получить необходимые данные для принятия решения об исключении определенных препаратов из формуляра больницы и дополнения его другими, а также информацию о недостаточном или чрезмерном использовании некоторых лекарственных средств.

Результаты проведенного ABC, VEN анализа лекарственной терапии в МОДПНБ

Психоневрологическая больница оказывает специализированную помощь при детском церебральном параличе (ДЦП), больным с последствиями перинатального поражения ЦНС, травм центральной и периферической нервной системы, нейроинфекций, а также при наследственных нервно-мышечных заболеваниях.

С 2007 г. в больнице действует формулярная комиссия, которая определяет политику лекарственного обеспечения стационара и утверждает формулярный перечень препаратов, применяемых в МОДПНБ. Кроме этого функцией формулярной комиссии ЛПУ является проведение фармакоэкономического анализа.

Фармакоэкономический ABC, VEN анализ в МОДПНБ проводился с использованием компьютерной программы «Фармкомпайл», которая предназначена для автоматизированного проведения ABC, VEN анализа лекарственного обеспечения на основе данных по затратам на лекарственные средства в конкретном объекте за определенный период [6].

В данную программу был импортирован файл с перечнем лекарственных препаратов, применявшихся в МОДПНБ в течение исследуемого времени (года), по универсальной форме в формате Excel.

Программа в автоматическом режиме определила международное непатентованное наименование (МНН) каждого лекарственного препарата и осуществляла анализ по заданным параметрам в соответствии с МНН.

Были заданы следующие параметры ABC анализа: группа А — 70 % затрат, группа В — 15 % затрат и группа С — 15 % финансовых средств.

В результате проведенного ABC анализа было определено, что 171 торговое наименование лекарственных средств было представлено 156 МНН (табл. 1).

Всего за исследуемый период на закупку этих препаратов был израсходован 2 120 301 рубль, при этом 71 % (группа А) финансовых средств было по-

Таблица 1 | Результаты ABC анализа лекарственной терапии в МОДПНБ за год

Итог	Общая стоимость, руб.	Доля от общего расхода, %	Число МНН
Общий	2 120 301	100	156
По группе А	1 503 035	71	10 (6,4 %)
По группе В	324 472	15	19 (12,2 %)
По группе С	292 793	14	127 (81,4 %)

Таблица 2 | Результаты VEN анализа по Перечню ЖНВЛС

Итог	Общая стоимость, руб.	Доля от общего расхода, %	Число МНН
Общий	2 120 301	100	156
По группе V	799 678	38	71
По группе N	1 320 673	62	85

трачено всего лишь на 10 наименований лекарственных средств (6,4 % всех наименований), 15 % денежных средств израсходовано на закупку 19 препаратов (группа В, 12,2 % всех наименований) и на остальные 127 лекарственных препаратов было истрчено 14 % денежных ресурсов (группа С, 81,4 % наименований).

Как показал проведенный анализ, всего лишь 10 препаратов (кортексин, актовегин, церебролизин, поливитамины, этилметилгидроксипиридина сукцинат, арбидол, карнитин, гопантенная кислота, цитохром С, препараты гинкго билобы) определяют более 70 % затрат больницы на медикаментозное обеспечение. При этом 9 из них — различные нейрометаболики.

Поэтому чтобы сократить общие расходы ЛПУ на лекарственные средства, достаточно уменьшить расходы на какие-либо из этих десяти препаратов. В связи с этим из формулярного перечня и из закупаемых лекарственных средств был исключен препарат цитохром С как средство с недоказанной эффективностью и высокой стоимостью.

Кроме этого при дальнейших закупках главное внимание обращалось на стоимость приобретаемых лекарственных средств из группы А, что тоже позволило сэкономить часть финансовых ресурсов.

В группу В вошло 19 препаратов: тиоктовая кислота, винпоцетин, холина альфосцерат, этанол, ипидакрин, афлубин, новопассит, амоксициллин/клавуланат калия, траумель С, аква морис, вальпроевая кислота, хлоропирамин, гексэтидин, N-никотиноил γ -аминомасляная кислота, толперизон, меглумина натрия сукцинат, γ -амино- β -фенилмасляной кислоты гидрохлорид, клемастин, смектит диоктаэдрический. Из них 7 являются нейрометаболиками, 3 — психотропными препаратами, 3 — антимикробными средствами, 2 — антигистаминными препаратами. На эти препараты было потрачено 15 % всех расходов больницы на медикаменты.

Анализ препаратов группы В позволил также сократить расходы за счет исключения из перечня закупаемых таких ЛС, как афлубин, аква морис, исходя из их затратности и низкой эффективности.

Далее был проведен VEN анализ применяемых лекарственных средств.

Анализ проводился в два этапа: вначале по Перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства РФ от 29.03.2007 № 376, а затем с учетом экспертной оценки членов формулярной комиссии ЛПУ.

В соответствии с Перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств препараты были отнесены к группе V или N (табл. 2).

Результаты этого анализа показали, что на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства было израсходовано 38 % денежных средств, тогда как расходы на второстепенные препараты составили 62 % финансовых ресурсов.

Данное соотношение не в пользу жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств отражает существующую практику широкого применения в лечении неврологических заболеваний препаратов, являющихся нейрометаболиками и не относящихся к витальным препаратам.

В связи с этим на втором этапе VEN анализа членами формулярной комиссии МОДПНБ была проведена экспертная оценка препаратов, исходя из их важности и необходимости применения в психоневрологическом стационаре. А затем после экспертного отнесения используемых лекарственных средств к группе V, E или N VEN анализ был проведен повторно. Результаты VEN анализа по экспертной оценке представлены в табл. 3.

VEN анализ с учетом экспертной оценки важности препаратов показал, что на жизненно важные и необходимые лекарственные средства было израсходовано 93 % денежных средств (129 наименований), тогда как расходы на второстепенные препараты составили всего 7 % (27 наименований) финансовых ресурсов.

Полученный результат свидетельствует, в целом, о правильности использования финансовых ресурсов на лекарственное обеспечение лечебного процесса в специализированном психоневрологическом стационаре.

Таблица 3 | Результаты VEN анализа по экспертной оценке

Итог	Общая стоимость, руб.	Доля от общего расхода, %	Число МНН
Общий	2 120 301	100	156
По группе V	1 848 040	87	88
По группе E	134 609	6	41
По группе N	137 643	7	27

Однако более детальный VEN анализ группы А и В, проведенный экспертами, позволил внести изменения в формулярный перечень учреждения и частично изменить закупочную политику лекарственных средств, а именно:

— исключить из формулярного списка, исходя из затратности и второстепенности: цитохром С, церебролизат, церебрум композитум, аква морис, афлубин;

— производить оптовые закупки лекарственных средств у тех поставщиков, которые предлагают наиболее низкие цены на препараты из группы А (10 наименований);

— уменьшить закупки арбидола (вошел в группу А), исходя из его затратности и несоответствия структуре основной заболеваемости стационара;

— частично заменить на менее дорогостоящие дженерики: глиатилин на церебро, но-шпа на дротаверин;

— частично заменить на более эффективные: ацикловир на зовиракс.

Данные изменения позволили сэкономить 12 % средств, которые были направлены на закупки более эффективных и необходимых лекарственных средств.

Проведенный ABC, VEN анализ наглядно показывает, что его использование в практике лечебного учреждения может стать хорошей основой для определения приоритетных направлений и оптимизации закупочной политики. Проведение клинико-экономических исследований в ЛПУ, и, в первую очередь, ABC, VEN анализа, является неотъемлемой частью внедрения системы управления качеством в здравоохранении и позволяет оптимизировать использование материальных ресурсов, внедрять современные технологии и мониторировать получаемые результаты для проведения последующей их корректировки.

Выводы

1. Проведенный ABC, VEN анализ лекарственной терапии, используемой в МОДПНБ, показал, что финансовые затраты на лекарственную терапию соответствуют структуре заболеваемости пациентов, находящихся на лечении в психоневрологическом стационаре. Более 70 % средств на медикаменты направляются на закупки препаратов группы нейрометаболических, являющихся основными лекарственными средствами, применяемыми в лечении неврологической патологии (ДЦП, перинатальные поражения ЦНС, нервно-мышечные заболевания, последствия нейротравм и нейроинфекций).

2. Результаты проведенного VEN анализа в соответствии с Перечнем ЖНВЛС показали, что на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства было израсходовано 38 % денежных средств, тогда как расходы на второстепенные препараты составили 62 % финансовых ресурсов.

3. При проведении VEN анализа с учетом экспертной оценки важности препаратов членами формулярной комиссии МОДПНБ установлено, что на жизненно важные и необходимые и лекарственные средства было израсходовано 93 % денежных средств (129 наименований), тогда как расходы на второстепенные препараты составили всего 7 % (27 наименований) финансовых ресурсов.

4. По результатам ABC, VEN анализа определены пути рационализации лекарственных закупок:

— при оптовых закупках лекарственных средств в первую очередь обращать внимание на предложения наиболее низких цен на препараты из группы А (10 наименований)

— уменьшить закупки арбидола (группа А), исходя из его затратности и несоответствия структуре основной заболеваемости стационара

— осуществить частичную замену на менее дорогостоящие дженерики: глиатилин на церебро, но-шпа на дротаверин.

5. Определены препараты для исключения из формулярного списка, исходя из затратности и второстепенной важности: цитохром С, церебролизат, церебрум композитум, аква морис, афлубин.

6. При определении выбора нейрометаболика для лечения неврологической патологии следует исходить из степени доказательности эффективности данного препарата по сравнению с другими нейрометаболическими средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М. В. Международный опыт применения фармакоэкономических исследований в управлении здравоохранением. Пробл. стандарт. в здравоохран. 2001; № 1:25–31.
2. Омеляновский В. В., Семенов В. Ю. Экономика здравоохранения. Роль моделирующих исследований. Вестн. организ. здравоохран. 2001; № 1.
3. Вялков А. И., Катлинский А. В., Воробьев П. А. Стандартизация, фармакоэкономика и система рационального лекарственного обеспечения населения. Пробл. стандарт. в здравоохран. 2000; № 4:3–6.
4. Танковский В. Э., Шамшурина Н. Г., Котляцкая Е. Е., Григорьев С. В. Методы экономических оценок в практике здравоохранения (опыт фармакоэкономики). Экономика здравоохран. 2001; № 9:23–26.
5. ОСТ 91500.14.0001–2002. «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Пробл. стандарт. в здравоохран. 2002; № 5:55–67.
6. Омеляновский В. В., Лапочкин О. Л., Белоусов Д. Ю. Фармпайл — автоматизированная система ABC- и VEN-анализа. Качественная клин. практик. 2005; № 1:51.

Сведения об авторе:**Лапочкин Олег Лонгинович**

главный врач ГУ «Московская областная психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики», канд. мед. наук

Адрес для переписки:

128467, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 1.

Телефон: +7 (499) 905-9590

E-mail: OLLapochkin@modpnb.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION**Expert Evaluation****Expert Evaluation of Drug Supply in Children's Psychoneurological Hospital**

O. L. Lapochkin

Rising costs of drug supply in health care requires the introduction of effective methods for the analysis of drug therapy. The results of pharmacoeconomic analysis (ABC, VEN analysis) of drug therapy conducted in the children's psycho-neurological hospital for the year have allowed administration to optimize the procurement of medicines and adequately change the formulary list of the hospital.

Keywords: psychoneurological hospital; pharmacoeconomic analysis; ABC analysis; VEN analysis; formulary list.

Некоторые итоги...

В Москве 17 – 18 ноября 2010 г. состоялся 1-й Международный форум **Института Адама Смита** «Разработка и производство инновационных препаратов в России». В ходе пленарных сессий, интерактивных дискуссий, специальных презентаций, в которых приняли активное участие более 250 экспертов, был обсужден широкий круг специальных вопросов и выявлены дополнительные возможности для расширения и укрепления деловых связей.

Форум стал поистине знаковым мероприятием, поскольку заявленная тема форума в последние годы находится в фокусе внимания руководства страны, научной общественности, деловых кругов и простых граждан. В Послании к Федеральному Собранию Президент Российской Федерации Д. А. Медведев поставил перед фармацевтической промышленностью страны задачу увеличить долю инновационных препаратов до 60 %. От того, в какой мере и в какие сроки жители России будут обеспечены в полном объеме новейшими лекарствами, зависит и экономический потенциал страны, и продолжительность жизни граждан, и уровень их благосостояния, и степень удовлетворенности граждан жизнью в целом.

Смог ли форум ответить на все волнующие государство, науку и бизнес вопросы? Можно с уверенностью констатировать, что большинство ключевых вопросов было поднято и подверглось всестороннему обсуждению. Это и создание условий для инновационной деятельности, гарантии государства для инноваторов, нововведения в законодательческой сфере, включая проект закона об инновационной деятельности, а также последние достиже-

ния российской фундаментальной науки, перспективы R&D центров, инновационные разработки ведущих российских и международных фармацевтических компаний, передовая мировая практика внедрения и коммерциализации инноваций в биофармацевтике. В повестке дня были и вопросы финансовых, венчурных механизмов поощрения и реализации инноваций, а также подготовки квалифицированных кадров для фармацевтической промышленности.

С докладом на тему «Новые лекарственные препараты: как оценить степень инновационности» выступил директор НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, главный редактор журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор», доктор медицинских наук В. В. Омеляновский. В своем выступлении он рассказал о подходах к определению терапевтической инновационности лекарственных средств и формированию критериев, которым должны отвечать препараты при включении их в списки, финансируемые из бюджетных средств.

На форуме обсуждался и вопрос о препятствиях на пути развития инновационного фармацевтического сектора в России, его наиболее «узкие места». Однако следует отметить, что всестороннего анализа существующих острых проблем пока не получилось. Не вызывает сомнения, что такой анализ будет дан на последующих мероприятиях такого же формата, что вытекает из твердого намерения организаторов сделать форум одним из ключевых ежегодных событий фарминдустрии.

Опыт работы Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Московской области по формированию Перечня региональной льготы

В. Ю. Семенов¹, Г. Г. Шишкарёва¹, В. В. Омеляновский^{1,2}, М. В. Сура²

¹ Министерство здравоохранения Московской области

² НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, Москва, Россия

Описана работа Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Московской области. Утвержденная форма досье (заявки) о включении лекарственных препаратов (ЛП) в Перечень содержит более 30 позиций и включает вопросы, связанные с клинической и экономической эффективностью ЛП, годовой стоимостью его назначения, существующей практикой ведения пациентов в регионе, особенностями назначения ЛП, дозировками, показаниями для включения, преимуществами нового ЛП по сравнению с уже включенными в Перечень и др. В рамках организации процесса формирования и представления досье на ЛП была создана специальная автоматизированная система — «Региональная льгота», имеющая свой сайт в Интернете. Данная система включает электронную форму заявки и электронную базу данных лекарственных средств, позволяющую вносить, обрабатывать, обновлять, хранить, запрашивать информацию о новых препаратах, поступающих на экспертизу в Формулярную комиссию, а также о ЛП, уже включенных в перечень.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Формулярная комиссия; перечни лекарственных средств; заявка о включении лекарственных средств в перечень.

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

Вместе с тем современная практика работы регуляторных органов и агентств по оценке медицинских технологий свидетельствует, что клинических данных, полученных в результате анализа рандо-

мизированных клинических исследований и мета-анализов, оказывается недостаточно для обоснования включения или исключения ЛП в ограничительные списки возмещения [1].

Вопросы рационального выбора и назначения лекарственных средств в нашей стране обсуждаются не один десяток лет. За это время на различных уровнях системы здравоохранения создано и неоднократно пересмотрено множество документов, регламентирующих процессы выбора препаратов для формирования ограничительных перечней, а также деятельность экспертных структур, осуществляющих оценку лекарственных средств и медицинских технологий [2].

Сегодня нет консолидированных данных о состоянии и эффективности работы формулярных комиссий на уровне субъектов Федерации. В отношении деятельности территориальных формулярных комиссий можно говорить лишь о том, что в большей части регионов они созданы, определены их функции, структура и состав. Вместе с тем правила их работы не унифицированы, отсутствует единый порядок формирования и пересмотра перечней, критерии принятия решений, формы экспертных заключений и др. [2, 3].

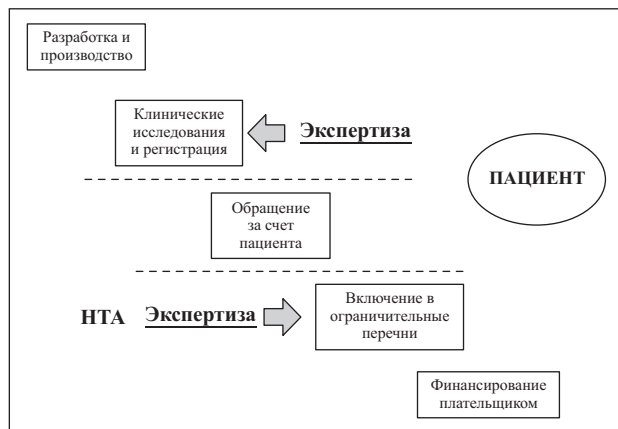


Рис. 1 | «Жизненный цикл» медицинских технологий

На протяжении последних лет в Российской Федерации неоднократно обсуждались подходы к формированию ограничительных лекарственных перечней, их нормативное утверждение и пр. Основываясь на опыте зарубежных стран, критерии принятия решений о включении/исключении ЛП совершенно справедливо базировались на экспертизе данных о клинической эффективности и безопасности, экономической приемлемости новых технологий и ЛП в том числе. В то же время требования представления данных о применении ЛП, их экспертная проработка были абстрактны, не связаны с реальными условиями ведения и финансирования заболевания и не позволяли перевести принимаемые решения в плоскость практической реализации. Однако изменения в системе лекарственного обеспечения, произошедшие за последние годы, создали возможность для более ответственного осмысления места экспертизы новых ЛП перед их включением в ограничительные перечни регионального уровня.

Известно, что в процессе обращения ЛП проходит несколько этапов: разработка и производство, клинические исследования и регистрация, обращение за счет пациента, анализ эффективности и включение в ограничительные перечни с последующим возмещением стоимости ЛП и финансированием за счет различных плательщиков: государства или страховых компаний (рис. 1).

В рамках данного процесса медицинская технология и ЛП, в том числе, проходят два этапа экспертизы: 1) предрегистрационную и 2) предшествующую включению ЛП в ограничительные перечни или списки возмещения. С этой точки зрения будет целесообразно отметить основное отличие двух этапов экспертизы, имеющих совершенно разное функциональное значение. Так, предрегистрационная экспертиза прежде всего ориентирована на безопасность ЛП, а также на его клиническую эф-

фективность, в первую очередь, по сравнению с плацебо и другими препаратами, иногда не представляющими интерес для данной страны или региона. Второй этап экспертизы ориентирован, как уже указывалось, на формирование ограничительных перечней, носящих не абстрактный характер для обращения ЛП, а вполне конкретный контент, определяющий необходимый объем средств на лекарственное обеспечение региона. Именно это делает необходимым проведение не только клинической экспертизы при ведении конкретного заболевания в условиях реальной практики по сравнению с уже возмещаемыми (закупаемыми) альтернативами, но и анализ экономической приемлемости нового ЛП в конкретных экономических условиях. Именно это обуславливает необходимость комплексного подхода непосредственно перед принятием управленческих решений при формировании перечней. Очевидно, что данные предрегистрационной экспертизы в данном случае представляются необходимыми, но часто их недостаточно для второго этапа экспертизы.

В связи с этим коллективом НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ совместно с Формулярной комиссией Министерства здравоохранения Московской области был разработан формат досье (заявки) на новые ЛП в целях их представления в регуляторные органы, ответственные за процесс формирования перечней лекарственных средств на уровне субъектов Федерации.

Разработанное досье о включении ЛП в Перечень региональной льготы Московской области включает более 30 пунктов, описывающих как позиции, связанные с клинической и экономической эффективностью нового ЛП, так и ряд позиций, обуславливающих его применение в конкретном регионе.

Либеральная направленность системы включения ЛП в Перечень региональной льготы Московской области состоит в том, что заявки о включении/исключении лекарственных средств, изделий медицинского назначения в Перечень могут вносить члены Формулярной комиссии, главные специалисты Министерства здравоохранения Московской области, независимые эксперты, общественные организации, производители лекарственных средств. Представленные заявки должны в течение месяца рассматриваться ответственным секретарем и главными специалистами в целях подготовки предварительного заключения. Подготовленное предварительное заключение и заявка в течение двух недель рассылаются членам Формулярной комиссии. Очередность рассмотрения заявок осуществляется по мере их поступления и официальной

Рис. 2 | Автоматизированная система «Региональная льгота». «Паспортная» часть.

регистрации. Председатель Формулярной комиссии может принимать решение о применении ускоренной процедуры рассмотрения заявок [4].

В настоящее время досье заполняется на новые препараты, подаваемые для включения в Перечень, ведется работа по формированию заявок на все препараты Перечня, а также создание электронной базы данных на лекарственные средства Перечня. В рамках организации процесса формирования и представления досье на ЛП была создана специальная автоматизированная система — «Региональная льгота», имеющая свой сайт в Интернете. Данная система включает электронную форму заявки и электронную базу данных лекарственных средств, позволяющую вносить, обрабатывать, обновлять, хранить, запрашивать информацию о препаратах, поступающих на экспертизу в Формулярную комиссию. Данная программа в режиме on-line позволяет проводить экспертизу и аналитическую обработку данных, представленных в досье, специалистам Министерства здравоохранения Московской области и привлеченными экспертами — членам Формулярной комиссии, имеющим доступ к закрытой информации сайта.

Первые позиции досье выглядят достаточно традиционно и представляют собой «паспортную» часть описания препарата — международное непатентованное название (МНН), торговое наименова-

ние препарата, компания-производитель и заявитель (рис. 2).

С точки зрения построения в России гражданского общества, заявителем данного досье может выступать любой субъект обращения ЛП: главный специалист, профессиональная ассоциация, медицинская организация, компания-производитель, научно-исследовательский институт и др. Распространенное мнение о коррупционной составляющей процесса формирования перечней при подаче досье компанией-производителем представляется сильно преувеличенным. В данном случае антикоррупционная составляющая процесса включения ЛП в список определяется не тем, кто заявляет досье и в дальнейшем будет его защищать, а тем, как и насколько профессионально построена экспертиза при формировании самого перечня. И это, с нашей точки зрения, представляется достаточно критичным моментом при организации данного процесса.

В досье также указывается суточная доза, режим дозирования и форма выпуска препарата.

Следующая позиция состоит в представлении препарата как оригинального или воспроизведенного, так как это позволяет определить, как была организована предрегистрационная экспертиза ЛП. Однако в условиях современных регуляторных требований процесс регистрации воспроизведен-

ных ЛП описан недостаточно полно. Тем не менее, на уровне региона оценка данных по фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентности может представлять дополнительную ценность при принятии решений.

Далее в досье предлагается указать, для какого кода заболеваний согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), предлагается включить ЛП в Перечень региональной льготы. Данный вопрос представляется достаточно важным, так как в отличие от предрегистрационной экспертизы при проведении экспертизы по включению препарата в ограничительные перечни необходимо четко описать те показания, по которым препарат включается в перечень, т.е. те ситуации, при которых стоимость ЛП впоследствии должна возмещаться. Перечисление всех показаний, по которым препарат зарегистрирован и может использоваться, в данном случае будет «уводить» регуляторные органы от возможности проведения конкретных оценок предстоящих расходов на медикаментозную терапию.

Указание фармакотерапевтической группы ЛП и его принадлежность к коду анатомо-терапевтико-химической (АТХ) классификации также представляет интерес для последующего процесса формирования перечней и включения/невключения новых ЛП. Так, возможность проведения анализа по принадлежности ЛП к той или иной фармакотерапевтической группе и коду АТХ позволяет в процессе формирования перечней проанализировать, какие препараты из данных групп уже включены в перечень, насколько они отвечают стандартам оказания медицинской помощи, требуется ли включение новых препаратов.

В современных подходах к организации системы лекарственного обеспечения за рубежом все большее внимание уделяется разделению пациентов на группы, демонстрирующие различную клиническую эффективность ЛП или имеющие разную ценность (значимость) при назначении ЛП. Эти различия в группах (или сегментах) основываются на медицинских критериях и могут отличаться от существующей классификации заболеваний и других клинических рекомендаций. Наравне с тяжестью и формой заболевания, такими критериями могут служить функциональная активность, сопутствующие заболевания, количество и тяжесть осложнений, тесты на биомаркеры, другие факторы, представляющие интерес с точки зрения выбора терапии и прогнозирования ее эффективности. Такое сегментирование пациентов создает основу для более целенаправленного формирования политики льготного обеспечения пациентов лекарствен-

ными препаратами, позволяет ограничить необоснованное назначение ЛП и неэффективное расходование средств плательщика. «Прописывание» таких правил позволит прозрачно обосновать необходимость назначения ЛП в одном сегменте пациентов и ограничить или избежать их назначения в других. Прозрачность таких решений представляет собой некий «общественный договор» между государством и обществом по гарантиям обеспечения пациентов медикаментами в большей степени согласуется с принципами социальной справедливости по сравнению с полным делегированием ответственности выбора на уровень лечащих врачей.

В связи с этим в разработанном в Московской области досье предлагается определить приоритетные группы пациентов в рамках указанного заболевания, где ЛП сможет продемонстрировать наибольшую эффективность с одной стороны, а с другой — ограничить число пациентов, требующих назначения данного препарата, и, соответственно, предстоящие затраты всегда ограниченного бюджета.

Далее в досье необходимо представить данные по клинической эффективности и экономической приемлемости ЛП с точки зрения принципов доказательной медицины и основ фармакоэкономического анализа [5].

Описывая вопросы, связанные с клинической эффективностью препарата, заявитель, наряду с кратким представлением результатов клинических исследований (дизайн, число пациентов, включенных в исследование, критерии оценки эффективности (безопасности), полученные результаты, заключение), должен по каждому исследованию определить уровень доказательности эффективности ЛП по шкале «Уровней доказательности эффективности лекарственного средства», прилагаемой к форме заявки. Указанные заявителем уровни могут быть пересмотрены в процессе проведения экспертизы самого досье.

Представляемые данные по клинической эффективности ЛП должны отвечать потребностям системы здравоохранения, демонстрируя не «суррогатные», а «конечные» точки исхода лечения. Это позволит сделать предлагаемые обоснования более понятными для лиц, принимающих решения, и повысить их прикладное значение. Отдельное внимание в досье уделено не только вопросам эффективности ЛП в сравнении с абстрактными препаратами сравнения или плацебо, но и данным об их преимуществах по сравнению с уже включенными технологиями или ЛП, применяемыми в регионе в реальной практике ведения конкретного заболевания. И это также отличает экспертизу ЛП перед

включением в лекарственные перечни по сравнению с этапом предрегистрационной экспертизы.

Фармакоэкономические исследования должны представляться заявителем в соответствии с одним из пяти видов экономической оценки: 1 — «стоимость болезни»; 2 — «затраты/эффективность»; 3 — минимизация затрат; 4 — «затраты/утилитарность (полезность)»; 5 — «затраты/прибыль (польза)».

Дополнительный интерес при формировании досье на включение ЛП в Перечень региональной льготы связан с вопросами управления затратами на ЛП в Московской области. Так, в данном досье предлагается указать стоимость включения препарата в Перечень, которая должна быть рассчитана по определенной формуле на основании данных о числе больных льготной категории в Московской области, стоимости одного дня лечения препаратом, длительности назначения, части пациентов, нуждающихся в лечении. Кроме этого в формуле учитывается экономия средств за счет возможного исключения (ограничения в применении) аналогичных лекарственных средств из Перечня.

Важное значение имеют разделы досье, касающиеся оценки числа больных в регионе, для лечения которых предназначен рассматриваемый препарат. Следует отметить, что ранее документально оценить их количество не представлялось возможным, однако с 2005 года после запуска программы ОНЛС выдача препаратов для льготных категорий пациентов осуществляется по рецептам с последующей их регистрацией в соответствующих базах данных. В настоящее время практически все субъекты Федерации имеют такие базы данных, которые при соответствующих требованиях и запросах могут обеспечить экспертов необходимой информацией по числу больных с конкретными кодами по МКБ-10, реальной практике их ведения, т.е. предоставить информацию о том, какими препаратами были обеспечены больные, сколько средств бюджета было затрачено на конкретное заболевание. Результаты такого «фармакоэпидемиологического» исследования региональной льготы представляют большой интерес и должны быть использованы при формировании перечня. Именно это обусловило требование по включению в досье на ЛП данных по количеству больных с обсуждаемой нозологией, суммарных затратах или стоимости ведения больных с данной нозологией.

Введение в досье на новые ЛП таких данных может оказать существенную помощь при последующем анализе и формировании понятных правил по дифференцированному назначению ЛП у пациентов, представляющих различные сегменты заболеваний.

Кроме этого, в досье предлагается дать свои предложения по контролю адекватности назначения ЛП пациентам, а также оценить необходимость обучающих программ с точки зрения «новизны» предлагаемых ЛП для врачей и сложности их назначения.

Такая система требований по представлению досье на включение ЛП в ограничительные перечни создает условия для более взвешенного и аргументированного обоснования включения новых технологий и ЛП, в частности, в систему государственного финансирования. Оценка ожидаемых затрат на ЛП параллельно с оценкой возможностей региона создает предпосылки для обеспечения более конструктивного переговорного процесса между производителями, экспертным сообществом и государством. Организация системы по предлагаемым принципам переводит дискуссии по включению/исключению новых технологий из области виртуального обсуждения в плоскость конкретных решений. Современная концепция «win – win» («побеждать – побеждать») переходит в концепцию «win – win – win» («побеждать – побеждать – побеждать»), когда выигрывают все субъекты — участники данного процесса. Производитель получает аргументированную базу для включения новой технологии, эксперты и медицинские сотрудники — возможность обеспечить пациентов новыми достижениями медицинской науки, государство — понимание, как построена система ведения конкретной нозологии — затраты, реальная практика и возможность оптимизации в тех сегментах, у тех больных, где такие технологии обеспечивают максимальный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М. В., Омеляновский В. В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; № 1:52–58.
2. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Лукьянцева Д. В., Тюрина И. В., Сура М. В. Основные принципы создания системы управления качеством в медицинской организации. Пробл. стандарт. в здравоохран. 2007; № 11:58–59.
3. Сура М. В. Воробьев П. А. Сравнительный анализ некоторых территориальных формулярных перечней. Тез. докл. Пятая науч.-практич. конф. «Проблемы стандартизации в здравоохранении». Москва, 24 – 26 марта 2003 г. Пробл. стандарт. в здравоохран. 2003; № 1:90.
4. Приказ Министерства здравоохранения Московской области от 29.12.2008 г. № 1025 «О создании формулярной комиссии Министерства здравоохранения Московской области».
5. «Порядок проведения клинической и экономической экспертизы при формировании проектов перечней лекарственных препаратов, отпуск которых финансируется за счет бюджета здравоохранения. Критерии принятия решений» (Проект). НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики. М., 2010;24.

Сведения об авторах:**Семенов Владимир Юрьевич**

министр здравоохранения Правительства Московской области

Шишкарева Галина Геннадиевна

заместитель министра здравоохранения Правительства Московской области, начальник Управления организации лекарственной помощи населению

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского

университета, главный специалист по клинической фармакологии Министерства здравоохранения Московской области, д-р мед. наук, профессор

Сура Мария Владимировна

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

Адрес для переписки:

Москва, 117997; ул. Островитянова, д. 1.

Телефон: +7 (495) 245-3807

E-mail: niikeef@yandex.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE**Management and Health Economics****The Work of the Formulary Commission of Ministry of Health of Moscow Region on Formation of the Reimbursement Drug List**

V. J. Semenov, G. G. Shishkareva, V. V. Omelyanovsky, M. V. Sura

The work of the Formulary commission of Ministry of Health of Moscow Region is described in this article. There are more than 30 positions included in Dossier (Application) for inclusion of drugs into the Reimbursement Drug List: clinical and economic efficacy, annual cost of drug use, existing practice of treatment in Moscow region, dosages, indications for inclusion, advantages of a new drug in comparison with already included, etc. The special system (Internet website) — «The Regional reimbursement» had been created. This system includes the electronic form of dossier and electronic database of new drugs and already included in the Reimbursement Drug List. This system allows filling the form of dossier, update, store, request the information about new drugs and drugs already included into the list, etc.

Keywords: Formulary commission; Drug Lists; Dossier (Application) for inclusion of drugs.

Фармакогенетическое тестирование — новая медицинская технология

Д. А. Сычев¹, В. Г. Кукес¹, А. И. Ташенова²

¹ Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора; Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

² Кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского университета, Астана, Казахстан

Фармакогенетическое тестирование является медицинской технологией, которая на основании выявления генетических особенностей пациентов позволяет осуществлять персонализированный выбор лекарственных средств и их доз, что может способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. Однако, для того, чтобы фармакогенетический тест мог использоваться в реальной клинической практике, он должен отвечать определенным требованиям, обсуждаемым в статье. В настоящее время таким требованиям удовлетворяет ограниченное количество фармакогенетических тестов, применение которых в клинической практике разрешено в большинстве стран мира и регламентировано в инструкциях по медицинскому применению ЛС, но их использование целесообразно у ограниченного контингента пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакогенетика; генетический полиморфизм; неблагоприятные побочные реакции.

Фармакогенетика — это наука, изучающая роль генетических факторов в виде «изменений» в отдельных генах в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС) [1]. Иными словами, фармакогенетика изучает, как изменения в отдельных генах у пациента влияют на эффективность и безопасность ЛС. Упомянутые генетические факторы (а по сути, генетические особенности пациента), как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в реализации фармакокинетики или фармакодинамики ЛС. Изменения в этих участках могут приводить к нарушениям «работы» гена: отсутствие синтеза белка, синтез белка со сниженной или повышенной активностью, усиление или ослабление синтеза неизмененного белка. Подобные модификации в полиморфных участках генов принято называть «полиморфизмами» или «аллельными вариантами». К изменению фармакологического ответа может приводить носительство полиморфизмов в генах, кодирующих белки, которые принимают участие в фармакокинетики и фармакодинамике ЛС. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма — так называемые «фармакокинетические полиморфизмы».

В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации ЛС, в частности изоферментов цитохрома Р-450 (СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы). В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов белков-транспортеров ЛС. Ко второй группе отнесены гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС или белки, функционально связанные с «молекулами-мишенями» (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы (факторы свертывания крови, аполипопротеины и т.д.) — так называемые «фармакодинамические полиморфизмы» [1].

Фармакогенетический (ФГ) тест — это процесс выявления конкретных полиморфизмов генов, влияющих на фармакологический ответ. ФГ тест проводится с помощью полимеразной цепной реакции после предварительного выделения ДНК пациента. При этом в качестве источника ДНК (т.е. генетического материала) используется или кровь или соскоб буккального эпителия больного. Сбор данного биологического материала не требует предварительной подготовки. Результаты ФГ теста представляют собой полученные генотипы больного по тому или иному полиморфизму гена. Как правило, интерпретацию результатов ФГ теста проводит врач-клинический фармаколог, формулируя

рекомендации по выбору ЛС и режима его дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов дает возможность заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, что позволяет персонализированно подойти к выбору ЛС и режима его дозирования, а в редких случаях и к тактике ведения пациентов. В будущем, когда будут внедрены так называемые чип-технологии, станет возможным определять не отдельные полиморфизмы определенных генов, а сразу все (или почти все) изменения в геноме человека, которые могут влиять на фармакологический ответ, что является задачей фармакогеномики. Появится возможность составления своего рода генетического паспорта пациента. С этих позиций фармакогенетика, а в будущем и фармакогеномика, рассматриваются как перспективные направления персонализированной медицины [1].

В соответствии с англоязычной Интернет-энциклопедией Wikipedia, персонализированная медицина — это методология использования геномных и молекулярных технологий для улучшения системы здравоохранения, «облегчения» создания и использования «медицинских продуктов» (и, прежде всего ЛС), выявления предрасположенности человека к заболеваниям [2]. В отношении применения ЛС определение можно сформулировать следующим образом: персонализированная медицина — это принцип выбора ЛС и их доз в соответствии с индивидуальными результатами геномных и молекулярных исследований (технологий), и, прежде всего гонотипирования, т.е. ФГ тестирования. Наряду с ФГ тестированием к «инструментам» персонализированной медицины также относят биомаркеры³ и фармакотранскриптомные тесты⁴.

Несмотря на то, что различные методы персонализации применения ЛС разрабатывались давно, считать их эффективными и внедренными в клиническую практику неправомерно. И в начале XXI века основными подходами к выбору ЛС и их доз являются методы «проб и ошибок» (например выбор ЛС при артериальной гипертензии) и «на глазок» (на основе собственного «опыта»). Конечно, существуют постоянно обновляемые стандарты лечения, международные и национальные рекомендации, разработка которых основана на принципах доказательной медицины (основа доказательной медицины — рандомизированные клинические исследования), и которые являются стратегией применения ЛС у больных с различными

заболеваниями. Однако, результат, полученный в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), лишь отчасти касается конкретного пациента, т. к. является «усредненным» и имеет отношение к некоему «усредненному» пациенту (в соответствии с критериями включения/исключения). В то же время таких пациентов «в жизни» практически не бывает. В этой ситуации остается надеяться только на то, что ЛС, назначаемое врачом в «средней» дозе, окажется у данного пациента столь же эффективным и безопасным, как продемонстрировано в соответствующем РКИ. С этих позиций некоторые зарубежные специалисты стали называть доказательную медицину (Evidence-based medicine, ЕВМ) медициной, основанной на надеждах (Hope-based medicine, НВМ) [3]. Таким образом, тактика выбора ЛС у конкретного больного до сих пор четко не разработана, а сам выбор не основывается на объективных индивидуальных характеристиках пациента. Следовательно, необходимость внедрения принципов персонализированной медицины, как ее понимают в настоящее время, в практическое здравоохранение не вызывает сомнения, что должно способствовать переходу от эмпирической фармакотерапии к персонализированной, обеспечивая максимально эффективное, безопасное и, можно добавить, экономное лечение [4].

Однако широкое применение на практике ФГ тестирования как медицинской технологии и наиболее перспективного «инструмента» персонализированной медицины, пока ограничивается рядом не разрешенных до конца проблем:

1. *Недоступность ФГ тестирования для врачей и пациентов, в том числе и в связи с их высокой стоимостью.* Именно такое представление широко распространено среди врачей и организаторов здравоохранения. Хотя ФГ тесты уже выполняются в ряде коммерческих лабораторий и НИИ, и не только в Москве и Санкт-Петербурге, но и в ряде регионов, в ЛПУ такие тесты практически не ставятся. Уместно, однако, отметить, что их выполнение требует лишь наличия оборудования для проведения полимеразной цепной реакции («ПЦР-лаборатории»), т.е. технически проблема постановки ФГ тестов в ЛПУ вполне может быть решена, тем более что создание подобных лабораторий фармакогенетики регламентирована приказом Минздрава № 494 от 22 октября 2003 г. «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов», который до сих пор не выполняется [5]. Важно также подчеркнуть, что данные исследования должны проводиться в течение как можно более короткого времени (1 – 2 дня), так как решение о назначении ЛС врач должен принять быстро: прогноз многих заболеваний улучшается при раннем начале лечения. Это также является проблемой, поскольку вследствие технических причин достигнуть ука-

³ Биомаркеры — вещества (в том числе и белки), которые тем или иным образом связаны с фармакокинетикой или фармакодинамикой ЛС или патогенезом заболевания, при котором ЛС применяются.

⁴ Фармакотранскриптомные тесты — оценка экспрессии («работы») генов белков, ответственных за фармакокинетическую или фармакодинамику ЛС, путем определения концентрации соответствующих м-РНК.

занного срока для многих исследований пока невозможно.

2. *Отсутствие четких алгоритмов выбора ЛС и их доз в соответствии с результатами ФГ тестирования.* Врачу не всегда ясно, как поступать с больным после получения того или иного результата ФГ тестирования. Например, если беременная женщина имеет генотип ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена ABCB1 (его другое название MDR1, кодирует транспортер ЛС Р-гликопротеин) и принимает ЛС (даже «разрешенные» во время беременности), то риск развития у ребенка аномалий челюстно-лицевой области («заячья губа», «волчья пасть») в 4 раза выше по сравнению с женщинами, которые тоже применяли ЛС, но несут генотип СТ или СС [6]. Что делать с беременными с генотипом ТТ? Не назначать вообще ЛС? А если есть показания? Разработаны лишь единичные алгоритмы выбора ЛС и их доз при том или ином результате исследований — инструментов «персонализированной медицины». Желательно чтобы эти алгоритмы учитывали еще и другие индивидуальные факторы пациента (возраст, пол, наличие заболеваний печени или почек, этническую принадлежность, сопутствующее применение других ЛС, статус по курению и т.д.), что необходимо для разработки многофакторной модели.

3. *Отсутствие доказанных в РКИ преимуществ выбора ЛС и их доз, основанных на результатах ФГ тестирования,* перед «традиционным» методом («проб и ошибок»). Очевидные выводы, которые мы можем сделать из результатов ретроспективных исследований с использованием ФГ тестирования, вовсе не означают, что их использование имеет преимущество перед «стандартными», «традиционными» подходами к выбору ЛС и их доз. В качестве положительного примера можно привести данные РКИ, в котором было показано, что, если больным подбирали индивидуальную дозу цитостатика иринотекана на основе результатов оценки активности СYP3A4 (по клиренсу мидазолама), то это приводило к снижению частоты нейтропении в 4 раза по сравнению с больными, которым иринотекан назначался по «традиционной» схеме [7]. Таких работ проведено не много, но использовать ФГ тестирование в качестве медицинской технологии без результатов подобных исследований невозможно. При этом также желательно доказать и экономическое преимущество персонализированного подхода к выбору ЛС и их доз перед «традиционным» подходом.

Следует отметить, что в настоящее время в России применение ФГ тестирования не регламентировано: оно не включено в стандарты и протоколы ведения пациентов. В некоторых инструкциях по медицинскому применению ЛС есть упоминание о ФГ тестах, но только в виде рекоменда-

ции для врача, не нося обязательного характера для выполнения.

Указанные проблемы решены для единичного количества ФГ тестов (таблица). Именно эти тесты уже пытаются внедрять в практическое здравоохранение. При этом, по нашему опыту, в клинике внутренних болезней самым востребованным оказалось ФГ тестирование (определение носительства у больных полиморфизмов генов СYP2C9 и VKORC1) для персонализации дозирования варфарина [8]. Следует отметить, что данный ФГ тест выполняется в 15 коммерческих лабораториях Москвы, Санкт-Петербурга и других городов России, и его стоимость колеблется от 1050 до 12 000 руб. [9]. Явно завышенная стоимость в какой-то мере объясняется все еще низкой востребованностью теста, поэтому можно ожидать, что при постановке данного ФГ тестирования «на поток» его стоимость значительно снизится.

В качестве алгоритма выбора дозы варфарина на основе результатов ФГ тестирования мы используем алгоритм Gage, который оказался наиболее приемлемым для российских пациентов (всего нами протестировано пять описанных в литературе алгоритмов). Алгоритм Gage представляет собой математическую формулу, которая учитывает не только генотипы пациента, выявленные в результате ФГ тестирования, но и другие индивидуальные параметры (возраст, пол, наличие заболеваний печени или почек, этническую принадлежность, сопутствующее применение амиодарона, статинов, противогрибковых ЛС, статус по курению). Для выбора индивидуального режима дозирования варфарина с помощью этого алгоритма любой врач может воспользоваться информацией, размещенной на Интернет-сайте www.warfarindosing.org, и после введения данных о больном, включая результаты ФГ тестирования, получить рекомендации по начальной и поддерживающей дозе варфарина. По нашим данным, использование данного алгоритма для персонализации дозирования варфарина способствует снижению кровотечений в 4,5 раза по сравнению с «традиционным» методом [10].

В то же время «экономические» последствия применения данного вида ФГ тестирования оказались не столь очевидными. Так, в одном из исследований оценивались экономические преимущества ФГ подхода к дозированию варфарина перед традиционным с использованием анализа «затраты-полезность (утилитарность)» путем расчета затрат на 1 сохранный год качественной жизни (англ. QALY — quality-adjusted life year) [11]. При стоимости одного ФГ теста 400 долл. и длительности его выполнения в течение 5 дней затраты на 1 QALY составили 170 тыс. долл., что неприемлемо дорого. Авторы утверждают, что в таких условиях только у 10 % пациентов с высоким риском

развития кровотечения на фоне применения варфарина стоимость QALY для ФГ тестирования может составить менее 50 тыс. долл. По мнению авторов, для того, чтобы стоимость QALY при использовании ФГ тестирования для дозирования варфарина была меньше указанной суммы, должны соблюдаться следующие условия:

- ФГ тест должен предотвращать более 32 % «больших» кровотечений;
- срок выполнения ФГ теста не должен превышать 24 ч;
- стоимость ФГ теста должна быть меньше 200 долл. [11].

Итак, ряд неразрешенных проблем пока не позволяет использовать ФГ тестирование широко, для всех пациентов. Тем не менее в ряде случаев такое тестирование может принести пользу для «проблемных» пациентов, и его уже сегодня надо применять в клинической практике:

- при длительном применении ЛС с большим спектром и выраженностью неблагоприятных побочных реакций (НПР), в том числе и ЛС с узким терапевтическим диапазоном, особенно у больных с высоким риском развития НПР;
- при наличии семейного анамнеза по развитию серьезных НПР;

«Инструменты» персонализированной медицины, рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
Определение полиморфизмов генов CYP2C9 (аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3) и VKORC1 (полиморфный маркер G3673A)	Больные, которым показан прием оральных антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола)	Результаты ФГ тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор начальной дозы варфарина или аценокумарола, что ускоряет подбор дозы для достижения целевых значений МНО, снижает риск кровотечений и чрезмерной гипокоагуляции
Определение полиморфизмов гена CYP2D6 (аллельные варианты CYP2D6*4, CYP2D6*10, копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2)	Больные, которым показан длительный прием антидепрессантов или антипсихотических средств (нейролептиков) с высоким риском развития НПР	Результаты ФГ тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор антидепрессантов и антипсихотических средств (нейролептиков) и их доз, что снижает риск развития НПР
	Дети с синдромом дефицита концентрации внимания с гиперактивностью, которым планируется назначение атомоксетина	Результаты ФГ тестирования позволяют прогнозировать развитие НПР и более тщательно контролировать безопасность терапии атомоксетинем
Определение полиморфизма гена CYP2C19 (аллельный вариант CYP2C19*2)	Больные микозами, которым показано применение вориконазола	Результаты ФГ тестирования позволяют прогнозировать развитие НПР и более тщательно контролировать безопасность терапии вориконазолом
	Больные, которым планируется применение клопидогрела	Результаты ФГ тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор нагрузочной и поддерживающей дозы клопидогрела, что позволяет повысить эффективность лечения
Определение полиморфизмов гена NAT2 («медленные» аллельные варианты NAT2)	Больные туберкулезом с высоким риска развития НПР (гепатотоксичности, нейротоксичности) при применении противотуберкулезных ЛС (изониазид, пиразинамид, рифампицин)	Результаты ФГ тестирования позволяет прогнозировать развитие НПР и более тщательно контролировать безопасность терапии противотуберкулезными ЛС
Определение полиморфного маркера HLA-B*1502	Больные, принадлежащие к монголоидной расе, которым планируется применение карбамазепина	Результаты ФГ тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития синдрома Стивенса – Джонсона при применении карбамазепина, что является основанием для отказа от применения данного ЛС
Определение полиморфного маркера HLA-B*5701	Больные ВИЧ-инфекцией, которым планируется применение абакавира	Результаты ФГ тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития гиперчувствительности замедленного типа при применении абакавира, что является основанием для отказа от применения данного ЛС
Определение полиморфизма G1691A гена фактора свертывания V («мутация Лейдена»)	Женщины с отягощенным семейным анамнезом по тромботическим осложнениям, которым планируется применение гормональных контрацептивов	Результаты ФГ тестирования позволяют выявить женщин с очень высоким риском развития тромботических осложнений при применении гормональных контрацептивов, что является основанием для отказа от применения данной группы ЛС
Определение полиморфизмов гена TPMT	Больные, которым планируется применение азатиоприна или 6-меркаптопурина	Результаты ФГ тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор дозы азатиоприна или 6-меркаптопурина, что снижает риск НПР
Определение полиморфизма гена UGT1A1 (аллельный вариант UGT1A*28)	Больные колоректальным раком, которым планируется применение иринотекана	Результаты ФГ тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор дозы иринотекана, что снижает риск НПР

• при применении ЛС, эффективных у ограниченного числа больных, особенно дорогостоящих ЛС.

Таким образом, перспективы использования ФГ тестирования как медицинской технологии в практическом здравоохранении для повышения качества фармакотерапии не вызывает сомнений, и уже сейчас оно может применяться для некоторых «проблемных» категорий пациентов. Однако на пути к «тотальному» его использованию необходимо решить ряд обсуждаемых выше проблем. Вероятнее всего, целесообразным представляется «фрагментарное» внедрение ФГ тестирования: в *кардиологии* (антикоагулянтная и антиагрегантная терапия), *онкологии* (терапия «таргетными» и некоторыми другими противоопухолевыми ЛС), *психиатрии* (терапия антидепрессантами и нейролептиками), *фтизиатрии*. То есть в тех областях медицины, где применяются «проблемные» ЛС с точки зрения межиндивидуальной вариабельности эффективности и безопасности, для которых уже разработаны доступные, эффективные и экономически приемлемые ФГ тесты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика. Под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. М.: Гэотар-Медиа, 2007.
2. Wikipedia. Personalised medicine. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Personalized_medicine.
3. Gerber A., Lauterbach K. W. Evidence-based medicine: why do opponents and proponents use the same arguments? *Health Care Anal* 2005; Mar;13(1):59–71.
4. Samani N. J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome — the future of personalised medicine? *Lancet* 2010; May;375(9725): 1497–1498.
5. Приказ Минздрава № 494 от 22 октября 2003 г. «О совершенствовании деятельности врачей- клинических фармакологов». URL: <http://www.mma.ru/article/id50482>.

6. Blik B. J., van Schaik R. H., van der Heiden I. P., Sayed-Tabatabaei F. A., van Duijn C. M., Steegers E. A., Steegers-Theunissen R. P.; Eurocran Gene-Environment Interaction Group. Maternal medication use, carriage of the ABCB1 3435C > T polymorphism and the risk of a child with cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A* 2009; Oct; 149A(10):2088–2092.

7. van der Bol J. M., Mathijssen R. H., Creemers G. J., Planting A. S., Loos W. J., Wiemer E. A., Friberg L. E., Verweij J., Sparreboom A., de Jong F. A. A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2010; Jan;16(2):736–742.

8. Сычев Д. А., Михеева Ю. А., Кропачева Е. С., Игнатьев И. В., Булытова Ю. М., Раменская Г. В., Добровольский А. Б., Панченко Е. П., Кукес В. Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Клин. мед.* 2007; № 1:57–60.

9. Герасимова К. В., Сычев Д. А., Авксентьева М. В., Игнатьев И. В., Милованова В. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика: фармакоэкономические аспекты. *Клин. фармакол. и терапия.* 2009; № 4:87–91.

10. Sychev D., Antonov I., Ignatev I., Kasakov R., Gerasimova K., Dmitriev V., Kukes V. Advantages of pharmacogenetic approach (polymorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for Russian patients with constant form atrial fibrillation. *J Basic Clin Pharmacol* 2009; 105:73–74.

11. Laufs U., Nef H., Möllmann H., Custodis F., Böhm M. Clinical trial updates and hotline sessions presented at the Scientific Session 2007 of the American Heart Association. *Clin Res Cardiol* 2008; Jan;97(1):1–11.

Сведения об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич

главный научный сотрудник Института клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова

Кукес Владимир Григорьевич

директор Института клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора, д-р мед. наук, академик РАМН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова

Ташенова Асият Ималебековна

доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского университета, Казахстан, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

109240, Москва, ул. Яузская, д. 11, ГКБ № 23.
Телефон: +7 (495) 915–3004
E-mail: elmed@yandex.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Upgrading Health

Pharmacogenetic Testing: a New Medical Technology

D. A. Sychev, V. G. Kukes, A. I. Tashenova

Pharmacogenetic testing is a medical technology which is based on identification of genetic features of the patients and enables to carry out individualized choice both of the drug and dose, thus raising the efficiency and safety of drug treatment. To be used in real clinical practice, the pharmacogenetic test should meet certain requirements that are discussed in the article. Currently, a limited number of pharmacogenetic tests fit the requirements (their application in clinical practice is permitted in the majority of countries and governed with related Core Data Sheets), but their use is expedient in the limited patient subpopulation.

Keywords: pharmacogenetics; gene polymorphism; adverse drug reactions.

Оригинальные препараты и дженерики: проблема выбора

А. В. Соколов, И. С. Липатова

Национальное агентство клинической фармакологии и фармации,
Москва, Россия

Статья посвящена проблеме выбора, положительных и отрицательных аспектов разработки, производства и применения оригинальных и дженериковых лекарственных препаратов в формате политического и экономического курса фармакологического бизнеса в России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные препараты; оригинальные лекарственные средства; дженерики; клинические исследования; надлежащая клиническая и производственная практика; фармакокинетика; биоэквивалентность.

Для того, чтобы врач, назначающий то или иное лекарство пациенту, был уверен в эффективности и адекватности этого препарата, ему необходимо иметь на руках свидетельство или сертификат качества данного препарата. Если оригинальный препарат разработан известной фармацевтической компанией, тогда достаточно прочесть аннотацию, прилагаемую к каждой упаковке препарата или заглянуть в медицинские справочники. Новые или инновационные препараты довольно дороги, поскольку при разработке оригинального лекарственного препарата (ЛП) фирма-разработчик проводит не только полномасштабные доклинические и клинические его исследования, но и в обязательном порядке фармакокинетические исследования (ФКИ) (I фаза) [1–3]. В нашей стране подобные исследования также начали выполняться, однако стадию изучения фармакокинетики проводят либо в очень сокращенном виде, либо в большинстве случаев отправляют биологические пробы за границу для проведения полномасштабных ФКИ [3, 4]. В среднем на создание нового ЛП — от этапа разработки до регистрации — необходимо от 12 до 15 лет. Изучаются как физико-химические, так и биологические свойства вещества (в том числе такие крайне важные показатели, как токсичность, мутагенность, канцерогенность и пр.), затем следует длительный процесс испытания и тестирования препарата на добровольцах, отслеживание побочных эффектов и, наконец, вывод лекарства на рынок [2, 5]. В начале создания оригинальный препарат защищают патентом. Полученный патент и срок его действия обеспечивают компании, создавшей препарат, право на его эксклюзивное распространение без конкуренции со стороны других производителей, компенсацию затрат на его разработ-

ку, а также получение прибыли. Таким образом, создание нового лекарственного средства — достаточно сложный и дорогостоящий процесс, затраты на который измеряются сотнями миллионов долларов. В большинстве же случаев врачу приходится назначать не оригинальный препарат, а его воспроизводимый аналог или «дженерик» (от англ. generic — калька), высокая эффективность и практическая ценность которого подтверждена в клинических исследованиях и широкой клинической практике [12, 20]. После окончания срока действия патента, лекарство на законных основаниях может быть воспроизведено другими компаниями.

В новой программе развития фармацевтической промышленности России «ФАРМА 2020» планируется как минимум 70 % импортных препаратов замещать отечественными с полным «пакетом» предпочтений: от ускоренных процедур регистрации до гарантированных госзакупок, но проблема состоит в том, что у нас сегодня практически нет предприятия, способного профинансировать всю цепочку — от научно-исследовательских работ до вывода оригинального лекарства на рынок, поэтому скорее всего экономически наиболее целесообразно будет выпускать импортозамещающие дженерики.

В настоящее время, если идет речь о препаратах, производящихся фирмами различных стран по лицензии известных фармацевтических компаний, то в большинстве случаев можно положиться на тот контроль качества, который осуществляется или может осуществляться фирмами-производителями дженериков. Во многих случаях воспроизводимые препараты проходят весь цикл клинических испытаний, помимо качественно проведенных исследований биоэквивалентности (ИБЭ), поэтому фирма

гарантирует качество препарата, производимого по лицензии. По классификации, принятой в США, такие дженерики относятся к категории «А». Препараты этой категории отличаются от оригинальных по своим фармакокинетическим параметрам на 3–4%. При этом необходимо учитывать, что стоимость таких препаратов практически равна или незначительно отличается от стоимости оригинальных лекарств. Все остальные воспроизведенные ЛП в США относят к категории «В».

Главное и единственное преимущество дженериков по сравнению с оригинальными препаратами заключается в их более низкой стоимости (иногда различия в стоимости достигают 10 раз и более) [12, 16].

В принципе требования, предъявляемые к дженериковым препаратам, хорошо известны и опубликованы. Дженерик должен быть эквивалентен оригиналу по своим фармацевтическим, фармакокинетическим и фармакотерапевтическим свойствам [6, 14, 15].

На практике часто встречаются ЛП, имеющие одинаковые международные непатентованные названия (МНН), но обладающие отнюдь не одинаковой терапевтической эффективностью (особенно это относится к препаратам пролонгированного действия), поскольку технологический уровень производства в некоторых странах, импортирующих лекарства в Россию, оставляет желать лучшего. В состав лекарственной формы помимо основного действующего вещества — лекарственной субстанции — входят различные ингредиенты (наполнители, полимерные пленки, сахара, крахмалы и т.п.), замена которых ведет к изменению некоторых фармакокинетических параметров при применении данного препарата. Кроме того, размер и форма ЛП также может иметь свое значение для достижения того или иного фармакологического эффекта, не говоря уже о том, что изменение технологии производства (изменение условий прессования, влажности и т.п.) практически наверняка влечет за собой изменение свойств и качества (как правило, их ухудшение) препарата. И в подобных случаях проведение обычных контрольных фармацевтических тестов (исследования на растворимость, распадаемость, количественное соответствие и т.д.) не может дать дополнительной информации об эффективности исследуемого препарата. При этом для многих (но не для всех) дженериков трудно установить соответствие требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Дженерик в большинстве случаев не проходит стадию клинических исследований (они уже проведены разработчиками оригинального препарата), хотя уважающие себя компании проводят клинические испытания для подтверждения эффективности и безопасности своего дженерика [18–20].

Проведение полномасштабных клинических испытаний, конечно же, может дать ответы на все возможные вопросы по соответствию сравниваемых лекарств, однако стоимость и длительность подобных исследований практически исключают возможность их проведения.

Существуют различные подходы к определению эквивалентности лекарств.

Фармацевтическая эквивалентность

Препараты должны быть:

- изготовлены в одинаковой лекарственной форме и содержать одинаковые активные ингредиенты;
- предназначены для одного способа введения;
- идентичными по силе воздействия или концентрации активных веществ.

Фармацевтическая эквивалентность не обязательно подразумевает биоэквивалентность, поскольку различия во вспомогательных веществах и/или особенностях производства могут привести к более быстрому или более медленному растворению и/или всасыванию

Биологическая (фармакокинетическая) эквивалентность

По результатам исследований, основные параметры дженерика и оригинального препарата идентичны или отличаются не более чем на 15–20% по следующим параметрам:

- степень и скорость всасывания лекарственного вещества;
- время достижения и уровень максимальной концентрации в крови;
- характер распределения в тканях и жидкостях организма;
- тип и скорость экскреции.

Терапевтическая эквивалентность

Препарат-дженерик по сравнению с оригиналом (по результатам клинических исследований) должен:

- содержать ту же активную субстанцию;
- обладать такой же клинической эффективностью;
- обладать такой же безопасностью [5].

Терапевтическая эквивалентность является основным требованием взаимозаменяемости ЛП.

Для оценки терапевтической эквивалентности ЛП приняты следующие виды исследований [2, 5, 7]:

- сравнительные исследования биодоступности *in vivo* на людях. При этом допускается проведение тестов *in vitro* при условии их доказанного соответствия показателям обоснованности и валидации, определенным *in vivo* на людях;
- сравнительные фармакодинамические исследования на людях;

- сравнительные клинические испытания;
- тесты на растворимость *in vitro* [10, 17].

Следует отметить, что все крупные исследования, оценивающие влияние ЛП на прогноз жизни и заболевания, в подавляющем большинстве случаев используют только оригинальные препараты. Поэтому крайне важен вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и, соответственно, насколько данные об эффективности и безопасности лекарства, полученные в отношении оригинальных препаратов, могут быть перенесены на дженерики.

Утверждать, что дженерик эквивалентен оригиналу можно только в случае, если существует **документальное (!) подтверждение** по всем трем видам эквивалентности [8].

Во всем мире, и наша страна не исключение, для доказательства эквивалентности ЛП проводятся исследования по биоэквивалентности дженериков. ИБЭ позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по значительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении полномасштабных клинических испытаний (от момента постановки задачи, составления программы ИБЭ, до получения окончательных результатов, оформленных в виде отчета установленной формы, проходит примерно месяц). Стоимость подобных исследований, хотя и довольно высока, но существенно ниже стоимости проведения полномасштабных клинических испытаний. Финансирование таких исследований осуществляет, как правило, либо фирма-изготовитель препарата, либо компаний, решившая зарегистрировать данный препарат с целью дальнейшей продажи [8].

При проведении ИБЭ сравнение всегда должно проводиться с препаратами, терапевтическая эффективность которых признана доказанной. В идеале дженерик необходимо сравнивать с оригинальным, зарегистрированным в РФ препаратом. При этом должны соблюдаться следующие условия [5, 9]:

- исследования должны проводиться в аккредитованных и оснащенных современным оборудованием лабораториях, возглавляемых или экспертируемых авторитетными в данной области специалистами;
- дизайн исследования и протокол пред- и пострегистрационных (!) испытаний должны быть согласованы с учетом мнения Независимого и локального этического комитета;
- для расчета выборки испытуемых и обработки результатов исследований должны использоваться современные, признанные мировым сообществом статистические программы;

• особое внимание следует уделить первичной и вторичной пробоподготовке, дублирующему контролю определения параметров;

- отчеты по проведенным исследованиям должны содержать полный перечень исполнителей, клинические и аналитические данные, первичную медицинскую документацию, полный «пакет» хроматограмм и других данных аналитической обработки биообразцов.

Все перечисленные условия можно соблюсти лишь на базе испытательного центра, оснащенного самым современным аналитическим оборудованием и укомплектованного специалистами высшей квалификации [11, 13]. При этом такой центр должен быть в состоянии решать следующие задачи:

1. Проведение клинических исследований новых лекарственных препаратов;
2. Проведение ИБЭ (цель: регистрация в РФ);
3. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), в первую очередь для препаратов с «узким терапевтическим диапазоном», для оптимизации фармакотерапии или для решения вопроса о замене одного препарата другим при отсутствии терапевтического эффекта или развитии значительных побочных эффектов;
4. Проведение выборочных фармакокинетических исследований для уже имеющихся в продаже на отечественном рынке ЛП;
5. Проведение выборочных фармацевтических исследований с целью выявления внесенных фирмой-изготовителем изменений в состав лекарственной формы или для выявления фальсификатов;
6. Возможное установление корреляционной зависимости между исследованиями *in vitro* и *in vivo*;
7. Публикация полученных результатов в открытой печати;
8. Обучение сотрудников фармацевтических компаний и других учреждений проведению подобных исследований [1, 9 – 11].

Весьма важной представляется проблема информирования врачей общей практики. К сожалению, в настоящее время в России нет централизованной базы данных для врачей и провизоров ни по оригинальным, ни по воспроизведенным продуктам, которая содержала бы результаты исследований на каждый из этапов. Отсутствие объективной информации о терапевтической эквивалентности дженериков вызывает у специалистов неуверенность в их качестве и взаимозаменяемости, что мешает воспользоваться их экономическими преимуществами.

В результате проблема выбора ЛП практикующим врачом в каждом конкретном случае стоит по-прежнему достаточно остро. Возможность пользоваться систематизированной и непрерывно обновляющейся информацией об альтернативных лекарствах могла бы значительно повысить уровень и качество обслуживания населения нашей

страны и обеспечить более высокую безопасность фармакотерапии.

Результаты ИБЭ практически недоступны для широкого круга клиницистов, хотя в ряде случаев при наличии у врача соответствующих знаний дали бы ему возможность составить адекватное мнение о конкретном дженерике.

По нашему мнению, результаты ИБЭ должны регулярно публиковаться в открытой печати, причем это необходимо закрепить законодательно. Подобные публикации полезны, во-первых, практическим врачам, которые в настоящее время выписывают рецепты на применение того или иного ЛП в основном по информации, содержащейся в справочной литературе (обычно это «Видаль» или «Энциклопедия лекарств»), где, как правило, цитируются только данные по инновационным препаратам; во-вторых, публикация таких материалов должна заставить исполнителей более тщательно относиться к проводимым исследованиям.

Несколько слов о стоимости проведения ИБЭ. В свое время Главный санитарный врач РФ сказал, что водка, которую продают ниже определенной цены, является либо поддельной, либо контрафактной. В полной мере эти слова можно отнести и к стоимости проведения ИБЭ, а также любых клинических исследований. Нам представляется, что стоимость проведения подобных исследований (без учета аренды помещений, накладных расходов, амортизационных отчислений, прибыли) должна складываться из следующих статей: внеклинических (составление и ведение документации, подбор добровольцев, контроль и управление за проведением ИБЭ, первичная подготовка проб, транспортировка проб, оплата услуг добровольцев и т.п.), клинических расходов и аналитических расходов, а также расходов по проведению фармакокинетических и статистических расчетов и написанию окончательного отчета. По нашим подсчетам себестоимость внеклинических и клинических (лабораторный скрининг добровольцев, пребывание добровольцев в исследовательском центре, оплата труда исследователей, оплата труда процедурных сестер, расходные материалы, реагенты и т.п.) расходов составляет примерно 325 тыс. руб. (в пересчете на рекомендованную выборку 18 человек).

Стоимость аналитических расходов складывается из затрат на разработку аналитического метода определения, его валидации, на проведение подготовки проб для аналитического определения, собственно проведения анализа каждой пробы (причем такой анализ необходимо проводить дважды для получения качественных результатов), расчета хроматограмм, составления таблиц концентраций. При этом минимальная стоимость может достигнуть 110 тыс. руб. Расчет ФК-параметров, статистические расчеты, анализ полученных резуль-

татов, составление окончательного отчета составит минимально 40 тыс. руб. (те же 18 человек).

Такая сумма (итоговая: клиническая часть 325 тыс. + аналитическая часть 110 тыс. + отчет 40 тыс.) получается, как мы уже указывали, без учета накладных расходов, из стоимости аренды помещения, амортизационных расходов, налоговых отчислений и прибыли. Таким образом, если стоимость подобного исследования оказывается менее указанной, значит, исследование проводилось (если оно вообще проводилось) по существенно сокращенной программе с использованием значительно меньшего числа добровольцев (здесь особенно важна роль мониторинга клинической составляющей исследования), либо далеко не каждая проба анализировалась. Это означает, что результаты, подобного «исследования» не корректны, и выводы, полученные в конце такой работы, не соответствуют действительности. Здесь необходимо вспомнить о публикации результатов исследований, которые могут помочь в сокращении большого количества находящегося на прилавках аптек некачественных дженериков.

Проверка данных по итоговой стоимости производится следующим образом. Для получения разрешения на проведение клинических исследований МЗСР РФ, в соответствии с ныне действующим законодательством, требует приложения договоров с клиническим центром, где прописаны все финансовые условия, согласно утвержденным больничным тарифам. Отдельно оговорено и прописано вознаграждение для исследователей и волонтеров.

Таким образом, из всего изложенного следует:

1. Каждое ИБЭ должно проводиться по установленным в РФ правилам.
2. Мониторинг ИБЭ нужно проводить на каждом этапе исследования (от отбора добровольцев, проведения обязательных в этом случае скрининговых анализов, до аналитических процедур).
3. Окончательный отчет должен содержать всю первичную документацию (информацию о добровольцах, подробное описание метода исследования с предоставлением данных по валидации и полного количества полученных хроматограмм), описания используемых фармакокинетических программ (по возможности лицензированных), подробного описания статистических расчетов и на основании этих документов содержать доказательный вывод.
4. Необходима публикация результатов исследования (без данных, содержащих конфиденциальную информацию) в открытой печати, доступной для практических врачей.
5. Желательно проведение выборочных ИБЭ для препаратов, качество которых у практических врачей вызывают сомнения. Оплату подобных исследований должно взять на себя государство, с обязательными выводами о производителях нека-

чественных препаратов и исполнителях некачественных исследований.

Отказавшись по известным причинам от полной прозрачности, открытости, доступности и контролируемости предрегистрационных досье и результатов пострегистрационных испытаний, мы опять рискуем выбрать дорогу, ведущую в никуда. Конкуренция на фармацевтическом рынке должна быть добросовестной и базироваться на строгом соблюдении требований контрольно-разрешительной системы к качеству и полной открытости результатов испытаний в широком доступе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation (<http://www.fda.gov/cder/ob/>).
2. Bio-International 2: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies. Int. Conf. of F. I. P., Munich, Germany, June 15 – 17 (1994). Blume H. H., Midha K. K., Eds. Stuttgart: Medpharm Scientific Publ., 1995.
3. CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Biostatistical methodology in clinical trials in applications for marketing authorizations for medicinal products. Note for guidance III/3630/92-EN. Statist Med 1995; 14:1658–1682.
4. Arturson P., Palm K., Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. Adv Drug Delivery Rev 1996; 22:67–84.
5. EMEA. The rules governing medicinal products in the European Union. Investigat Bioavail Bioequiv 1998;3C:231–244.
6. FDA. Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 20th Edition. 2000.
7. Jacques S. L. Understanding equivalence trials (and why we should care). CJEM/JCMU 2000;2(3).
8. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: 34th Report. WHO Technical Report Series No. 863. Geneva, 1996;114–154.
9. Регламент исследования биоэквивалентности лекарственных средств в Российской Федерации. Методические указания. М., 2008.
10. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services, Food

and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. USA, 1997.

11. Stewart B. H., Chan O. H., Lu R. H., et al. Comparison of intestinal permeability determined in multiple *in vitro* and *in situ* models: relationship to absorption in humans. Pharm Res 1995;12:693–699.
12. Рудык Ю. С. К вопросу о терапевтической эквивалентности лекарственных средств. Рационал. фармакотер. 2007; № 2:11–16.
13. EU Guidance on Bioequivalence and Bioavailability (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp>). New EU Directive 2004/27/EC: Art. 10.1 (www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp). Faassen et al. Clin Pharmacokinet 2004;43:1117.
14. Каркищенко Н. Н., Хоронько В. В., Сергеева С. А., Каркищенко В. Н. Фармакокинетика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001
15. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4th Ed. Malvern, PA: Lea & Febiger, 1991.
16. Rowland M., Tozer T. N. Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications. Malvern, PA: Lea & Febiger, 1989.
17. Левин М., Чумак В., Баула О., Герасимчук Т. Тест «Растворение» в подтверждение биофармацевтического качества лекарственных средств. Перспективы использования и основы теории растворения. Вісник фармакол. та фармації. 2006;№ 1:16–20.
18. Guideline Title Investigation of Chiral Active Substances. Legislative basis Directive 81/852/EEC as amended. 1998.
19. Чубенко А. В., Бабич П. Н., Лапач С. Н. и др. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств. Методические рекомендации. Киев: Изд. дом «Авиценна», 2003.
20. Мальцев В. И., Распутняк С. С. Сравнительные клинические испытания генерических лекарственных средств. Вісник фармакол. та фармації. 2006;№ 6:2–11, а также интернет-ресурсы: <http://www.remedi-um.ru>, <http://www.egagenerics.com>, <http://www.gphaonline.org>

Сведения об авторах:

Соколов Андрей Владимирович

руководитель испытательной лаборатории Национального агентства клинической фармакологии и фармации, д-р. биол. наук, профессор

Липатова Ирина Сергеевна

руководитель группы медицинского сопровождения исследований фармакокинетики, биоэквивалентности и ранних фаз клинических исследований Национального агентства клинической фармакологии и фармации, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 8.

Телефон: +7 (495) 933–9595

E-mail: irina_lipatova@mail.ru, Sokol.pharm@mail.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Drug Provision

Original Products and Generics: the Problem of Choice

A. V. Sokolov, I. S. Lipatova

Considered is the problem of choice: positive and negative aspects of the development, production and use of original and generic drugs in the format of political and economic policy of the pharmaceutical business in Russia.

Keywords: medicinal drugs, original drugs, generics, clinical trials, good clinical practice, good manufacturing practice, bioequivalence, pharmacokinetics.

Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции»

Н. Д. Бунтян, Н. В. Коробов, Д. Б. Утешев, А. Н. Яворский

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития
России, Москва

Рассматриваются некоторые проблемы в области назначения и продвижения лекарственных препаратов по неутвержденным показаниям. Представлены сведения о распространенности явления, его отрицательных и положительных сторонах, сопутствующих правовых и этических проблемах. Приводятся примеры судебных разбирательств, связанных с незаконным продвижением производителями лекарственных препаратов по неутвержденным показаниям. Сделан вывод о необходимости совершенствования правовой и этической сторон применения лекарственных препаратов по неутвержденным показаниям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные средства; применение по неутвержденным показаниям; правовые аспекты.

Лекарственная терапия является одним из самых эффективных и распространенных методов лечения заболеваний и проводится в соответствии с официальными рекомендациями, указанными в инструкции по применению каждого лекарственного препарата (ЛП). Однако практикующим врачам не запрещено назначать ЛП по показаниям, не указанным в официальной инструкции по его применению. Эта практика обозначается такими терминами, как применение препарата «вне утвержденных показаний», «не предусмотренное инструкцией по применению», «вне предписания», «вне инструкции», и в последние годы является предметом активного обсуждения в зарубежной печати. В США, где надзорные функции за контролем в сфере здравоохранения являются наиболее жесткими, Агентством по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) принят термин «off-label use»: «применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции» [1]. В отечественной научной литературе этому вопросу пока уделяется мало внимания: из значимых публикаций можно отметить лишь статью Е. А. Вольской, посвященной правовым аспектам назначения лекарственных средств «вне инструкции» [2]. Достаточно полно проблема изложена в трех публикациях В. Юдина в украинском еженедельнике «Аптека online» [3 – 5]. Целью настоящей работы явилось рассмотрение некоторых новых проблем, возникших в последние

годы в области применения и продвижения ЛП по показаниям, не предусмотренным инструкцией по применению.

Практика применения ЛП «вне инструкции» довольно широко распространена во всем мире. Так, в масштабном исследовании, проведенном в США в 2001 г., было показано, что из 725 млн учтенных назначений ЛП по показаниям «вне инструкции» было использовано около 150 млн препаратов, что составило около 21 %, причем 73 % из этих препаратов не имели достаточной доказательной базы своей эффективности и безопасности по сделанным назначениям [6]. В этой же работе отмечено, что наиболее часто «вне инструкции» применялись противосудорожные (46 %), сердечно-сосудистые (46 %, кроме гипополипидемических и антигипертензивных) и противоастматические (42 %) лекарственные средства.

Достаточно высок этот показатель и в других странах и для других групп ЛП. Например, по данным проспективных исследований, проведенных во Франции в период с 1990 по 2002 г., назначение противоопухолевых средств «вне инструкции» у детей и взрослых составляло от 6,7 до 33,2 %. В большинстве случаев препараты назначались с паллиативной целью, и у некоторых пациентов наблюдалось клиническое улучшение [7].

Проблема применения ЛП «вне инструкции» в последние годы активно изучается с позиций научных критериев эффективности. Показательным примером научного исследования в этой области

может служить обзор о внутривенном применении иммуноглобулина, в котором проанализированы данные 138 клинических исследований с участием более 7 тыс. пациентов, причем в 128 исследованиях препарат применялся не по утвержденным показаниям [8]. Результатом работы явились данные о положительном эффекте препарата (на основе мета-анализов) при некоторых состояниях, например, неудачных попытках искусственного оплодотворения *in vitro*, рассеянном склерозе, иммунной тромбоцитопенической пурпуре, пемфигиде. Авторы считают, что клиницистам следует четко определять границы применения этого препарата по не утвержденным показаниям и проявлять сдержанность в его назначении по недостаточно доказанным показаниям. Подобные работы несомненно полезны для расширения показаний к применению ЛП «вне инструкции», так как основаны на результатах научных исследований.

Как реально существующая практика применение ЛП «вне инструкции» имеет отрицательные и положительные стороны. Эти противоречия сформулированы в работах американских исследователей и представлены ниже [9].

Некоторые отрицательные стороны практики применения препаратов «вне инструкции» включают:

- снижение ожидания потребителей (врача и пациента) в плане оценки безопасности и эффективности новых ЛП;
- ослабление стимулов производителей к проведению исследований по обоснованию изменений, вносимых в инструкцию по применению ЛП;
- увеличение вероятности проявления у ЛП ранее нераспознанных свойств в отношении безопасности и эффективности клинического применения;
- распространение использования ЛП в популяциях, в которых исследования не проводились (например, дети, пожилые пациенты).

Некоторые положительные стороны применения препаратов «вне инструкции»:

- способствует развитию клинических инноваций, особенно для пациентов, не отвечающих на стандартную терапию;
- может быть единственным способом лечения при нераспознанных состояниях или для популяций пациентов, в которых препарат не проходил клинические исследования;
- позволяет врачам видеть тенденцию роста доказательств эффективности препарата еще до проведения формальных клинических исследований;
- увеличивает объем возврата инвестиций в разработку препарата или прибыль производителя.

Назначение ЛП «вне инструкции» имеет три основных причины:

- 1) неосведомленность врачей;

- 2) активное продвижение препарата на рынке производителем;

- 3) вынужденное применение по жизненно важным показаниям.

Отдельного рассмотрения заслуживает еще одна возможная причина — самостоятельное применение пациентами ЛП, отпускаемых без рецепта.

Недостаточную осведомленность врачей о правильности применения лекарств можно рассматривать как добровольное заблуждение. В специально проведенном масштабном исследовании было показано, что в большинстве случаев основной причиной назначения ЛП по неутвержденным показаниям является неосведомленность врача о разрешенных показаниях к применению препарата [10]. Например, 26 % опрошенных врачей ошибочно считали, что лоразепам разрешен FDA для лечения хронической тревоги, и эта цифра увеличивалась до 33 % респондентов, реально назначавших препарат по этому показанию; для нейролептика кветиапина (Seroquel) доля опрошенных врачей, считавших его разрешенным для лечения деменции с ажитацией, составляла 13 %, а врачей, назначавших этот препарат при указанной патологии, оказалось 19 %. Из представленных данных следует, что 7 % (разница между 33 и 26 %) опрошенных врачей назначали лоразепам и 6 % (разница между 19 и 13 %) — кветиапин, заведомо зная, что расширяют показания, указанные в инструкции по применению этих препаратов. Одна из причин такого «расширительного подхода» может быть обусловлена технологией продвижения ЛП на фармацевтическом рынке его производителем.

Действительно, в рассматриваемой проблеме прослеживается конфликт интересов трех сторон — регуляторных органов в сфере применения лекарств, производителя и потребителя ЛП (в лице пациента и лечащего врача). Так, регуляторные органы в развитых странах ограничивают широкое применение ЛП по показаниям, отсутствующим в инструкции по применению. Производитель в первую очередь заинтересован в эффективном продвижении своих ЛП на фармацевтическом рынке, в том числе и по показаниям «вне инструкции» с целью получения дополнительной прибыли с продаж. Потребитель в лице пациента предпочитает использовать эффективные, безопасные и доступные ЛП и по своему положению не должен приветствовать применение ЛП «вне инструкции» из-за недостаточно изученной безопасности и эффективности ЛП в случае применения по неутвержденным показаниям. Потребитель в лице врача с одной стороны обязан следовать стандартам лечения, а с другой — имеет право брать на себя в некоторых ситуациях ответственность за назначение ЛП «вне

инструкции». Эта возможность врача как раз и является привлекательной для производителя, продвигающего с помощью врачей ЛП по неутвержденным показаниям, без обязательного официального клинического исследования.

Обозначенный конфликт интересов в последние два года проявился в виде судебных разбирательств регуляторных органов и производителей лекарств, результатом которых стали огромные финансовые выплаты компаний за ненадлежащую рекламу и продвижение ЛС по показаниям «вне инструкции».

Два показательных примера приведены в редакционной статье мартовского номера журнала *JMCP* за 2009 г. [11]. Так, одна из крупнейших фармацевтических компаний мира Eli Lilly and Co. готова выплатить около 1,42 млрд долл. за урегулирование уголовного и гражданского иска в отношении продаж атипичного нейролептика оланзапина (торговое название Zyprexa), которое было инициировано Отделом по контролю за мошенничеством в медицинской сфере. Это лекарственное средство продвигалось с целью лечения слабоумия у пожилых и болезни Альцгеймера, хотя препарат не был предназначен для подобного использования. В ходе судебного разбирательства компания признала себя виновной в нарушении «Федерального закона о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметике» («Federal Food, Drug and Cosmetic Act»).

Следует отметить, что компания еще за несколько месяцев зарезервировала на эти цели 1,48 млрд долл. Такая политика производителя вполне очевидна, так как продажи указанного препарата, в том числе по показаниям «вне инструкции», принесли Eli Lilly 4,8 млрд долл. с 2007 г. Налицо ситуация, когда производителю лекарств выгоднее нарушить закон и понести издержки, чем действовать строго в рамках закона. Противозаконно, наказуемо, но эффективно в плане получения прибыли.

Вторым примером намеренного включения затрат на судебные издержки в свои будущие прибыли является ситуация с несколькими ЛП, производимыми компанией Pfizer: нестероидном противовоспалительном препарате валдекоксибе (Vextra), нейролептике зипразидоне (Geodon), противоэпилептическом средстве прегабалине (Lyrica) и антибиотике линезолиде (Zyvox). Так, валдекоксиб разрешен для применения при лечении артрита и менструального дискомфорта, но продвигался как средство для лечения острого болевого синдрома любого происхождения. Производитель согласился с решением суда, в результате чего он выплатит сумму штрафа в 2,3 млрд долл., которая является рекордной в истории американской юриспруденции.

Наряду с продвижением препарата по незарегистрированным показаниям компанию обвинили в том, что она выплачивала вознаграждение и оказывала роскошное гостеприимство представителям органов здравоохранения, стимулируя тем самым рост продаж производимых ею лекарственных средств. Компания заранее отложила 2,3 млрд долл. для будущего штрафа, т.е. она заблаговременно предусмотрела возможные санкции еще до объявления решения Министерством юстиции США.

Еще одним показательным случаем стало заключение в апреле этого года мирового соглашения между Федеральным правительством США и шведско-британским фармацевтическим гигантом AstraZeneca, который заплатит штраф в размере 520 млн долл. за продвижение на рынке антипсихотического препарата кветиапин (Seroquel) для лечения нарушений сна и ряда психических расстройств (болезнь Альцгеймера, тревога, депрессия), несмотря на то, что FDA не выдавало разрешения на подобное использование препарата. Кветиапин занимает второе место по объему продаж препаратов производителя, и только в 2009 г. он составил 4,9 млрд долл. [12].

Незапрещенная практика назначения врачами ЛП «вне инструкции» является «серой зоной» в области контроля за лекарствами. О роли врачей в деятельности компаний по продвижению препаратов по неутвержденным показаниям свидетельствует следующий случай. Фармацевтическая компания Ortho-McNeil Pharmaceutical LLC, являющаяся подразделением Johnson & Johnson, в мае 2010 г. признала свою вину в продвижении на рынке препарата топирамат (Торамат) по неразрешенным показаниям и выплатит штраф в размере 81,5 млн долл., из которых 6,1 млн долл. — уголовный штраф. Топирамат, разрешенный к применению для лечения эпилепсии, продвигался на рынке без данных надлежащих клинических исследований для лечения биполярного расстройства и алкогольной зависимости. Эту деятельность компания проводила с помощью нанятых в специальную программу «Doctor-for-a-Day» врачей с выплатой им по 3000 долл. за распространение информации о применении препарата по незарегистрированным показаниям. Действия компании квалифицированы судьей как противозаконные. Следует учесть, что объем продаж топирамата в 2008 г. составил 2,7 млрд долл., а в 2009 г. — 1,15 млрд долл. (в связи с окончанием действия патента) [13].

Приведенные примеры юридических последствий продвижения и применения ЛП по показаниям «вне инструкции» свидетельствуют о выходе проблемы на новый уровень в связи с огромными

финансовыми потоками в этой «серой зоне» сферы обращения лекарственных средств и заставляют регуляторные органы принимать соответствующие меры, направленные на предупреждение нарушений и даже преступных действий со стороны компаний-производителей.

Наиболее жесткие требования действуют в США. Однако, исходя из реального состояния этого сектора применения ЛП, требования к производителям периодически подвергаются пересмотру. Так, в 2007 г. FDA выпустила инструкции, согласно которым разрешаются продажи препаратов и реклама их применения, базирующаяся не только на результатах клинических испытаний по «классическим» протоколам, но и с учетом ограниченных научных исследований.

Таким образом, на первый взгляд фирма-производитель может произвольно выбирать пути продвижения своего продукта и, соответственно, экономить на затратах, связанных с клиническими испытаниями. В этой связи совершенно обоснованно возникают опасения о снижении контроля при применении препаратов только лишь на основании ограниченного числа исследований. 13 января 2009 г. FDA опубликовала новые рекомендации, которые изменили правила для производителей, касающиеся распространения информации о применении препаратов, назначаемых по неутвержденным показаниям. С одной стороны, они носят более разрешительный характер, так как компаниям больше не требуется представлять предварительные копии статей в FDA и они не ограничены в распространении журнальных статей о применении препаратов не по прямому назначению. С другой — в новых правилах более жесткие требования к обеспечению безопасности применения препаратов по показаниям «вне инструкции».

Среди стран Европы система контроля применения ЛП по неутвержденным показаниям наиболее развита в Германии, где правительством создана специальная комиссия, разработавшая критерии применения и составившая перечни препаратов, которые могут или не могут быть использованы для лечения в определенных случаях по неутвержденным показаниям [2].

Правовой основе применения препаратов «вне инструкции» в нашей стране долгие годы не уделялось должного внимания. Приказ Минздравсоцразвития России № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям», вышедший в 2005 г., допускает применение незарегистрированных в РФ препаратов «в случае необходимости индивидуального применения по жизненным показаниям», что в определенной степени можно распространить и на практику применения зарегистрированных препаратов по неутвержденным показаниям. В плане продви-

жения лекарств на фармацевтическом рынке важным является пункт Федерального закона «О рекламе» от 13 марта 2006 г. № 38-ФЗ, в котором прописано, что «Сообщение в рекламе о свойствах и характеристиках, в том числе о способах применения и использования лекарственных средств и медицинской техники допускается только в пределах показаний, содержащихся в утвержденных в установленном порядке инструкциях по применению и использованию таких объектов рекламирования» (гл. 3, ст. 24, п. 6).

В нашей стране еще не было громких административных и уголовных дел по поводу незаконного продвижения лекарств на фармацевтическом рынке. Но с целью предупреждения возможных негативных последствий продвижения и применения лекарств по неутвержденным показаниям для общества, пациентов и производителей лекарственных средств необходимо усиление правовой базы в этом секторе сферы обращения лекарств.

Руководители государства и Министерства здравоохранения и социального развития неоднократно призывали фармацевтические компании и их многочисленных посредников не стремиться извлекать сверхприбыли, пользуясь несовершенством правовой базы. В принятом новом законе «Об обращении лекарственных средств» предусматривается регулирование всех этапов обращения лекарственных средств, а вопросу размещения и распространения информации о ЛП посвящена отдельная статья. В частности, в статье 67 этого закона определены источники, в которых может содержаться информация о лекарственных средствах, а в аспекте их продвижения указано, что «рекламные материалы о лекарственном препарате, отпускаемом без рецепта, должны соответствовать инструкции по применению лекарственного препарата».

Таким образом, в нашей стране сделан очередной шаг в сторону реализации провозглашенного ВОЗ принципа: «лекарственный препарат — это действующее вещество и информация о нем», подразумевая под этим и регламентирование применения препарата. Тем не менее, применение и продвижение ЛП «вне инструкции» требует серьезной дальнейшей разработки как правового, так и этического сопровождения с целью соблюдения прав пациентов и участников сферы обращения лекарственных средств, а также предупреждения нарушений, в том числе и умышленных противозаконных действий со стороны компаний-производителей. Важным направлением является также работа по повышению уровня информированности врачей о степени доказательности эффективности и безопасности применения ЛП по показаниям «вне инструкции», а также об ответственности, которую несет врач, назначая лекарства по неутвержденным показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buckman Co. v. Plaintiffs' Legal Comm. (98-1768) 531 US 341 (2001). <http://www.law.cornell.edu/supct/html/98-1768.ZO.html>.
2. Вольская Е. А. Правовые аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Фарматека 2009;№ 6:70–73.
3. Юдин В. Кому нужна инструкция по применению? (ч. I). Аптека online 2009;№ 41(712):19.10. URL: <http://www.apteka.ua/article/15659>.
4. Юдин В. Кому нужна инструкция по применению? (ч. II). Там же 2009;№ 42(713): 26.10. URL: <http://www.apteka.ua/article/17059>.
5. Юдин В. Кому нужна инструкция по применению? (ч. III). Там же 2009;№ 48(719): 07.12. URL: <http://www.apteka.ua/article/19682>.
6. Radley D. C., Finkelstein S. N., Stafford R. S. Off-label prescribing among office-based physicians Arch Intern Med 2006;166:1021–1026.
7. Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. Lancet Oncol 2008;Nov; 9(11):1102–1107.
8. Leong H., Stachnik J., Bonk M. E., Matuszewski K. A. Unlabeled uses of intravenous immune globulin. Am J Health Syst Pharm 2008;Oct;65(19): 1815–1824.
9. Off-label use often not evidence-based: physicians lack knowledge of off-label drug use and FDA approval status. Study finds. <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/08/090821135011.htm>
10. Chen D. T., Wynia M. K., Moloney R. M., Alexander G. C. US physician knowledge of the FDA-approved indications and evidence base for commonly prescribed drugs: results of a national survey. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2009;18(11):1094–1100.
11. Curtiss F. R., Fairman K. A. Contradictory actions on off-label use of prescription drugs? The FDA and CMS versus the US Justice department. J Managed Care Pharm 2009;15(2):161–165.
12. US reaches \$520 mil AstraZeneca settlement. <http://www.azcentral.com/business/articles/2010/04/27/20100427astra-zeneca-settlement.html#ixzz0niWcpi7b>

13. J&J Unit Pleads Guilty to Unapproved Epilepsy-Drug Marketing <http://www.bloomberg.com/apps/news?sid=aaBpsXD5CLBo&pid=20601087>

Сведения об авторах:**Бунятян Наталья Дмитриевна**

заместитель директора по научной работе
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России,
д-р фарм. наук, профессор

Коробов Николай Васильевич

руководитель сектора научно-аналитического отдела
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России,
канд. мед. наук, доцент

Утешев Даниил Борисович

руководитель сектора научно-аналитического отдела
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России,
д-р мед. наук, профессор

Яворский Александр Николаевич

руководитель научно-аналитического отдела
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России,
д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8.
Телефон: +7 (495) 234-6104 доб. 3218
E-mail: nvkorobov@mail.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE**Drug Provision****Off-Label Drugs: Some Aspects of Their Use and Promotion**

N. D. Bunyatyan, N. V. Korobov, D. B. Uteshev, A. N. Yavorskii

Problems of prescription and promotion of the off-label drugs are discussed. The information about the incidence of this phenomenon, its negative and positive sides, related legal and ethical issues is provided and exemplified in court trials concerning the illegal promotion of drugs by pharmaceutical manufactures. The liability (urgent need) to improve the legal and ethical concerns related to off-label drugs problem is substantiated.

Keywords: off-label drugs; legalistic (regulatory) aspects.

Концепция развития российского здравоохранения: проблемы обеспечения кадрами в сфере организации здравоохранения и общественного здоровья

С. Г. Боярский

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

Эффективное функционирование системы здравоохранения определяется среди прочего хорошо подготовленными медицинскими кадрами. Успешность реформы здравоохранения напрямую зависит от их способности и готовности к ее практической реализации. При реформировании системы кадрового обеспечения здравоохранения необходимо: сформулировать приоритеты развития кадрового потенциала в сфере организации здравоохранения и общественного здоровья в общем контексте целей модернизации отрасли; сформулировать функции специалистов в рамках должностных инструкций и разработать пути непрерывного профессионального развития; разработать перечень компетенций, а на их основании — квалификационные требования; разработать новые или пересмотреть имеющиеся учебные планы и основные образовательные программы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: концепция развития здравоохранения; реформа здравоохранения; подготовка медицинских кадров; организация здравоохранения; общественное здоровье; компетенции; образовательная программа; учебный план.

Как отмечено в проекте Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г., эффективное функционирование здравоохранения определяется совершенствованием организационной системы, позволяющей обеспечить формирование здорового образа жизни и оказание качественной бесплатной медицинской помощи всем гражданам, развитием инфраструктуры и ресурсного обеспечения здравоохранения, а также наличием хорошо подготовленных медицинских кадров [1].

Практическая реализация задач, поставленных перед здравоохранением, затрагивает такие давно обделенные вниманием аспекты, как укрепление здоровья населения, здоровый образ жизни. Значительное внимание уделяется вопросам развития высокотехнологичной медицинской помощи, лекарственного обеспечения населения. Активное развитие получила информатизация отрасли и ряд других направлений.

Масштабные структурные преобразования отечественного здравоохранения как наметившиеся, так и уже происходящие, на первый план выносят вопрос о профессиональных кадрах как об исполнителях решений правительства на местах: в регионах, на уровне местного самоуправления, в медицинских организациях, и пр.

Безусловно, вопросам развития кадрового потенциала отрасли в настоящее время уделяется определенное внимание. Так, Министерством здравоохранения и социального развития среди основных проблем отрасли названа низкая укомплектованность поликлиник врачами (56 % в 2005 г.), высокий коэффициент совместительства (1,45), а также тот факт, что 30 % врачей участковой службы не проходили специализацию более 5 лет. Среди ожиданий от приоритетного национального проекта «Здоровье» названы повышение престижа труда медицинских работников первичного звена здравоохранения, за счет этого — повышение доступности и качества первичной медицинской помощи, повышение квалификации участковых врачей [2].

Министр здравоохранения и социального развития Т. А. Голикова на расширенном заседании коллегии Министерства 26 марта 2010 г. отметила: «Реализация приоритетных национальных проектов еще раз доказала, что важной проблемой, стоящей перед отечественным здравоохранением, является проблема кадров» [3]. Понимая это, руководство отрасли предпринимает определенные усилия в направлении совершенствования кадрового потенциала. Так, в результате совместной с

союзом ректоров медицинских вузов работы министерством было разработано новое поколение федеральных государственных образовательных стандартов (ФГОС) высшего и среднего профессионального образования по медицинским и фармацевтическим специальностям. Специально созданы учебно-методические комиссии с целью методического сопровождения ФГОС нового поколения по обеспечению готовности выпускников к самостоятельной профессиональной деятельности в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи. В целях проведения мониторинга медицинских и фармацевтических кадров вводится Федеральный регистр медицинских работников на всей территории страны. Для приведения образовательного уровня специалистов здравоохранения в соответствие с занимаемой должностью в 2009 г. разработаны и утверждены квалификационные требования к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения.

Однако среди планов и перспектив развития кадров в отрасли нам практически не встречалось упоминаний о таком важном контингенте профессионального сообщества, как организаторы здравоохранения. Это представляется очевидным просчетом в реализации политики здравоохранения, поскольку именно организаторы здравоохранения по своим должностным обязанностям являются ключевым звеном в процессе воплощения в жизнь решений федеральных органов исполнительной власти, отвечающих за государственную политику в области охраны здоровья граждан. Успешность этой политики напрямую зависит от *способности* и *готовности* организаторов на местах обеспечить ее практическую реализацию. При этом *способность* подразумевает наличие навыков гибкого реагирования на вызовы непрерывно меняющейся социально-экономической среды, что в свою очередь обусловлено владением научно обоснованными и этически приемлемыми методами управления в сфере здравоохранения, обладанием современными знаниями как в профессиональной, так и в смежных областях. *Готовность* специалистов следовать определенной политике отрасли в определяющей степени зависит от профессионального образования и воспитания, то есть от сформировавшихся у них ценностей, мотиваций и стимулов, которые закладываются на всех этапах профессионального образования, развиваются в процессе профессиональной переподготовки и повышения квалификации. Это в свою очередь означает, что перед системой профессионального образования отрасль может ставить задачи по подготовке специалистов в соответствии не только с техническими,

но и с этическими и политическими приоритетами развития.

Следует отметить, что имеются различные мнения о том, кого относить к этой профессиональной категории. Согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 7 июля 2009 г. № 415 «Об утверждении Квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения», специалисты в области «организации здравоохранения и общественного здоровья», получившие соответствующее послевузовское или дополнительное профессиональное образование и имеющие соответствующий сертификат специалиста, имеют право занимать должности:

- руководителей учреждений здравоохранения и учреждений здравоохранения по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

- заместителей руководителей учреждений здравоохранения и учреждений здравоохранения по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

- врачей-методистов;

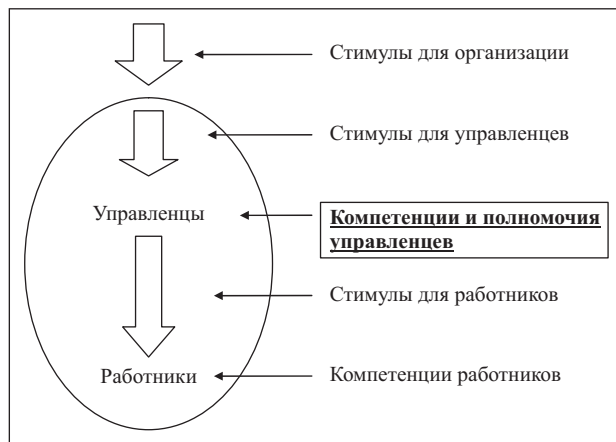
- врачей-статистиков;

- специалистов системы медицинского страхования;

- специалистов органов управления здравоохранением всех уровней.

Среди специалистов существует мнение, что заведующие отделениями в медицинских организациях также должны быть отнесены к организаторам здравоохранения и, следовательно, требуют соответствующей подготовки. Кроме того, ряд лиц, не имеющих медицинского образования и работающих в сфере организации здравоохранения, по распространенному мнению, также может быть причислен к организаторам здравоохранения, например, экономисты медицинских учреждений, специалисты системы медицинского страхования и т.п. Очевидно, в силу этих причин в сфере экономического образования активно развиваются специализации в здравоохранении, главным образом, в рамках специальностей «экономика и управление на предприятии», «менеджмент организации», «мастер делового администрирования».

Помимо управления медицинской организацией существует другой важный аспект деятельности специалиста по организации здравоохранения и общественному здоровью, представляющий в настоящее время всевозрастающий интерес у общества и государства. Он касается основной цели деятельности системы здравоохранения, а именно — сохранения и укрепления здоровья населения. Наряду с повышением качества и доступности медицинской помощи приоритетным направлением раз-



Шесть ключевых аспектов результативной работы организаций [6]

вития здравоохранения на ближайшие годы руководителями государства, правительства и отрасли называется формирование здорового образа жизни населения. Судя по предпринимаемым мерам, профилактическое направление отечественного здравоохранения планируется реализовывать в первую очередь через воздействие именно на образ жизни граждан.

Следует отметить, что профилактическое направление деятельности шире, чем только воздействие на образ жизни и требует от специалиста определенных знаний и навыков, касающихся разнообразных видов деятельности: организация работы с населением, с медицинским персоналом, взаимодействие в любых сферах, где происходит воздействие на здоровье населения. Соответственно, подготовка специалиста в сфере общественного здоровья, согласно опыту многих стран, требует компетенции в следующих предметных областях:

1. **Биостатистика** — сбор, хранение, извлечение, анализ и интерпретация данных о состоянии здоровья; дизайн и анализ исследований и экспериментов в области здоровья; концепции и практика анализа статистических данных.
2. **Эпидемиология** — распределение и детерминанты заболеваний, инвалидности и смертности в человеческой популяции, естественная история заболеваний и биологические основы здоровья.
3. **Окружающая среда и здоровье** — факторы окружающей среды, включая биологические, физические и химические факторы, влияющие на здоровье общества.
4. **Науки об управлении здравоохранением** — планирование, организация, управление, менеджмент, оценка и политический анализ программ в области здравоохранения.
5. **Поведенческие и социальные науки** — концепции и методы поведенческих и социальных наук, относящиеся к идентификации и решению

проблем общественного здоровья и управления здравоохранением [4].

В российском образовании к подготовке таких специалистов в настоящее время только пытаются приступить некоторые вузы, ориентируясь на международный опыт. Только в 2009 г. в Общероссийском классификаторе специальностей введена позиция «общественное здравоохранение» с квалификацией «магистр», однако очевидно, что до создания широкомасштабной системы подготовки таких специалистов должно пройти значительное время.

Важно отметить как положительный факт, что правительством осознанно предпринимаются первые усилия в направлении улучшения общественного здоровья. Не случайно в связи с этим с 2009 г. в России стартовала программа по формированию здорового образа жизни «Здоровая Россия» (включая борьбу с чрезмерным потреблением алкоголя и табака). Для формирования здорового образа жизни создана инфраструктура из 502 центров здоровья для взрослых, запланировано создание еще 193 детских центров здоровья. Работа в этих центрах требует от специалистов помимо навыков управления медицинской организацией также высокого уровня понимания вопросов укрепления общественного здоровья.

Поскольку в здравоохранении функционируют тысячи медицинских организаций разных форм собственности, трудится несколько сот тысяч работников разных специальностей, управление отраслью предполагает наличие достаточного числа управленцев, специалистов организационного профиля на всех уровнях, подготовленных в соответствии со стоящими перед ними задачами.

Принимая во внимание, что здравоохранение переживает непростой период реформирования, последовавший за продолжительным кризисом недофинансирования и системного политического застоя, эти специалисты должны обладать достаточно широким кругом компетенций, быть готовы к принятию решений и мотивированы к самостоятельной профессиональной деятельности. Очевидно, что это невозможно без соответствующих институциональных изменений, но здесь возникает дилемма: что должно быть готово в первую очередь — институты и законодательство или кадры. Не отрицая первичность системных преобразований, мы все же утверждаем, что без одновременного изменения подходов к кадровой политике в формировании профессионального сообщества организаторов здравоохранения самые дальновидные институциональные реформы обречены на постепенную дискредитацию именно в связи с отсутствием тех, кто способен их эффективно внедрять.

Упомянув институциональные преобразования в здравоохранении, на первое место следует вынести

расширение автономии бюджетных организаций в процессе их реорганизации в автономные учреждения и автономные некоммерческие организации. Как известно, в этих целях государственным и муниципальным учреждениям предоставляется большая самостоятельность в распоряжении имуществом и осуществлении поставленных перед ними задач, усиление ответственности, а также создание механизмов, позволяющих повысить эффективность, в том числе экономическую, функционирования бюджетного сектора экономики, причем не только в здравоохранении, но более широко в области науки, образования, здравоохранения, культуры, социальной защиты, занятости населения, физической культуры и спорта. Внедряя автономные организационно-правовые формы бюджетных организаций, государство снимает с себя обязанности гарантированного финансирования на основе сметы и ответственность по их обязательствам и предоставляет расширенные возможности организациям в новых организационно-правовых условиях по управлению фондами, включая их привлечение из иных, помимо государственного бюджета, источников.

Преобразование учреждений в новые организационно-правовые формы некоммерческих организаций позволит:

— решить вопрос внедрения в бюджетной сфере новых экономических механизмов и одновременно обеспечить надежную основу для реализации социальных гарантий, сохранив объекты социальной сферы в государственной (муниципальной) собственности;

— стать средством привлечения инвестиций в отрасли социальной сферы и расширения источников финансирования текущей деятельности этих организаций;

— создать необходимые стимулы и условия для существенного повышения эффективности использования кадровых, материально-технических и финансовых ресурсов;

— создать конкурентные способы распределения бюджетных средств, конкуренцию между организациями, борьбу за получателя социальных услуг;

— повысить качество предоставляемых населению услуг [5].

Очевидно, что преимущества новых организационно-правовых форм смогут проявиться только в случае успешного реформирования. А это зависит от способности и готовности всех работников, и в первую очередь управленцев, идти предложенным путем, осуществлять предлагаемую правительством реорганизацию, что в свою очередь, зависит от компетентности и заинтересованности руководства организаций. Для того, чтобы улучшить результативность их деятельности, у управленцев

должны быть стимулы и возможности, т.е. соответствующие навыки и полномочия (см. рисунок).

В представленной концептуальной схеме для нас наибольший интерес представляет аспект компетенций управленцев, т.е. вопрос подготовки и непрерывного профессионального развития специалистов в области организации, экономики здравоохранения и общественного здоровья. Утверждая, что действующая в отечественном здравоохранении система образования таких специалистов неадекватна реальным требованиям, мы считаем этот факт одним из важнейших среди причин неудовлетворительных результатов проводимых в отрасли преобразований, наряду с такими, как низкий уровень обеспечения материально-технической базы, систематическое недофинансирование на протяжении десятилетий, технологическая отсталость, в том числе в плане подготовки медицинских работников, инфраструктурная отсталость, плачевное состояние медицинской науки и пр.

При осуществлении реформирования системы кадрового обеспечения отрасли необходимо в корне пересмотреть подходы к подбору, подготовке, повышению квалификации, непрерывному образованию и ротации кадрового менеджмента.

Конструктивные предложения по изменению в этой области сводятся к следующему:

первое — руководству отрасли с привлечением профессионального сообщества работодателей необходимо однозначно сформулировать приоритеты развития кадрового потенциала в сфере организации здравоохранения и общественного здоровья в общем контексте целей модернизации отрасли;

второе — работодателю с привлечением специалистов необходимо детально описать деятельность организаторов здравоохранения и специалистов в области общественного здоровья в виде их функций в рамках должностных инструкций, укрупнить функции в отдельные специальности и направления подготовки, разработать пути непрерывного профессионального развития;

третье — работодателям совместно с системой подготовки кадров необходимо на основании функций разработать перечень компетенций для каждой специальности и направлению подготовки, а с учетом их — квалификационные требования, предъявляемые к специалистам для замещения должностей;

четвертое — академическое сообщество при поддержке и контроле работодателей должно разработать или пересмотреть имеющиеся учебные планы и основные образовательные программы по соответствующим специальностям и направлениям подготовки.

Таким образом, создание системы обеспечения отрасли профессиональными кадрами в области организации здравоохранения и общественного здоровья, основанное на горизонтальной преемственности управления отраслью, сообществе работодателей и сферы профессионального образования, будет способствовать эффективному развитию системы подготовки кадров, направленному на решение приоритетных задач развития отечественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. <http://www.zdravo2020.ru/concept>
2. Современное здравоохранение. Какие конкретные изменения ожидаются для граждан? <http://rost.ru/projects/health/p01/p16/a16.shtml>

3. Голикова Т. А. Выступление на расширенном заседании коллегии Минздравсоцразвития: 26 марта 2010. <http://www.minzdravsoc.ru/health/prior/99>
4. Критерии аккредитации Европейской ассоциации школ общественного здоровья. <http://www.aspher.org>
5. Предпосылки принятия закона об автономных учреждениях 08.06.2010. <http://gosfinansy.ru/practice/2338/20947/>
6. Roberts M. J., Hsiao W., Berman P., Reich M. R. Getting Health Reform Right. A Guide to Improving Performance and Equity. USA: Oxford University Press, 2008.

Сведения об авторе:

Боярский Сергей Георгиевич

декан факультета управления и экономики здравоохранения, доцент кафедры общественного здоровья и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, канд. мед. наук

Адрес для переписки

119992 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Телефон: +7 (499) 766-4232
E-mail: sergei_boyarsky@mail.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Professional Development

Concept of the Health Care Development in Russia: Problems of Staffing in Health Care Management and Public Health

S. G. Boyarsky

Effective functioning of the health care system is determined, inter alia, by well-trained medical personnel. The success of health reform depends on their ability and willingness of its practical implementation. Reforming of health care staffing needs: (a) to formulate the priorities of developing human resource capacity in organization of health care and public health in the general context of the modernization targets, (b) to specify functioning of specialists in the framework of duty regulations and develop ways of continuing professional development, (c) develop a list of competencies and qualifying requirements on their base, (d) to work out new or revamp existing curricula and basic educational programs.

Keywords: concept of health care development; health care reform; medical staff training; health service management; public health; competencies; training program; curriculum.

Как изменить медицинскую практику: рекомендации национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании

М. В. Авксентьева

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ,
Москва, Россия

В статье описаны рекомендации руководства Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) по изменению медицинской практики. Руководство предлагает конкретные методы выявления барьеров, препятствующих изменениям, и пути их преодоления. Приводятся имеющиеся доказательства эффективности различных методов внедрения инноваций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: управление переменами; изменение медицинской практики; Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE).

«Перемены не бывают без неудобств,
даже если они ведут от худшего к лучшему».
*Р. Хукер*¹

Распространение концепции доказательной медицины, разработка доказательных клинических руководств и отчетов по оценке технологий в здравоохранении — важный шаг к повышению качества медицинской помощи. Однако внедрение руководств и рекомендаций, даже разработанных с учетом лучших научных данных, представляет собой сложную проблему, поскольку людям в принципе свойственно сопротивляться новому, системы здравоохранения не могут быстро внедрять инновации, требующие структурных и финансовых изменений, а медицинское сообщество к тому же достаточно консервативно. Эффективность различных методов внедрения инноваций изучается в научных исследованиях, и уже даже появились систематические обзоры, обобщающие результаты таких работ [1]. К сожалению, практика меняется медленно, а научных сведений, убедительно подтверждающих возможность наиболее продуктивно внедрять изменения, все еще недостаточно. В связи с этим организации, занимающиеся разработкой клинических руководств и отчетов по оценке технологий, все больше

внимания уделяют механизмам внедрения научно обоснованных рекомендаций в медицинскую практику.

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE) является, наверное, одним из самых известных и активно обсуждаемых в мире агентств по оценке технологий в здравоохранении благодаря прозрачности своей деятельности и детально разработанным операционным процедурам. NICE с 1999 г. готовит клинические руководства и отчеты по отдельным медицинским технологиям. Многие из рекомендаций института противоречат сложившимся подходам к ведению больных и требуют изменения поведения врачей, поэтому NICE активно разрабатывает механизмы, призванные помочь медицинским работникам и менеджерам внедрять инновации. Существует специальная программа по внедрению рекомендаций NICE (NICE implementation programme), включающая консультирование специалистов, желающих привести практику в соответствие с рекомендациями института, оценку экономических преимуществ использования рекомендаций, обеспечить создание и распространение образовательных материалов и руководств по решению конкретных задач.

¹ Ричард Хукер (1554–1600) — английский священник и богослов, один из основоположников англиканской богословской мысли.

Одно из руководств NICE посвящено изменению существующей медицинской практики [2]. По сути, оно знакомит медицинских работников с основными подходами к управлению переменами. Это руководство в соответствии с принципами своей работы институт, по мере возможности, построил на научных доказательствах: NICE предлагает подходы, эффективность которых изучалась и подтверждена объективными данными (полную версию систематического обзора доказательств эффективности различных методов изменения практики можно прочитать на сайте NICE²). Мы сочли необходимым рассказать об основных рекомендациях NICE, так как для отечественного здравоохранения внедрение изменений является чрезвычайно актуальной проблемой, и использование наиболее эффективных методов управления переменами могло бы способствовать более быстрому получению желаемых результатов.

Руководство NICE начинается с напоминания, что любые изменения трудно осуществить. В здравоохранении это дополнительно осложняется необходимостью взаимодействия множества различных участников: большого числа медицинских организаций, врачей и пациентов. Понимание сложности предстоящей работы должно помочь медицинским специалистам относиться к изменению практики вдумчиво, тщательно планировать мероприятия по внедрению инноваций и не отчаиваться при неудачах. «Изменение практики — процесс долгий», — подчеркивают авторы руководства. Полное внедрение одного клинического руководства может занять не менее трех лет. Необходимо предусматривать постепенные изменения: даже небольшие шаги к намеченной цели имеют значение (этот принцип известен в менеджменте как «стратегия постепенных перемен», а в быту описывается поговоркой «тише едешь, дальше будешь»).

Руководство предлагает пройти три основных этапа на пути к изменению практики:

1. Понимание барьеров (препятствий на пути к изменениям).
2. Выявление барьеров.
3. Преодоление барьеров.

В первой части руководства описаны барьеры, которые мешают изменению практики, препятствуют инновациям и формируют сопротивление медицинских работников. Подчеркивается, что осознание факторов, препятствующих изменениям — первый необходимый шаг к внедрению любых нововведений.

Первым барьером является **недостаток знаний**. Врачи зачастую не знают, что выпущено новое доказательное руководство или, зная, что руко-

водство вышло, не имеют представления о том, какие именно рекомендации оно содержит. В силу плохой информированности специалисты могут считать, что руководство подрывает их автономию, или не относится к тем пациентам, которых они обслуживают.

Отсутствие мотивации — следующий барьер, влияющий практически на все, что делает человек. Известно, что можно управлять мотивацией, применяя методы поощрения и наказания, но и внутренняя мотивация тоже играет важную роль. Личные цели, намерения, приоритеты, принятые на себя обязательства, влияют на готовность человека к переменам. Медицинская профессия предполагает, что специалисты совершенствуют свои знания и навыки и стремятся оказывать помощь в соответствии с лучшими стандартами, и этому можно способствовать, используя определенные предложенные далее методы.

Убеждения и ценности также могут стать барьером на пути к изменениям. Людям важно понимать, как соотносятся для них лично ожидаемые затраты и выгода от внедряемых изменений. Важную роль играют и взгляды окружающих: некоторым специалистам трудно внедрять рекомендации, если они противоречат мнению уважаемого коллеги или рекомендациям известного профессионального сообщества. Врачи могут просто не верить, что руководство основано на доказательствах или что оно будет способствовать повышению эффективности медицинской помощи. Наконец, отсутствие уверенности человека в своих способностях осуществить перемены тоже препятствует внедрению инноваций.

Чтобы что-то внедрить, надо не только знать, что надо сделать, но и хорошо представлять себе, как это сделать. **Отсутствие навыков** — еще один барьер, о котором напоминает NICE. Медицинским специалистам может не хватать знаний, как именно следует осуществить изменения, им необходимо пройти обучение, что, в свою очередь, требует времени.

Особенности существующей практики, такие, как дефицит ресурсов или сложившиеся подходы к организации помощи, создают серьезные препятствия. Внедрение рекомендаций зачастую требует приобретения нового оборудования или изменения сложившейся инфраструктуры здравоохранения, что невозможно реализовать в сжатые сроки. Кроме того, внедрению инноваций могут также мешать увольнение лидера или изменение руководством приоритетов.

Есть также ряд барьеров в окружающей среде, которые необходимо учитывать, однако трудно или невозможно контролировать. Это прежде всего политическая и экономическая ситуации в целом. Если финансирование здравоохранения не позво-

² <http://www.nice.org.uk/media/AF1/42/HowToGuideKingsFundLiteratureReview.pdf>.

ляет внедрить перемены, система мотивации не поощряет нововведений, а отчетность не включает показателей, отражающих исполнение рекомендаций, осуществлять перемены будет еще сложнее. NICE отмечает, что есть доказательства того, что регулирование и целеполагание на национальном уровне, введение обязательного мониторинга и непрерывного профессионального развития связаны с повышением качества медицинской помощи и улучшением исходов оказания помощи.

Если в первой части руководства описываются барьеры, возникающие на пути перемен в принципе, то во второй — излагаются методы выявления барьеров при внедрении нововведений в конкретной ситуации. Особо подчеркивается, что необходимым элементом изменения практики является ситуационный анализ, т.е. осознание различий между рекомендациями и существующей практикой. В идеале изучение существующей практики и позволит выявить конкретные барьеры на пути изменений.

NICE рекомендует использовать такие методы, как общение с ключевыми лицами, анкетирование (опрос), непосредственное наблюдение, мозговой штурм и работу в фокус-группах.

Ключевые лица — это ведущие специалисты, обладающие достаточными знаниями, навыками и авторитетом, чтобы судить о сложившейся практике. Общение с ними — индивидуальное или в формате встреч с несколькими специалистами — можно расценивать как возможность неформально рассмотреть проблему или изучить ситуацию. Этот метод хорошо подходит для внедрения какой-нибудь новой процедуры в деятельность отдельного подразделения: разговор с ключевыми лицами поможет понять, какие изменения в жизни подразделения произойдут при изменении сложившейся практики и предположить, какие проблемы возникнут.

В некоторых случаях эффективным может оказаться метод **непосредственного наблюдения**, он лучше всего подходит, когда надо понять поведение людей в рутинных повторяющихся ситуациях (например, оценить мытье персоналом рук).

Еще одним методом является **опрос** — хороший способ оценить мнения, знания, отношение и поведение большой группы людей, географически отдаленных друг от друга. В настоящее время возможно применение как бумажных, так и электронных опросников. Важным условием полезности опроса является хорошая проработка опросника, так как качество полученной информации будет напрямую зависеть от качества заданных вопросов (каков вопрос, таков ответ).

Мозговой штурм — метод формирования творческих решений проблемы. Может применяться неформально в небольшой группе или в рамках

фокус-групп. Работа начинается с описания проблемы, после чего все участники должны высказать все приходящие им в голову варианты ее решения. Одним из несомненных преимуществ мозгового штурма является то, что участники «заражаются» идеями друг от друга и развивают, оттачивают их в дальнейшем. К сожалению, иногда этот метод трудно осуществить, так как надо собрать вместе занятых людей и найти подготовленного модератора.

Наконец, **фокус-группы** — это метод управляемой дискуссии или интервьюирования небольшой группы специалистов (6 – 10 человек). Модератор задает открытые вопросы, потом дает возможность участникам высказаться и обобщает мнения. Фокус-группы, по мнению экспертов NICE, можно использовать, если планируется инновация, влияющая на работу сразу нескольких подразделений одной организации.

Каждый из методов характеризуется как достоинствами, так и недостатками, что следует учитывать при планировании изменений (см. таблицу).

В третьей части руководства предлагаются методы преодоления барьеров. Идеального метода, который позволил бы преодолеть все барьеры одновременно, не существует, в каждой конкретной ситуации решение должно приниматься индивидуально. Можно ожидать, что комбинированный подход окажется более эффективным, чем любой из методов, использованный в отдельности, хотя, как отмечают авторы систематического обзора, положенного в основу данного руководства, доказательств этому утверждению пока недостаточно.

Как и следовало ожидать, прежде всего, преодолению барьеров должны способствовать **образовательные мероприятия**: подготовка и распространение материалов, целевые визиты экспертов и семинары. Кроме образования, эффективны клинический аудит, системы напоминания и информирование пациентов и общества в целом.

В качестве образовательных материалов используются буклеты, листовки, приложения к журналам, компакт-диски, программные продукты и пр. Например, NICE вместе с полнотекстовой версией отчета или руководства всегда публикует и краткую версию, дающую обобщенное представление о ключевых рекомендациях для целевой аудитории. Доказательства свидетельствуют, что образовательные материалы повышают уровень знаний о планируемых изменениях, форма подачи материала влияет на восприятие, а наибольшая эффективность достигается при комбинации этого подхода с другими методами. Кроме того, распространение печатной продукции — достаточно дешевый метод, что важно для рационального расходования ресурсов.

Образовательные семинары (конференции, курсы, лекции), как известно, могут проходить в малых группах или в больших аудиториях. Чем больше аудитория, тем больше охват, однако уменьшается возможность использования интерактивных методов. При этом эффективность интерактивных встреч гораздо выше, чем формальных лекций (это утверждение подтверждено научными доказательствами).

Целевые образовательные визиты экспертов были изначально предложены фармацевтическими компаниями и использовались ими для изменения назначения лекарственной терапии. Подготовленные специалисты посещают врачей на их рабочем месте и предлагают информацию, помощь и поддержку во внедрении лучшей практики. Показано, что в общеврачебной практике такие визиты были эффективны для внедрения конкретных изменений, например, предпочтений в выписывании препаратов, применении профилактических мероприятий и решении распространенных клинических проблем. Повторные визиты более эффективны, чем однократные. Кроме того, эффективность визитов можно повысить, если сочетать их с напоминающими материалами и информированием пациентов. К сожалению, не выявлено, полезны ли такие визиты для внедрения более сложных изменений, таких как изменение тактики диагностического обследования или алгоритмов направления к специалистам. Кроме того, результат визита в су-

щественной мере зависит от личности эксперта, а сам метод требует финансовых и временных затрат.

Помочь в продвижении нововведений может и привлечение наиболее авторитетных специалистов, так называемых **опинион-лидеров**. Их роль может быть различной: от подписи в предисловии, предваряющем клиническое руководство, до выступления на конференции, подготовки статьи или участия в образовательных визитах. Следует отметить, что иногда сложно найти правильных лидеров: не всегда научное звание и должность гарантируют авторитет специалиста.

Клинический аудит с обратной связью подразумевают сбор и анализ данных о реальной практике. Данные могут собирать непосредственно врачи в медицинской организации (внутренний аудит) или приглашенные специалисты (внешний аудит). Обратная связь может касаться оценки клинических исходов, затрат на оказание помощи или применения отдельных технологий при осуществлении лечебно-диагностического процесса. Известно, что аудит может быть эффективным для внедрения изменений, но при этом имеет значение вид и качество анализируемых данных. Врачи охотнее участвуют в сборе клинических данных. Аудит более эффективен, если медицинский персонал принимает активное участие в нем, а анализирует результаты и представляет результаты анализа, уважаемый эксперт. Повысить эффективность обратной связи можно, своевременно представляя медицинским работникам результаты анализа и комби-

Достоинства и недостатки методов выявления барьеров на пути изменения практики

Метод	Достоинства	Недостатки
Общение с ключевыми лицами	Дешевизна Быстрота получения информации Возможность получения достаточно детальных сведений, а также неоднократного обсуждения проблемы	В существенной степени зависит от ключевых лиц Высокая вероятность субъективизма Возможны трудности с подбором нужных людей Необходимость подтверждения предположительно выявленных закономерностей
Непосредственное наблюдение	Возможность минимизации систематической ошибки в предоставлении информации Получение подробного, детального представления о сложившихся стереотипах поведения. В дальнейшем, при повторных наблюдениях метод может стать основой мониторинга	Люди могут отказаться стать объектом наблюдения Кроме того, могут вести себя иначе, чем обычно, зная, что за ними наблюдают Наблюдатели должны обладать специальными навыками, чтобы не оказывать влияния на работающих Методы сбора данных должны быть хорошо продуманы, так как это трудоемкий и длительный процесс
Опрос	Быстрый сбор данных от большого числа людей; проведение статистического анализа стандартизированных данных Сравнительно недорогой метод	Разработка хорошего опросника требует времени Исключены дополнительные вопросы Возможность низкой частоты возврата опросников со смещением в сторону наиболее активных и квалифицированных специалистов По сути метода не исключен субъективизм
Мозговой штурм	Легкое и быстрое осуществление метода Генерация множества идей Вовлечение людей в процесс перемен	Потребность в квалифицированном модераторе Вероятность доминирования более активных членов группы над менее активными Трудно обеспечить участие врачей из-за их занятости клинической практикой
Фокус-группы	Обмен мнениями групп специалистов, получение ценной информации Поощряет выдвижение новых идей Помогает вовлечь людей в процесс перемен Относительно легко и быстро осуществляется	Потребность в квалифицированном модераторе Достаточно трудно выбрать подходящее время, чтобы собрать всех заинтересованных людей Может возникнуть необходимость в стимулировании людей для участия в мероприятии Анализ высказанных мнений требует времени и тщательного планирования

нируя данный метод с финансовыми стимулами и образовательными материалами.

Напоминающие методы могут быть очень простыми (наклейки с ключевыми рекомендациями по применению или, наоборот, исключению применения конкретных медицинских технологий) и очень сложными (компьютерные программы, подсказывающие врачу наилучший вариант действий). Эти методы эффективны, если их использовать в момент принятия конкретных решений. Повторные напоминания более эффективны, чем однократные. Известно, что автоматизированные системы поддержки клинических решений эффективны для внедрения профилактических вмешательств и изменения практики назначения лекарственной терапии. Повлиять на более сложные решения при помощи таких методов трудно.

Доказано, что **стратегии, направленные на информирование пациентов**, также влияют на поведение врачей благодаря тому, что подготовленные пациенты более активны, обсуждая с врачами план оказания медицинской помощи, и охотнее принимают изменения в лечении, если знают, что их польза подтверждена доказательствами. Для информирования широких слоев населения эффективны также массовые информационные кампании. Интересно, что показана эффективность как тщательно спланированных, так и не планируемых массовых информационных кампаний. Следует учитывать, что информированные пациенты лучше соблюдают рекомендации и достигают лучших исходов, что, в свою очередь, мотивирует медицинских работников.

Руководство заканчивается рекомендациями по применению различных методов для преодоления конкретных барьеров. Так, при низком уровне знаний о возможных нововведениях, необходимо распространить информацию о наличии рекомендаций и довести их содержание до медицинских работников. Эффективно в этой ситуации будет проведение образовательного семинара. Для осознания того, что именно нуждается в изменении, необходим клинический аудит, который позволит выявить реальную практику и определить, какие стереотипы отличаются от новых рекомендаций, довести результаты анализа до медицинских работников, а затем для продвижения нововведений можно использовать опинион-лидеров — попросить их провести образовательный семинар или организовать целевые образовательные визиты.

Мотивация врачей очень эффективно формируется при получении обратной связи от пациентов. Можно опросить пациентов на предмет помощи, которую они получают (пациенты также должны быть мотивированы к заполнению опросников — этот вопрос следует обдумать) и ознакомить сотрудников с результатами анализа.

Другим способом повышения мотивации служат хорошие примеры из реальной практики. Авторитетные специалисты могут провести образовательный семинар и рассказать о своем опыте. При необходимости можно организовать обучение избранных врачей лидерским навыкам с целью привлечения их в дальнейшем для продвижения инноваций.

Конечно, эффективным стимулом является как административное, так и финансовое регулирование. Отчетность, поощрение за приверженность национальным стандартам предлагаются NICE как инструменты формирования мотивации. Кроме того, обязательство соблюдения национального руководства может быть включено в контракт или в план индивидуального развития сотрудников.

Если рекомендации NICE противоречат рекомендациям уважаемого профессионального объединения, целесообразно организовать совещание и разработать совместный план внедрения инноваций. Принятию рекомендаций будет также способствовать убеждение врачей, что в основе нововведений лежат научные доказательства. NICE предлагает обеспечивать врачей детальной информацией о научных доказательствах, положенных в основу рекомендаций, разъяснять принципы формирования руководств, проводить открытое обсуждение с привлечением опинион-лидеров и активнее вовлекать практикующих врачей в разработку руководств.

В руководстве приведено два примера удачного преодоления барьеров при внедрении рекомендаций NICE. *Первый пример* посвящен вовлечению медицинских работников в процесс внедрения клинического руководства NICE. Использовался комплекс различных методов преодоления барьеров. Были определены опинион-лидеры, которые проводили образовательные семинары; разработана и распространена краткая версия руководства; опрошены врачи. Образовательные семинары проводились каждый месяц, а соблюдение руководства анализировалось с помощью аудита.

Второй пример — привлечение специалистов и организаций, не входящих в Национальную службу здравоохранения (НСЗ), к внедрению руководства по профилактике ожирения. Для информирования потенциальных участников использовали листовки, которые распространяли через аптеки, размещали на стендах и рассылали всем сотрудникам НСЗ и местных органов управления вместе с распечатками о зарплате. Информация о руководстве была включена в ежегодный доклад директора общественного здравоохранения. Для медицинских сестер, младших врачей и провизоров были организованы образовательные семинары. Были подготовлены и распространены листовки для школьных учителей. К продвижению рекомендаций привлекались опинион-лидеры. Наконец, были использо-

ваны внешние рычаги воздействия: рекомендации по внедрению руководства включались в различные существующие соглашения и программы (например, план работы с детьми и молодежью).

Таким образом, NICE предлагает нам инструмент, позволяющий спланировать и осуществить внедрение рекомендаций, направленных на изменение существующей практики. К сожалению, в России нет серьезных исследований, которые могли бы вооружить нас доказательствами эффективности разных методов управления переменами в отечественных условиях, поэтому пока остается надеяться, что рекомендации NICE будут работать и в нашей стране. Очевидно, что изменение практики — процесс сложный и длительный, он должен тщательно продумываться, настойчиво осуществляться и систематически корректироваться. А руководства NICE опять показывают хороший пример, как добросовестно, сознательно и последовательно подходить к решению важной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grimshaw J. M., Thomas R. E., MacLennan G., Fraser C., Ramsay C. R., Vale L., Whitty P., Eccles M. P., Matowe L., Shirran L., Wensing M., Dijkstra R., Donaldson C. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004; Feb;8(6):III-IV:1-72.
2. How to change practice: understand, identify and overcome barriers to change. NICE, December 2007.
URL: <http://www.nice.org.uk/media/D33/8D/Howtochangepractice1.pdf>

Сведения об авторе:

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, д-р мед. наук, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Телефон: +7 (499) 245-3807
E-mail: niikeef@yandex. ru

INTERNATIONAL EXPERIENCE

How to Change Practice:

Guidance of the National Institute for Health and Clinical Excellence in UK

M. V. Avxentyeva

The article describes recommended guideline of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) on changing medical practice. NICE offers specific methods to identify and overcome the barriers to change and provides evidence for the effectiveness of different methods of implementing the innovations.

Keywords: change management; change in medical practice; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

Информационные кампании: основные принципы организации, оценка эффективности, практическое применение

Е. В. Бодяева¹, С. А. Рачина², И. В. Отвагин², С. Н. Козлов²

¹ ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Москва, Россия

² ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Смоленск, Россия

В обзоре представлены определение, основные характеристики информационных кампаний, направленных на оптимизацию медицинской помощи, этапы их проведения и методы оценки эффективности. Подробно обсуждаются требования к информационным материалам, приведен пример вмешательства, разработанного с целью улучшения качества лечения пациентов с острым тонзиллофарингитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: информационные кампании; вмешательство; здравоохранение; острый тонзиллофарингит.

Медицинское обслуживание населения с каждым годом становится все более дорогостоящим, сопровождаясь одновременно хроническим недофинансированием. При этом качество оказываемой медицинской помощи нередко оставляет желать лучшего. Разработка практических рекомендаций и стандартов лечения, основанных на принципах доказательной медицины и учитывающих соотношение стоимость/эффективность медицинских вмешательств, в последние годы стала одним из ключевых способов повышения качества оказываемых медицинских услуг. Однако несмотря на общедоступность подобных рекомендаций/стандартов, они зачастую не улучшают сложившуюся ситуацию [1, 2]. Так, например, проблема необоснованного использования антимикробных препаратов (АМП) остается актуальной на протяжении многих лет [3]. Качество фармакотерапии ряда распространенных заболеваний, например, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, в РФ также далеко от совершенства [4, 5].

Причины того, что те или иные практические рекомендации не инкорпорируются в повседневную врачебную практику, сложны и многообразны [1, 6, 7]. К ним, в частности, можно отнести:

- отсутствие эффективного взаимодействия между практическим здравоохранением и научными сообществами, разрабатывающими рекомендации;
- недоверие практических врачей данным доказательной медицины;
- высокую загруженность персонала, недостаток ресурсов;

- отсутствие мотивации у врача и системы напоминаний, обуславливающие возврат к предшествующей практике.

Врач может быть знаком и в целом согласен с предлагаемой в рекомендациях стратегией ведения пациентов с определенной нозологией, но сталкиваясь с отдельными случаями заболевания, в первую очередь полагается на свой клинический опыт или опыт коллег и считает, что общая стратегия не применима для конкретного пациента.

Все это указывает на необходимость поиска более эффективных методов изменения сложившегося стереотипа поведения врачей и пациентов. Проведение тщательно спланированных **интервенционных кампаний** и исследований, направленных на оценку их эффективности, является одним из наиболее перспективных инструментов повышения качества медицинской помощи и оптимизации финансовых затрат [8].

Определение и характеристики интервенционных кампаний

Что же, собственно, представляет собой вмешательство? Интервенция — общий термин, употребляемый для обозначения любой процедуры или методики, которая разработана для того, чтобы вмешиваться в текущий процесс, прерывать и/или изменять его. Социально-ориентированные кампании — это прежде всего **информационные кампании (ИК)**. Это — комплексная система мер воздействия на определенные группы населения (так называемые целевые группы), объединенных общей стратегической целью и проводимых с помощью

различных средств и каналов массового и индивидуального информирования и обучения в целях побуждения к принятию новых, полезных для них самих и для общества моделей поведения в определенной сфере жизни в фиксированный ограниченный момент времени [9]. Воздействие осуществляется путем улучшения знаний в конкретной области, изменения отношения к определенному предмету или явлению, а также путем формирования навыков желательного поведения.

Социально-ориентированные ИК не только формируют о том, как можно сохранить и укрепить здоровье, улучшить качество медицинской помощи, «продвигая» выработанные модели поведения и полезные привычки, но и способствуют их дальнейшему сохранению в обществе.

Любая ИК имеет следующие характеристики: она ограничена по времени; результаты ее оцениваются по заранее оговоренным показателям; широкий охват целевой группы в рамках кампании обеспечивается путем использования различных средств и каналов передачи информации; оснащение кампании связано одной общей идеей и сообщением: все видеоролики, аудиоролики, брошюры, плакаты и т. п. имеют единое дизайнерское решение и звуковое сопровождение (при его наличии), что объединяет их в одно целое и делает их узнаваемыми; кампания включает комплекс взаимосвязанных мероприятий, выполняемых в определенной последовательности и усиливающих друг друга [9]. В ходе кампании используются разнообразные рекламные носители и каналы передачи выbranного сообщения [9].

Основные этапы

Основными этапами ИК должны быть планирование и детальная разработка программы, собственно проведение вмешательства и оценка его эффективности [8].

На этапе планирования следует определить цель, которую необходимо достичь (например, улучшение тактики ведения пациентов с определенной нозологией, снижение уровня заболеваемости и т.д.). Очень важно, чтобы цель была реальной — вряд ли удастся изменить ситуацию на 100 %. Для успешной кампании привлекаемые ресурсы должны быть достаточными, чтобы эффективно воздействовать на выбранную целевую группу [8, 9]. Цель должна определять задачи, которые нужно выполнить в ходе вмешательства. Задачи должны быть конкретными, достижимыми и измеряемыми (например, снижение частоты назначения антибиотиков при вирусных инфекциях, повышение процента женщин, ежегодно проходящих маммографию и т.д.).

Не следует недооценивать этап планирования и сразу приступать к активным действиям: четкое понимание проблемы и причин ее формирования

является основой успеха. Следует досконально изучить проблему (возможно, для этого потребуется провести предварительное исследование), оценить ее масштабы, причины возникновения, определить целевую аудиторию, наметить основные методы изменения сложившейся ситуации, ресурсы, которые придется задействовать, возможных партнеров, определить критерии оценки эффективности [8, 9].

При проведении ИК выделяют два основных типа предварительных исследований — первичное и вторичное [9]. Под *вторичным исследованием* понимается поиск и изучение уже опубликованных материалов: книг, журналов, статей или выступлений по данной теме. *Первичное исследование* — это прямой опрос или интервьюирование лиц, которых каким-либо образом затрагивает или может затронуть данная проблема. Опрос может происходить по обычной или электронной почте, по телефону или лично. Первичное исследование может проводиться индивидуально или в небольших группах, оно позволяет ликвидировать информационные пробелы, которые остаются после анализа литературы, а также выявляет те особенности поведения целевой аудитории, которые необходимо учитывать при проведении вмешательства [9].

На этапе планирования необходимо четко сформировать целевую группу или аудиторию, т.е. группу людей, выделенную по определенным параметрам (признакам), на которую направлена ИК [8, 9]. Целевые группы принято делить на *первичные* и *вторичные*. Первичную составляют лица, поведение которых, как планируется, изменится в результате ИК. К вторичной целевой аудитории относятся лица, которые способны оказать влияние на первичную аудиторию. При этом предполагается, непременно изменение поведения вторичной целевой группы.

После того как целевая группа или группы выбраны, необходимо четко представлять, кто входит в их состав и чем они характеризуются, т.е. собрать о них максимально подробную информацию. Процесс описания выбранной целевой группы в соответствии с определенными параметрами, которые приводятся далее, называется сегментацией целевых групп. Сегментация заключается в выявлении и описании характеристик целевой группы по четким критериям: географическим, демографическим, экономическим, поведенческим, законодательным, социально-психологическим [8, 9]. При этом необходимо учитывать образ жизни, возрастной и половой состав, расовую и национальную принадлежность, традиции, язык, религию, уровень образования и доходов — все факторы, формирующие образ мыслей и жизни и во многом определяющие поведение человека. Семья, культурная среда, традиции, особенности местной жизни

ни оказывают большое влияние на формирование ценностей, предпочтений и поведение целевой группы. Способность целевой группы изменять поведение и отношение к той или иной проблеме во многом зависит от ее психологических особенностей и жизненных ориентиров, а также ценностей, которых она придерживается. Так, например, в исследовании R. Mangione-Smith с соавторами, проведенном в Лос-Анджелесе в 2000 – 2001 гг., было показано, что родители белой расы в меньшей степени, чем афроамериканцы, азиаты или латиноамериканцы, ожидают назначения своим детям антибиотиков при инфекционных заболеваниях [10]. В подобной ситуации выявление факторов, приведших к данным различиям, служит основой для формирования методов и объема вмешательства.

Сформировав и изучив целевую аудиторию, необходимо определить место и время проведения вмешательства — данный выбор должен учитывать особенности целевой аудитории, так как это позволит оказать на нее максимальное влияние [8, 9]. Например, если целевая аудитория — подростки, то в качестве места проведения вмешательства следует выбирать школы, молодежные клубы.

На этапе разработки вмешательства нужно выбрать материалы, которые будут использоваться, методы их представления и внедрения. Материалы могут быть на бумажных и электронных носителях, представлены аудио- или видеозаписями. Можно использовать как уже имеющиеся материалы, так и разрабатывать собственные. Идеи и послания (тексты, обращения, сообщения), используемые в ИК, создаются с учетом особенностей языка (жаргона, сленга), образа жизни, мышления, ценностей и культурных традиций целевой группы, чтобы быть понятными той части населения, которой они адресованы. Целевая группа должна чувствовать, что эта информация адресована именно ей [8, 9].

Выбор материалов определяется методами, которыми планируется донести информацию до целевой аудитории. Выделяют три основных вида каналов коммуникации: СМИ, привлечение общественности, межличностная и групповая коммуникация. Если вмешательство планируется на межличностном уровне (т.е. воздействие на аудиторию через лечащего врача, членов семьи, друзей и т.д.), то в данном случае следует выбрать буклеты, лифлеты, брошюры, информационные письма для пациентов и их окружения, слайды и видеофильмы.

Предварительное исследование, проведенное в целевой группе, может выявить причину того или иного явления: недостаток информированности, отсутствие навыков, недооценка серьезности проблемы и персонального риска, неэффективность или несоответствие существующих форм профилактики потребностям целевой группы. Исходя из этого

будет определена цель информационного материала [8, 9]. Целью может быть, например, ознакомление с проблемой, предоставление дополнительной информации, либо изменение отношения к проблеме (разъяснение), если исследование показало, что целевая группа негативно относится к пропагандируемым нормам поведения или не принимает проблему для себя. Важно помнить, что цель информационной работы всегда состоит в распространении сведений, необходимых для осуществления конкретных действий, которые могут привести к изменению поведения людей.

После того как определена целевая группа, тема и цель будущего материала, можно приступать к написанию текста. Работа по подготовке текста делится на несколько блоков [9]:

1. Поиск и анализ имеющейся информации по данной теме — просмотр всей доступной литературы (книги, статьи, информационные материалы, изданные другими организациями и т.п.); в последнее время для этого нередко прибегают к использованию Интернет-ресурсов.

2. Подготовка чернового варианта текста. К ней приступают после того, как все источники будут изучены и проанализированы.

3. Экспертиза. Черновой вариант текста предлагается для ознакомления экспертам, работающим в той области, которая освещается в материале. Привлечение специалистов поможет избежать неточностей или искажения информации о проблеме.

Общие рекомендации по созданию текста информационного материала можно сформулировать следующим образом: текст должен начинаться с введения, описывающего назначение материала, обобщать основные идеи в заключении, состоять из коротких предложений и параграфов, чередоваться с иллюстрациями к ключевым идеям, иметь заголовки и подзаголовки, включать подчеркнутые, напечатанные жирным шрифтом или обведенные слова/выражения для выделения ключевых идей, должен быть написан в активной, а не пассивной форме, содержать больше глаголов, чем существительных. При обращении к читателю необходимо использовать одни и те же местоимения («ты» или «вы»), желательно избегать указания пола читателя (за исключением ситуаций, предусмотренных дизайном исследования), включать объяснения и примеры, использовать аналогии для объяснения сложных явлений, содержать простые и легко узнаваемые иллюстрации, не перегруженные деталями и используемые для усиления, а не в противовес текстовой части [8, 9].

При подготовке текста следует избегать жаргона, специальных и профессиональных терминов и выражений, сокращений и аббревиатур, мелкого шрифта, слишком длинных предложений, длинных параграфов, чрезмерного объема информации на

малом пространстве, фотографий, с которых могут получиться плохие копии, непрофессиональных иллюстраций (они могут представить текст в сомнительном свете), перегрузки негативными образами, диаграмм с обилием технических деталей.

Немаловажную роль в информационных материалах играют иллюстрации [8, 9]. Хорошо иллюстрированный информационный материал воспринимается читателем легче и с большим интересом. При выполнении технических рисунков (схемы строения органов и т.п.) художники обычно пользуются медицинскими учебниками. Если иллюстрации выполняются самостоятельно, их следует протестировать у соответствующих специалистов. Фотографии должны быть качественными, привлекательными и уместными. Необходимо предварительное тестирование выбранных иллюстраций и фотографий среди представителей целевой аудитории. Выбранные иллюстрации и фотографии должны соответствовать теме материала и читательскому вкусу, быть простыми для восприятия, необходимо, чтобы они поддерживали и разъясняли текст материала, а не конкурировали с ним за внимание. При выборе цвета для оформления необходимо, прежде всего, ориентироваться на вкусовые предпочтения целевой аудитории — культурно-эстетические и возрастные рамки восприятия, ассоциации, связанные с тем или иным цветовым образом.

Осознанное восприятие любой информации невозможно без внимания. Поэтому необходимо продумать, как привлечь внимание целевой аудитории к информационным материалам [8, 9]. Это может быть необычное дизайнерское оформление обложки, использование в названии «ключевых» слов или слов, отражающих потребности и интересы целевой группы (например, заголовок «Только для тебя» вполне может вызвать интерес у подростков, так как для этого возраста характерна концентрация на себе).

Охват кампании может быть различным — распространяться на все население страны или концентрироваться на очень небольшой группе людей. Все зависит от цели и задач, которые исследователь ставит перед собой.

Организация вмешательства на уровне небольших групп целевой аудитории (например, в клубах, школьных классах), так же, как и на межличностном, достаточно трудоемкий и дорогостоящий процесс. Неоспоримым преимуществом проведения вмешательства на данном уровне является возможность детального обсуждения проблемы среди членов группы. На уровне учреждения можно прибегнуть к использованию электронных систем помощи принятия решения, образовательным семинарам, конференциям, выставкам, стикерам-напоминаниям. На уровне города, региона, страны применяют плакаты, баннеры, постеры, СМИ (те-

левидение, радио, газетные и журнальные статьи, распространение писем по почте, фильмы, создание Интернет-сайтов, компьютерных игр, распространение компакт-дисков и т.д.) [8, 9]. Среди последних телевидение и Интернет имеют больше преимуществ, чем, например, радио или газеты, однако они требуют больших материальных затрат. Использование СМИ может быть ограничено форматом телевизионного или радиоканала. Интернет дает возможность интерактивного общения, быстрого и своевременного обновления информации, но использование данного ресурса может быть ограничено отсутствием доступа к нему у целевой аудитории.

Наиболее эффективен мультидисциплинарный подход, когда интервенционная программа внедряется сразу на нескольких уровнях с использованием различных путей передачи информации [1, 8, 9]. Это позволяет многократно повторить и донести информацию до максимального количества представителей целевой аудитории.

Следует также определить каналы представления материалов. Каналы коммуникации — способы, которые используются для охвата целевой аудитории (например, передача рекламных сообщений по телевидению или обучение целевой группы лицами того же возраста, находящимися в том же положении, что и обучаемые) [8, 9]. Каналы для распространения информации следует определять исходя из их доступности для целевой группы. Разработчики кампании должны быть уверены в том, что выбранные ими каналы расцениваются представителями целевой группы как авторитетные и заслуживающие доверия. Кампания должна углублять знания, влиять на поведение и отношение целевой группы к тому или иному явлению [9]. Недостаточно просто предоставить информацию — нужно вызвать эмоциональный отклик на нее со стороны целевой группы и дать рекомендации о том, что можно предпринять в конкретных ситуациях. Хорошо, если все материалы будут выдержаны в едином стиле; при наличии логотипа он должен присутствовать на всей продукции.

Необходимо учитывать особенности целевой аудитории — так, например, использование анимации в программах для подростков может быть воспринято ими как «детскость» и не иметь успеха, в то же время без использования анимированных персонажей не обойтись в программах, где нежелательна персонализация (например, программы по ВИЧ-инфекции). Возможно, понадобится разработать несколько вариантов материалов, нацеленных на различные расовые группы с использованием иллюстраций или музыкального сопровождения соответствующего национального характера [8, 9].

Информация, представленная в материалах кампании, должна соотноситься с действительностью,

а целевая группа имеет возможность использовать ее в реальной жизни. Для обучения какому-либо мануальному навыку (например, взятие материала для бактериологического исследования) необходимы демонстрация и тренинги. Лекторы, задействованные в программе, должны пользоваться авторитетом у целевой аудитории.

Выделяют следующие виды представления информации: позитивное, устрашающее, морализаторское, отрицательное/осуждающее, логическое/рациональное, эмоциональное, юмористическое [8, 9].

Позитивное представление информации подразумевает акцент на преимуществах, которые могут быть достигнуты в результате изменения поведения целевой группы или конкретного индивидуума. Пример такого подхода — формирование представления о том, что диабет это не болезнь, а образ жизни. При этом признается наличие проблемы, которая представляется не как непреодолимое препятствие, а как отправная точка для начала «новой жизни», подчеркивается персональная ответственность и свобода выбора, логически обосновывается и эмоционально подкрепляется необходимость позитивного поведения, учитываются нужды аудитории, указываются меры, которые можно предпринять.

Примером угрожающего представления информации служит слоган «СПИД — беспощадный убийца». Первые социально-ориентированные информационные кампании за рубежом и в нашей стране базировались на угрожающем представлении проблемы, однако их практическое применение показало низкую эффективность. Зачастую такие программы вызывают панику в обществе, запуганные люди предпочитают уйти от проблемы, чтобы избежать эмоционального и психического перенапряжения. Они осознанно перестают читать статьи и разговаривать на проблемную тему, переключают телевизор во время показа рекламного ролика. В то же время угрожающее представление информации может быть эффективным в отношении людей, не склонных по своей природе к тревоге, а также у любителей острых ощущений (лица, увлекающиеся дайвингом, парашютным спортом, имеющие нетривиальные пристрастия в музыке, литературе и т.д.). Для более высокой эффективности угрожающее представление должно содержать неотвратимую угрозу социального или физического вреда для целевой аудитории, уровень страха должен соответствовать реальной опасности, информация не должна быть навязана, а советы по устранению опасности быть простыми, но эффективными.

Морализаторский подход использует слоган следующего характера: «Какая контрацепция? Нет внебрачных связей — нет аборт». Данный под-

ход у большинства индивидуумов вызывает негативную реакцию — люди не любят, когда их поучают. Нередко при этом прибегают к помощи религиозных норм и понятий, которые не учитывают современные достижения медицины, могут предлагаться неприемлемые на практике подходы к решению проблемы.

Осуждающий подход также не оправдывает себя, так как по сути, обвиняет в проблеме те или иные группы лиц, использует обидные для них фразы и формулировки (например, «ВИЧ — проблема наркоманов и проституток»), приводя, таким образом, к их стигматизации.

Суть логического/рационального представления можно выразить фразой «Мы даем Вам достоверную информацию, а Вы решаете, как поступать». При данном подходе предоставляется правдивая, хорошо структурированная информация без яркой эмоциональной окраски. Данный подход наиболее приемлем для целевых групп, которые в целом осознают проблему и нуждаются в получении объективных данных для укрепления своего стремления изменить поведение. Однако отсутствие эмоциональной окраски может оставить равнодушной часть целевой аудитории.

Эмоциональный подход сконцентрирован на том, чтобы вызвать определенные эмоции у целевой группы, что позволяет ей приблизиться к проблеме и осознать ее реальность и актуальность для себя. В информационном сообщении при таком подходе используются яркие образы, воздействующие на чувства, приводятся примеры, с героями которых представители целевой группы могут себя ассоциировать и эмоционально пережить ситуацию, рассказывается о конкретном человеке, а не о людях вообще.

При юмористическом представлении используются образы, сюжеты, слоганы, вызывающие улыбку за счет игры слов, необычных сопоставлений и противопоставлений, применяются элементы, воспринимаемые целевой группой как юмористические. Благодаря юмору человек может снять свою психологическую защиту, задуматься о проблеме и изменить отношение к передаваемой информации. Пример подхода: «Меньше знаешь — крепче СПИД». В целом, кампании с юмористическим подходом воспринимаются весьма позитивно и однозначно выигрывают в сравнении с кампаниями, использующими устрашающий подход. Однако юмористическое представление уместно далеко не во всех ситуациях и зачастую может вызвать раздражение при частом повторении.

В любом случае, общий настрой и основные послания информационной кампании должны быть в позитивном ключе (т.е. не должны запугивать) и побуждать к конкретным действиям, направленным на сохранение здоровья [8, 9].

Подготовленные сигнальные экземпляры материалов следует протестировать. Это поможет оценить, насколько они понятны и приемлемы для аудитории, каковы их сильные и слабые стороны, насколько они способны привлечь внимание, приемлем ли их дизайн, какова реакция на материалы со стороны целевой группы. При наличии нескольких вариантов материалов тестирование поможет выбрать из них наиболее оптимальный [8].

Существует несколько методов тестирования. Наиболее часто используют фокус-группы — небольшие группы из целевой аудитории, которым предлагают оценить разработанные материалы (при этом ведут обсуждение в группе «лицом к лицу», по телефону, через Интернет) [8, 9]. Необходимо набрать как минимум две фокус-группы, при получении противоречивых результатов следует провести тестирование в третьей группе. Индивидуумы, отобранные для фокус-групп, должны обладать всеми характеристиками представляемой ими целевой аудитории и не должны быть знакомы друг с другом. Работой фокус-группы руководит модератор, главная задача которого «разговорить» аудиторию. Модератора следует предварительно обеспечить составленным списком основных тем и вопросов для обсуждения. Каждый член группы должен обязательно высказаться по каждому вопросу. В данном случае не может быть мнений правильных и неправильных. Весь ход обсуждения необходимо тщательно документировать, лучше на диктофон.

При предварительном тестировании можно использовать различные формализованные опросники и анкеты [8, 9]. Подготовленные материалы следует протестировать не только у целевой аудитории, но и у тех лиц, кто данные материалы будет распространять. Так, если планируется распространять материалы для пациентов через врачей, то их следует протестировать среди данной целевой аудитории. Предварительное тестирование (апробация) сообщений и продуктов (брошюры, видеоролики) кампании помогает значительно повысить ее эффективность.

Следует отметить наличие специальных методик оценки читабельности предлагаемых материалов. При этом определяют «уровень читаемости» (reading grade) как количество лет образования, которые необходимы, чтобы прочитать и понять текст. Рекомендованный уровень чтения должен быть ниже от двух до пяти лет, чем уровень образования целевой аудитории.

Нужно учитывать, что сообщение, которое человек способен запомнить, содержит пять – девять аргументов. Необходимо избегать поучений, информация должна подаваться правдиво, следует уважительно относиться к праву целевой группы принять и использовать информацию по своему

усмотрению (позиция «на равных»). Воздействие сообщения усиливается, если целевой группе предлагается сделать самостоятельные выводы из предложенных аргументов. Однако строить свое сообщение таким образом, чтобы аудитория делала самостоятельные выводы, можно только в том случае, если аудитория знакома с проблемой. В противном случае в сообщении должны быть предложены выводы. На непросвещенную аудиторию более сильное впечатление производит сообщение, содержащее аргументы в поддержку одной точки зрения, а не противопоставление двух мнений [8].

При разработке вмешательства следует подумать о привлечении партнеров, чья помощь и поддержка может оказаться полезной [8, 9]. Нужно помнить, что в ряде случаев до реализации программы требуется достичь определенных разрешительных договоренностей на уровне руководителей учреждений, администрации города, региона, министерства и т.д. Можно объединять усилия с другими организациями, которые преследуют те же цели. Партнеры могут обеспечить финансовую поддержку (например, различные благотворительные фонды, фармацевтические компании), оказать помощь в разработке и предоставлении материалов, организации лекций, семинаров (например, медицинские образовательные учреждения). Следует рассмотреть возможность привлечения к работе добровольцев. К участию в разработке и реализации ИК целесообразно как можно активнее привлекать целевую группу, мнение представителей которой должно учитываться при разработке послания и слогана кампании, дизайна буклетов, плакатов, аудио- и видеороликов, выборе информационных каналов [8]. Вовлечение в разработку и реализацию кампании максимального количества заинтересованных сторон (государственные структуры, СМИ, неправительственные организации, профессиональные сообщества, родители) позволяет повысить ее эффективность, так как создается благоприятная поддерживающая среда. Представителям целевой группы будет легче перейти к практике безопасного поведения, если они почувствуют поддержку со стороны их окружения и общества в целом.

На финальном этапе планирования следует установить временные рамки проведения тех или иных этапов вмешательства, а также наметить план оценки его эффективности. Мониторинг и оценка эффективности кампании должны планироваться с самого начала и планомерно осуществляться в процессе ее реализации [8, 9].

Перед началом программы следует привлечь к ней максимальное внимание: можно приурочить ее начало к спортивным или праздничным событиям (если это приемлемо), анонсировать в СМИ. Возможно, для участников программы понадобится

разработать систему поощрений. В ходе вмешательства необходим постоянный мониторинг, поддержание интереса к программе, выявление и разрешение текущих проблем, тесные контакты с партнерами программы. Участие врачей в поощрении своих пациентов к здоровому образу жизни является важнейшей мерой воздействия, которую необходимо активно использовать.

Оценка эффективности вмешательства

Еще на этапе планирования следует определить-ся с показателями, которые будут использоваться для оценки эффективности проведенного вмешательства, данными, которые будут служить сравнением, сроками и методами их сбора и анализа. Существуют следующие виды дизайна интервенционных исследований [7 – 9, 11 – 14].

Рандомизированное контролируемое исследование — классический пример интервенционного исследования. Представители целевой аудитории случайным образом распределяются в группы вмешательства и контроля. Разница между двумя группами после вмешательства показывает изменения, вызванные вмешательством. Рандомизированный дизайн исследования позволяет сформировать две и более эквивалентных группы сравнения, дает возможность получить наиболее достоверные данные, но, к сожалению, по тем или иным причинам не всегда доступен для исследователей при оценке эффективности того или иного вмешательства. Рандомизированные контролируемые исследования достаточно трудоемкие и дорогие, при проведении долгосрочных проектов трудно поддерживать целостность и однородность групп, подобный дизайн лишает группу контроля возможной пользы от участия в программе.

Квази-эксперимент — представители целевой аудитории распределяются в контрольную и исследуемую группу уже после внедрения программы в зависимости от того, подвергались они вмешательству или нет [4]. При таком дизайне исследования не всегда можно быть уверенным в том, что выявленные изменения явились следствием вмешательства, так как группы могут оказаться разнородными и не сравнимыми по исходным характеристикам.

«До и после» (pre-test/post-test design) или только «после» (post-test design) — дизайн данных исследований схематично можно представить следующим образом: A_x^1 ; Z; A_y^2 , где A^1 — оцениваемый показатель за период времени «х» до вмешательства Z, A^2 — тот же оцениваемый показатель за период времени «у», после вмешательства Z [4]. В качестве оцениваемого показателя могут выступать частота назначения конкретного ЛС, частота ис-

пользования определенного метода диагностики, частота повторных обращений к врачу и т.д. Как правило, данные за период проведения вмешательства не собираются. Недостатком данных методик, прежде всего, является слабая степень доказательности связи между предпринятым вмешательством и выявленными изменениями. Этим же недостатком обладает и перекрестный дизайн исследования. Основным его отличием является сбор данных до и после вмешательства у разных групп участников, в то время как при методике «до и после» или «только после» данные до и после вмешательства собираются у одной и той же целевой аудитории.

Методика временных рядов — данные собираются до, во время и после проведения вмешательства [4, 11]. Данные, собранные до вмешательства, позволяют спрогнозировать ход событий без проведения вмешательства и служат для сравнения с данными, полученными по результатам проведения вмешательства. Данная методика считается наиболее приемлемой при проведении интервенционных исследований. Она позволяет достоверно установить связь между вмешательством и полученным результатом. В то же время она требует сбора данных на относительно большом временном промежутке до и после вмешательства для выявления тренда или тенденции исследуемых параметров.

Схематично дизайн исследования с помощью методики временных рядов можно представить следующим образом: $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6, X, A_7, A_8, A_9, A_{10}, A_{11}, A_{12}, A_{13}, A_{14}, A_{15}, A_{16}, A_{17}, A_{18}$. В данном примере представлен ряд из 18 равных интервалов, где A — данные, собранные за определенный период времени (месяц, квартал, год), X — вмешательство, произошедшее между периодами A_6 и A_7 . При этом, чем больше точек до и после вмешательства, тем достовернее результат. Еще более достоверный результат можно получить, сравнив эффект вмешательства в двух сопоставимых группах. Схематично данный дизайн можно отразить следующим образом: группа 1 — $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6, X, A_7, A_8, A_9, A_{10}, A_{11}, A_{12}, A_{13}, A_{14}, A_{15}$, группа 2 — $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6, A_7, A_8, A_9, X, A_{10}, A_{11}, A_{12}, A_{13}, A_{14}, A_{15}$. И в том и другом случае серия измерений до вмешательства служит для определения тенденции, которая существует на данный момент, и прогнозирования развития событий без проведения вмешательства. Серия измерений после вмешательства используется для сравнения с трендом, выявленным до кампании, и отражает ее эффективность.

В таблице приведен конкретный пример вмешательства, разработанного в Российской Федерации с целью улучшения качества лечения пациентов с острым тонзиллофарингитом (ОТФ).

Этап	Описание
1. Формулировка общей цели кампании	Способствовать снижению необоснованного назначения системных АМП при ОТФ и оптимизировать выбор препаратов при ОТФ стрептококковой этиологии среди амбулаторных пациентов города N.
2. Исследование и анализ проблемы	Первичные исследования: проведение одномоментного фармакоэпидемиологического исследования с целью анализа ситуации с тактикой фармакотерапии пациентов с ОТФ в поликлиниках города N. Вторичные исследования: получение информации о проблеме из различных источников: официальные статистические данные Минздравсоцразвития РФ, отчеты главных специалистов Комитета здравоохранения города N, анализ публикаций в периодических российских и зарубежных изданиях, сети Интернет
3. Оценка имеющихся и требуемых ресурсов	Нематериальные ресурсы: привлечение к программе сотрудников медицинских образовательных учреждений (выступление с лекциями, семинарами, экспертная оценка информационных материалов), сотрудников микробиологической лаборатории (семинары по получению и транспортировке клинического материала). Материальные ресурсы: привлечение грантов благотворительных фондов, коммерческих структур (фармацевтические компании), бюджетных средств администрации города N. Использование технических ресурсов организаций, с которыми установились партнерские отношения (аренда помещений и оборудования у медицинских образовательных и лечебных учреждений для проведения конференции и семинаров).
4. Выбор целевой группы и определение ее основных характеристик	В качестве первичной целевой группы выбраны врачи, занимающиеся лечением амбулаторных пациентов с ОТФ — участковые терапевты, участковые педиатры, оториноларингологи; в качестве вторичной целевой группы — пациенты с ОТФ и родители детей с ОТФ.
5. Сбор недостающей информации, проведение первичных маркетинговых исследований	В ходе исследования посредством анкетирования и глубинных интервью выясняется уровень информированности о проблеме, потребности целевой аудитории, наличие объективных и субъективных факторов, формирующих проблему.
6. Постановка целей и задач ИК	Общая цель — снизить частоту необоснованного назначения системных АМП при ОТФ у амбулаторных пациентов и увеличить долю пациентов с ОТФ стрептококковой этиологии, получающих адекватную антибактериальную терапию (АБТ). Конкретные цели: повысить уровень знаний врачей об этиологии ОТФ, о современных подходах к диагностике и АБТ пациентов с ОТФ стрептококковой этиологии; повысить частоту бактериологического исследования при подозрении на стрептококковой ОТФ и качество получения клинического материала, уменьшить степень давления на врачей со стороны пациентов и родителей детей с ОТФ (в частности, требования о назначении системных АМП в случаях, когда они не показаны). Задачи: установить контакты со всеми заинтересованными организациями и врачами, принадлежащими к целевой аудитории; обучить врачей методике клинической оценки вероятности стрептококкового ОТФ; обучить врачей методике забора материала для бактериологического исследования; распространить среди врачей разработанные информационные материалы (практические рекомендации по ведению пациентов с ОТФ, алгоритмы выбора АМП и препаратов симптоматической терапии, рекомендации по режиму дозирования ПС и др.); распространить среди пациентов и родителей детей с ОТФ информационные материалы о причинах боли в горле, современных подходах к диагностике и лечению, негативных последствиях необоснованного применения системных АМП; оценить эффективность кампании с помощью качественных и количественных исследований.
7. Анализ значимого окружения	Значимым окружением для врачей является администрация лечебного учреждения, поддержкой которой необходимо заручиться, сами пациенты и родители детей с ОТФ, которые оказывают значительное влияние на тактику лечения, выбираемую врачом.
8. Определение показателей успеха и ожидаемых результатов	Охват кампании: не менее 70 % целевой аудитории. Ожидаемые результаты: снижение частоты назначения системных АМП при ОТФ; увеличение доли лиц с адекватной тактикой АБТ при ОТФ стрептококковой этиологии; возрастание частоты бактериологического исследования при ОТФ; повышение частоты использования клинического алгоритма диагностики ОТФ стрептококковой этиологии (шкала МакАйзека).
9. Формулировка послания, каналы передачи информации	Разработка слогана, печатной продукции (плакаты, буклеты) будет проводиться при участии экспертов в области ведения пациентов с ОТФ на основе данных доказательной медицины. Материалы будут разработаны профессиональным агентством и отпечатаны типографским способом. Начало кампании будет приурочено к сезону подъема заболеваемости ОТФ, ознаменовано научно-практической конференцией и серией обучающих семинаров на базе каждой поликлиники города. Внимание к кампании будет привлечено средствами массовой информации города (публикации, участие в телевизионных передачах).
10. Тестирование разработанного послания, информационных материалов	Все информационные материалы будут протестированы специалистами в области диагностики и лечения ОТФ и представителями целевой аудитории (терапевты, педиатры, взрослые и детские оториноларингологи) методом фокус-групп. Материалы для пациентов будут протестированы как среди пациентов, так и среди врачей.
11. Планирование мероприятий	Конференция и мероприятия будут включены в план работы лечебных учреждений до начала кампании и согласованы с Комитетом здравоохранения города N; время проведения мероприятий согласовано с руководством поликлиник с учетом посменного графика работы врачей.
12. Реализация и мониторинг	Мониторинг реализации кампании осуществляется координатором исследования по заранее намеченному плану, собирается и анализируется информация от участников программы в режиме реального времени, полученные результаты сопоставляются с запланированными, в зависимости от чего корректируется программа кампании.
13. Оценка эффективности, проведение заключительного исследования с целью анализа результатов	Для оценки эффективности выполняется серия повторных фармакоэпидемиологических исследований, оценка эффективности кампании по указанным выше параметрам проводится методом временных рядов; о результатах кампании будут проинформированы руководители местных органов власти, которые оказывали административную поддержку, организации, поддерживавшие кампанию, спонсоры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Getting evidence into practice. *Effect Health Care Bull* 1999;5:1.
2. Williams J. G., Cheung W. Y., Price D. E., et al. Clinical guidelines online: do they improve compliance? *Postgrad Med J* 2004;80:415–419.
3. Рачина С. А., Козлов С. Н., Андреева И. В. Фармакоэпидемиология антиинфекционных химиопрепаратов. В кн.: *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Под ред. Л. С. Страчунского, С. Н. Козлова, Ю. Б. Белоусова. Смоленск: МАКМАХ, 2007;47–55.
4. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии. *Качеств. клин. практ.* 2002;3:47–53.
5. Раков А. А., Хохлов А. Л., Федоров В. Н. и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. *Качеств. клин. практ.* 2003;2:40–43.
6. Cable G. Enhancing casual interventions of quality improvement interventions. *Qual Health Care* 2001;10:179–186.
7. Flottorp S., Havelsrud K., Oxman A. Process evaluation of a cluster randomized trial of tailored interventions to implement guidelines in primary care — why is it so hard to change practice? *Family Practice* 2003;20:333–339.
8. Pink Book-Making Health Communication Programs Work — a planners guide. <http://www.cancer.gov/pinkbook>.
9. Аврукина О. М., Алексеева Е. Г., Белоглазов А. В. и др. Информационные кампании по ВИЧ/СПИДу (пособие для организатора). <http://www.eu.hivrusia.org/kamp/vvedenie.html>.
10. Mangione-Smith R., Elliot M., Stivers T., et al. Racial/ethnic variations in parent expectations for antibiotics: implications for public health campaigns. *Pediatrics* 2004;113:385–394.
11. Gjelstad S., Fetveit A., Straand J., et al. Can antibiotic prescriptions in respiratory tract infections be improved? A cluster-randomized educational intervention in general practice — The Prescription Peer Academic Detailing (Rx – PAD) Study. *BMC Health Serv Res* 2006;6:75–85.
12. Matowe L. K., Leister C. A., Crivera C., Korth-Bradley J. M. Interrupted time series analysis in clinical research. *Ann Pharmacother* 2003;37(7–8):1110–1116.

13. Cates C. An evidence based approach to reducing antibiotic use in children with acute otitis media: controlled before and after study. *BMJ* 1999; 138:715–716.

14. Soumerai S. B., Majumdar S., Lipton H. L. Evaluating and Improving Physician Prescribing. In: Strom B. L., Ed. *Pharmacoeconomics*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2000;483–503.

Сведения об авторах:

Бодяева Елена Викторовна

менеджер по клиническим исследованиям,
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Рачина Светлана Александровна

ассистент кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», канд. мед. наук

Отвагин Игорь Викторович

ректор ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», д-р мед. наук

Козлов Сергей Николаевич

заведующий кафедрой клинической фармакологии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
Телефон: +7 (481) 261–1301
E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru, snk@antibiotic.ru

MASTER CLASS

Quality Improvement Information Campaigns: Basic Principles of Organization, Assessment of the Effectiveness, Practical Application

E. V. Bodayeva, S. A. Ratchina, I. V. Otvagin, S. N. Kozlov

This is a review of recent advantages in the quality improvement interventions. It covers planning, implementing and assessing of the effectiveness of health care information campaigns. Developing and pretesting of information materials are discussed in detail. An example of intervention campaign aimed at enhancing the quality of care for patients with acute tonsillopharyngitis is given.

Keywords: quality improvement interventions, health care, information campaigns, acute tonsillopharyngitis.

История антисептики — борьба идей, честолюбия, амбиций...

И. В. Опимах

Статья посвящена истории антисептики и выдающимся врачам, благодаря которым методы антисептики вошли в хирургическую практику.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антисептика; хирургия; Листер; Земмельвейс; карболовая кислота; обработка ран.

От редакции

История антисептики с точки зрения оценки технологий интересна тем, что иллюстрирует проблемы определения причинно-следственных связей в медицине. «Понимание» процессов, лежащих в основе возможной связи, зачастую расценивается врачами как основное доказательство эффективности метода лечения или профилактики, однако это не так. Исключительно характерной для медицинского сообщества была реакция коллег на выявленные эмпирическим путем факты, трудно объяснимые на тот момент. Трагедия Земмельвейса, которому пришлось покинуть университет «благодаря» своему открытию, возмущение коллег в ответ на предложение Листера использовать карболку для обработки ран и хирургических инструментов красочно описаны в статье И. Опимах. Кстати, как это часто бывает, умные мысли пришли одновременно и независимо к нескольким специалистам, в связи с чем трудно (наверное, и не нужно) определить, кому принадлежит пальма первенства. Земмельвейс в Вене заподозрил, что послеродовая инфекция провоцируется трупным ядом, который заносят в родовые пути врачи-акушеры, участвующие во вскрытиях и не моющие после этого руки. Примерно в то же время в Гарвардском университете Оливер Венделл Холмс обнаружил, что развитие сепсиса у рожениц связано с частотой мытья рук акушерами, и опубликовал статью «О заразности послеродовой лихорадки»¹. Реакция на публикацию Холмса была аналогичной отношению коллег к Земмельвейсу. «Я скорее буду приписывать их (случаи заболевания послеродовым сепсисом) несчастному случаю или воле Провидения — по крайней мере, в этом есть хоть какой-то смысл, нежели объяснять их заражением,

из чего невозможно сформировать никакой ясной концепции, по крайней мере относительно этой болезни», — так писал современник Холмса профессор акушерства Чарльз Мейгс. История открытия Холмса и его дискуссия с Мейгсом описывается во введении к главе о причинно-следственных связях в медицине «Клинической эпидемиологии» Р. Флетчера, С. Флетчера и Э. Вагнера². Конечно, важно понимать причины развития болезней, но даже когда патогенетические механизмы не ясны, знание факторов риска может обеспечить эффективное лечение и профилактику. И наоборот, предположительно известный механизм действия не может служить доказательством эффективности медицинской технологии, пока результаты ее применения не подтверждены в клиническом исследовании. Ни Холмс, ни Земмельвейс понятия не имели о бактериях, но оба они предложили правильные пути борьбы с сепсисом на основании наблюдений.

Антисептика (от лат. anti — против, septicus — гниение) — одно из главнейших достижений в истории медицины. Введение антисептики в хирургическую практику позволило делать самые сложные операции и сохранить множество жизней. История антисептики — настоящая драма, полная борьбы идей, честолюбия, амбиций. Тут и страдания от непризнания, и сумасшествие, и успешные пиаровские кампании. А начиналось все в первой половине XIX в.

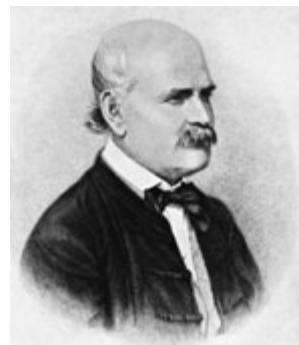
В 1846 г. в одну из двух акушерских клиник при Венском университете был принят на работу доктор-акушер Игнац Филипп Земмельвейс. В те времена страшной бедой были послеродовые осложнения — роженицы умирали одна за другой после, казалось бы, вполне благополучных родов. Всех

¹ Oliver Wendell Holmes (1809–1894). The Contagiousness of Puerperal Fever. The Harvard Classics. 1909 – 1914. Vol. 38. [Originally published in 1843 in The New England Quarterly Journal of Medicine]. <http://www.bartleby.com/38/5/1.html>

² Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа-Сфера, 1998.

косила послеродовая горячка (эндометрит с септическим осложнением). Наблюдательный Земмельвейс заметил одну странную вещь — в его клинике смертность была ниже, чем в соседней. Он стал сравнивать условия содержания рожениц, загруженность персонала, другие факторы, способные повлиять на смертность, даже религиозные пристрастия пациенток. Казалось бы, никаких причин различий в смертности не было. Единственное, что отличало клинику Земмельвейса от другой — то, что в ней работали акушерки, а во второй клинике практиковали студенты и врачи медицинского факультета Венского университета. В 1847 г. умер большой друг Земмельвейса, профессор судебной медицины Якоб Колетчка — при вскрытии трупа он случайно поранил палец, после чего у него возник сепсис. И вот тут Земмельвейс понял, почему умирают роженицы. В Венской медицинской школе тогда было распространено так называемое анатомическое направление — врачи увлекались препарированием трупов, а после анатомического театра шли к беременным и только что родившим женщинам... Инфекция в родовые пути вносилась руками самих докторов! Потрясенный своим прозрением Земмельвейс писал: «Один Бог знает, сколько несчастных оказались по моей вине в гробу... Я хочу разбудить совесть тех, кто еще не понимает, откуда приходит смерть, и признать истину, которую я узнал слишком поздно...»

Земмельвейс стал искать вещества, способные убить смертоносные яды, и обнаружил, что раствор хлорной извести лучше всего устраняет запах гниения, а значит именно хлорка способна обезвредить тот заразный агент, который присутствует в трупах. С большим трудом он добился разрешения применить хлорку для мытья рук акушеров. Результат оказался ошеломляющим — столь простое нововведение снизило смертность почти в 10 раз! Казалось бы, абсолютная победа, но... У метода доктора Земмельвейса оказалось множество врагов.



Игнац Филипп
Земмельвейс
(1818 - 1865)

Обрабатывать холёные руки докторов хлоркой — да от этого кожа портится! Обвинять врачей в убийстве собственных пациентов — что может быть абсурднее! Да это вызов всему медицинскому обществу! Началась натуральная травля. Земмельвейс был вынужден уехать из Вены: его практически выгнали из университета.

О том, как повысить выживаемость после операционных вмешательств, думал не только Земмельвейс. Эти мысли занимали умы целого ряда хирургов во Франции, Германии и России: изо всех сил они старались сохранить жизнь своим пациентам. В те времена работа хирурга была не из легких. Он должен был обладать не только знаниями анатомии, твердой рукой и острым глазом, но и железными нервами и выдержкой: ведь обезболивающие средства были весьма примитивны, и пациенты

Земмельвейс — спаситель матерей

Земмельвейс вернулся в свой родной город Пешт, где занял место акушера в больнице Святого Рохуса, а потом стал профессором в местном университете. Его страшно угнетало непонимание его открытия. Он написал ряд статей, монографию, но никто не хотел его слышать. В 1861 – 1862 гг. он написал пять писем — знаменитым врачам и одно общее — всем акушерам, где угрожал, что обратится к обществу с предупреждением об опасности, грозящей каждой роженице, от акушеров, не моющих руки перед обследованием.

Непонятый, отвергнутый коллегами Земмельвейс заболел — его психика не выдержала. В июле 1865 г. в состоянии глубочайшей депрессии он попадает в психиатрическую больницу в Деблинге. Через месяц, 13 августа 1865 г., великий врач умер. Ему было всего 47 лет! Ирония судьбы — причиной его смерти стал сепсис. Незадолго до того, как попасть в сумасшедший дом, он оперировал новорожденного и порезал палец. После панариция у него развился абсцесс грудных мышц, прорвавшийся в плевральную область.

Однако признание все-таки пришло к нему. В 1906 г. в Будапеште ему поставили памятник, на котором начертано: «Игнац Земмельвейс. Спаситель матерей». О нем снимают фильмы, пишут книги. Имя Земмельвейса носят Будапештский университет и клиника в Вене.



Джозеф Листер
(1827 - 1912)

страшно кричали, а то и теряли сознание от невыносимой боли, поскольку в те времена «гиппократы» фактически резали по живому. Но все эти страдания — и врачей, и больных — очень часто оказывались напрасными. Прооперированные «мерли, как мухи», даже тогда, когда операции были проведены безукоризненно. У больного после вполне успешной операции начиналась гангрена, или зара-

жение крови, или раны начинали гноиться, поднимался жар, и человек сгорал как свеча в считанные дни! Неудивительно, что тогда бытовала такая поговорка: «Лучше уж сразу смерть, чем нож хирурга». Люди до последнего старались не попадать на операционный стол, терпели боли и мучения. Они шли в больницы только тогда, когда другого выхода не было и становилось ясно — не жалец. Сразу идти на кладбище или сначала полежать в больнице — вот так звучал вопрос в этом случае. Недаром шотландский хирург Джеймс Янг Симпсон однажды заметил что «пациент, лежащий на операционном столе в хирургическом отделении, имеет больше шансов встретить смерть, чем английский солдат в битве при Ватерлоо». Выход искал и доктор Джозеф Листер, хирург Королевского госпиталя в Глазго.

Листера мучил вопрос: «Что же является причиной всех этих послеоперационных инфекций, в 90 % случаях приводивших к летальному исходу?» Тогда в науке считалось, что столь скорбные ре-

Джозеф Листер

Джозеф Листер родился 5 апреля 1827 г. в английском городке Аптон. Его отец, Джон Джексон Листер, вино-торговец и квакер, был очень образованным человеком, знал латинский, немецкий и французский языки и в свободное время занимался научными опытами в области естествознания. За свои открытия в оптике он был даже избран в члены Королевского научного общества. Маленький Джозеф под влиянием отца тоже увлекся наукой, а потом — медициной. После школы он поступил в Лондонский университет на медицинский факультет. Юный Листер проявлял увлеченность, незаурядные способности и уже в год окончания университета опубликовал свою первую работу в серьезном научном журнале — это была статья о строении глаза. Однако медицинская практика влекла его больше, чем исследовательская деятельность.

В апреле 1856 г. он женился на дочери главы Эдинбургской медицинской школы Агнессе Сайм. После свадьбы молодожены отправились путешествовать по Европе, и Листер не упустил случай посетить главные медицинские центры Европы и посмотреть, как работают там хирурги.

Пройдя все ступени врачебной практики, Листер стал главным хирургом Королевского лазарета Глазго. Здесь и были сделаны его основные открытия. Кроме революционных работ в антисептике Листер открыл возбудителя молочнокислого брожения и выполнил ряд интересных работ по анатомии, гистологии и микробиологии.

В 1877 г. Джозеф Листер возглавил кафедру клинической хирургии в Лондонском университете, куда съезжались врачи из разных стран. Он стал придворным, а потом и личным врачом королевы Виктории, пять лет был президентом Королевского хирургического общества. Ему, первому из хирургов, было пожаловано звание лорда. В 1897 г. он стал членом палаты лордов. Листер удостоился всех почестей, которые только возможны.

Последние годы жизни он провел в уединении, в деревне. Джозеф Листер умер в возрасте 85 лет 10 февраля 1912 г. Хоронили его с большим почетом, и некрологи с указанием его огромных заслуг перед человечеством появились во всех центральных газетах мира. Он был погребен в Вестминстерском аббатстве, рядом с могилой Дарвина, Уатта и других выдающихся сынов Великобритании.

Сегодня многие историки науки полагают, что слава его, как человека, открывшего новую эру в хирургической гигиене, не совсем заслужена. Так, еще до Листера, многие врачи заметили полезные свойства карболки. В журнале «Ланцет» еще в 1864 г. была опубликована статья некоего доктора Джеймса Уотсона, — она так и называлась «Карболовая кислота», где автор указывал, что

некоторые уважаемые хирурги положительно высказываются об использовании растворов, состоящих из одной части кислоты и сорока частей воды, при обработке различных гнойных язв, гангрены и иных нагноений. Доктор Калверт утверждает, что это самое эффективное средство борьбы с нагноениями из всех, известных ему.

Кроме того, в вину Листеру ставят и упорное отрицание необходимости общей гигиены в госпиталях. Правда, в 1880-е годы Листер осознал, что соблюдение гигиенических правил обязательно должно сочетаться с антисептическими методами, и даже поверил, что это именно его идея, а потом полностью переписал свою историю, утверждая, что всегда ратовал за чистоту. Таким образом, как считают современные историки, он прославился не только благодаря своим деяниям, но и умению представлять себя как первооткрывателя и грамотно проводить, говоря современным языком, пиар-кампанию.

зультаты вызваны вредными испарениями и «неблагоприятными свойствами кислорода» — «миазмами» воздуха. Представления о гигиене были невероятно примитивными. Обстановка операционной того времени поразила бы любого нашего современника — и врача, и потенциального пациента. Хирурги оперировали без перчаток, в своей повседневной одежде, иногда, правда, накинув забрызганный кровью после предыдущей операции халат; в качестве перевязочного материала использовались самые разнообразные тряпки — отходы, получаемые от текстильных фабрик. Известен такой случай, ярко демонстрирующий царившее в обществе невежество. В 1864 г. король Саксонии внезапно решил посетить один из городов своего королевства, а тут незадача — на главной улице этого города оказалась огромная свалка нечистот, которую не успели вывезти. И вот, местный губернатор, человек, не лишенный некоторых познаний, решил срочно бороться с «миазмами», дабы не заразить какой-либо гадостью Его Величество: он приказал выставить возле помойки заключенных местной тюрьмы, чтобы те «вынюхали все миазмы» — заключенных, в отличие от короля, было не жалко. Уже были проложены железные дороги, работал телеграф, а в области медицины и гигиены царило дремучее средневековье!

Окна хирургического блока, которым руководил Листер, выходили на поле, где хоронили умерших от холеры. Делали сие скорбное дело, как правило, довольно небрежно — зарывали трупы неглубоко. Листер предположил, что ветер, дующий с поля, приносит в его палаты гнусную заразу, и в том же 1864 г., когда заключенные в саксонском городе вынюхивали «миазмы» свалки, приказал, борясь с вонью, промыть стены и предметы больничного обихода фенолом — карболовой кислотой, карболкой. (Фенол был открыт в 1834 г. и использовался для дезодорации сточных вод. Листер подумал, что раз карболка уничтожает гнилостный запах сточных вод, возможно, она препятствует процессам гниения). Воздух посвежел, и более того, смертность слегка упала — еще незначительно, но эффект был виден.

А через год весь мир был потрясен открытиями Луи Пастера в области микробиологии. Французский ученый доказал, что гниение и брожение вызываются микроскопическими живыми организмами. Пастер говорил и о медицинском аспекте своего открытия — очень вероятно, что заразные болезни возникают в результате заражения, то есть проникновения в организм микробов из внешней среды. У Листера, конечно же, прочитавшего статьи француза, буквально, как он сам вспоминал, открылись глаза: «Надо только найти вещество, которое будет убивать болезнетворные микробы,



не причиняя вреда человеку». Карболка — вот что поможет, подумал он и решил применить ее для лечения открытых переломов.

В марте 1865 г. в Королевский лазарет Глазго поступил одиннадцатилетний Джеймс Гринпис. У мальчика был сложный перелом левой голени. Операцию должен был делать Листер. Его коллеги с изумлением смотрели, как перед операцией Листер тщательно протер инструменты карболкой и ею же обработал раны мальчика. «Доктор чудит», — говорили они, не подозревая, что перед их глазами совершается революция в медицине. Весь предыдущий опыт медицинской практики указывал на то, что после такой операции у Джеймса нет никаких шансов выжить. Но случилось чудо — через шесть недель ребенок выписался из больницы абсолютно здоровым! Это был настоящий триумф. Имя мальчика вошло в историю медицины, а Листер продолжал свои исследования, и с восторгом наблюдал, как залечиваются не только открытые переломы, но и другие открытые раны у его пациентов после наложения повязок, пропитанных карболкой. Он сделал на основе карболки и пасту, которую накладывал непосредственно на раны, а шесть лет спустя предложил свой фирменный пульверизатор для распыления карболки и пропитанную ею же марлевую повязку.

В 1867 г. Листер, собрав огромный материал, опубликовал первый свой труд по антисептике — «Об антисептических принципах в хирургической практике». Его основные идеи многим казались тогда безумными, но смертность в Королевском лазарете Глазго действительно существенно снизилась. Как и работы Зиммельвейса, статью Листера приняли в штыки. Какой идиот будет заливать гангрену едкой карболкой? Все знали: карболка — настоящий яд! Многие знаменитые хирурги того времени считали, что их собственные методы борьбы с послеоперационными инфекциями были, как минимум, не менее эффективны, чем методы Листера. Сэр Джеймс Янг Симпсон, к примеру,

утверждал, что его метод стягивания краев ран (называемый «акупрессурой») почти всегда позволял избежать гнойных инфекций. В целом, большинство критиков Листера считали, что повышение общих гигиенических требований в больницах уже и без того существенно сократило смертность от послеоперационных инфекций. Так, например, в середине XIX в. Джордж Каллендер, врач лондонской больницы Св. Варфоломея, занимался разработкой подробнейших гигиенических требований к содержанию больничных палат. Он считал, что использование предлагаемой Листером карболовой кислоты является совершенно излишним. «Повсеместное применение дезинфекторов и изоляция инфицированных больных резко увеличивают выживаемость пациентов» — писал он.

Больше всего Листера критиковали за то, что он уделяет излишнее внимание дезинфекции ран пациента до и после операции, но при этом совершенно не заботится об общей гигиене в больницах. Посетив больницу Листера в 1871 г., один хирург сделал такую запись в своем дневнике:

Хотя при перевязках много внимания уделяется антисептической обработке ран, в палатах явно не хватает общей чистоты — на постельном белье и одежде пациентов видны следы крови и выделений.

Даже в 1883 г. один из хирургов, работавших в больнице Листера, отмечал, что Листер «оперировал в старом халате синего цвета, которым до этого пользовался в анатомичке и который уже затвердел от крови». Однако подобные замечания Листера нисколько не трогали. Как он сообщал Британской медицинской ассоциации в 1875 г., пока используется карболовая кислота, гниение может быть где угодно, но только не в ране пациента:

Если мы будем рассматривать чистоту не как антисептическую чистоту, то у моих больных раны и нарывы самые грязные в мире. Я часто не меняю повязки в течение недели, пока происходит накопление выделений... и, когда после такого периода повязки снимаются, цвет и запах крови говорит о том, что вред ли все это можно назвать чистотой. Однако несмотря на эстетическую неприглядность с хирургической точки зрения такие раны чисты.

Похоже, Листер не понимал, что антисептическая хирургия и общая чистота — лучше, чем просто антисептик. Понятно, что его пациенты от этого только проигрывали.

В 1869 г. в его больнице в Глазго послеоперационная смертность сократилась с 46 до 15 %. К несчастью для Листера, Джордж Каллендер опубликовал данные о 200 проведенных подряд операциях, в которых жестко соблюдались гигиенических требования, а пропагандируемая Листером карболовая кислота не использовалась. Результат впечатлял: полное выздоровление наступило в 194

случаях. Другими словами, смертность была в 5 раз меньше, чем при использовании теперь уже бессмертных методов Листера.

Однако Листер свято верил в свой метод и необходимость ввести его в общую хирургическую практику. Он стал использовать более слабый, 5 %-ный раствор карболки, сохранявший чудесные свойства неразбавленной кислоты, но менее вредный. Теперь он и свои инструменты хранил в дезинфицирующем растворе фенола, перед операцией тщательно мыл руки карболкой.

Более того — в 1871 г. он попробовал даже распылять из пульверизатора фенол в операционной, дабы убить болезнетворные микробы, живущие в воздухе, но этот метод был отвергнут — карболовый туман раздражал ткани больного, кожу врача и понижал остроту зрения хирурга. А вот антисептические, обеззараживающие повязки, придуманные французским аптекарем Лемером, прижились и оказались очень полезными.

В Шотландии деятельность Листера оценили по заслугам и предложили ему возглавить кафедру хирургии Эдинбургского университета. Однако за пределами страны многие по-прежнему считали его чудаком и не верили в антисептику, и потому смерть по-прежнему уносила прооперированных одного за другим. Так, во время франко-прусской войны 1870–1871 гг. было проведено 13 тыс. ампутаций, и из них 10 тыс. завершились летальным исходом! А многих из этих несчастных молодых раненых солдат можно было спасти!

Кстати, знаменитый русский хирург Н. И. Пирогов за несколько лет до опубликования работ Листера и Пастера утверждал, что нагноение ран связано с живыми возбудителями, обитающими в «госпитальных миазмах». «Если я оглянусь на кладбище, где похоронены зараженные в госпиталях, то не знаю, чему больше удивляться — стоицизму ли хирургов, занимающихся еще изобретением новых операций, или доверием, которым продолжают еще пользоваться госпитали у общества и правительства», — писал он. В своей практической деятельности замечательный русский хирург руководствовался выводами, следующими из его гениальной догадки: он создал в своей больнице отделение для зараженных «госпитальными миазмами», выделил весь персонал гангренозного отделения — врачей, сестер, фельдшеров, давал им особые (отличные от других отделений) перевязочные средства, инструменты и рекомендовал «особое внимание уделять на свое платье и руки». Гноящиеся раны Пирогов обрабатывал йодной настойкой, раствором азотнокислого серебра и другими средствами, но все-таки считал главным в лечении принятие гигиенических мер. «Я верю в гигиену. Вот где заключается истинный прогресс нашей

науки», — говорил он. (Впоследствии идеи Листера все-таки нашли понимание в России. Большой вклад во внедрение антисептических методов внесли выдающиеся хирурги Н. В. Склифосовский, К. К. Рейер, С. П. Колмин, П. П. Пелехин — автор первой статьи по антисептике в России, И. И. Бурцев, опубликовавший свои результаты по применению антисептики в 1870 г., Л. Л. Левшин, Н. И. Студенский, Н. А. Вельяминов).

Листер хорошо понимал важность своего открытия. Он приглашал своих коллег в Глазго и всегда был готов поделиться опытом. Вскоре к нему стали приезжать практикующие врачи из других стран. Приехали учиться к Листеру и доктора из мюнхенского госпиталя «*Allgemeines Krankenhaus*», — в этой больнице уровень смертности от гангрены после операций достигал 80 %, а тех, кого миновала эта страшная инфекция, поражали другие. Методы Листера помогли немцам справиться с послеоперационными осложнениями, и мюнхенская больница избавилась от своей страшной славы губительницы жизней.

Постепенно идеи Листера завоевывали медицинский мир. А он продолжал без усталости всячески пропагандировать свои методы.

Продолжал Листер и свои исследования. В 1874 г. он написал письмо Пастеру, в котором рассказывал о своей работе. Под впечатлением этого послания Пастер решил посмотреть на гной в микроскоп. Так были открыты стрептококки. Узнав о них, Листер подкорректировал свой метод — отказался от распыления карболки, а сосредоточился на обработке рук, операционного поля и инструментов хирурга.

Наука не стоит на месте. Под влиянием работ того же Пастера возникла асептика. Асептические методы включают в себя применение стерильных



Луи Пастер
(1822 - 1895)

повязок и инструментов. Широко стало применяться кипячение инструментов и тканей для перевязок. Большим пропагандистом асептики стал берлинский хирург Эрнст Бергман. Он установил твердые правила: и руки хирурга, и операционное поле, и инструменты должны быть стерильными. Постепенно в Европе узнали о методах доктора Бергмана, о том, как он налаживает хирургическое дело в Германии: операционные залы с мраморными стенами, стерилизаторами, с мытьем рук по часам и другие нововведения. Переходу от антисептики к асептике способствовали и новые открытия микробиологов и прежде всего — открытие фагоцитарной активности лейкоцитов. Более того, оказалось, что не все микроорганизмы имеют патогенную природу. Так, сапрофиты и микрококки могут быть даже полезными и способствовать заживлению ран. Казалось, что асептика заменит анти-



Хирургическая операция в Пенсильванском университете (1890-е годы)

«Johnson and Johnson»

Листер выступал с лекциями об антисептике в Германии, а в 1876 г. прочитал курс лекций в США. На одной из лекций оказался фармацевт Роберт Вуд Джонсон. Идеи Листера его потрясли. Джонсону была свойственна живость ума и предприимчивость. Он быстро сообразил, что тут можно неплохо заработать. Приехав в городок Нью-Бринсвик, штат Нью-Джерси, вместе с двумя своими братьями, Роберт открыл небольшую фабрику по производству готовых стерильных повязок из ваты и марли, упакованных в отдельные пакеты в стерильных условиях. Через десять лет братья Джонсон зарегистрировали компанию «*Medical*». Принципы антисептики и асептики торжествовали, и дела фирмы шли в гору. Она предлагала врачам все новые и новые полезные и удобные в практике медицинские предметы. Именно эта компания впервые придумала и выпустила бактерицидный лейкопластырь — «бэнд-эйд», ставший необходимым не только в больницах, но и для любого путешественника. Компания быстро освоила рынок. Она и сейчас одна из самых крупных в мире по производству медицинской продукции и предметов гигиены. Невероятным успехом «*Johnson and Johnson*» обязана гениальным открытиям Листера.



Хирургическая операция XXI века: даже воздух в операционной простерилизован

септику, но довольно скоро выяснилось, что когда врачу приходится иметь дело с уже зараженными ранами, антисептика по-прежнему незаменима. После бурных дебатов врачи разных стран все-таки пришли к выводу, что асептика и антисептика не противоречат, а наоборот, дополняют друг друга.

В 1914 г. началась Первая мировая война. У хирургов появилось много работы. Требовалось найти быстрые и эффективные способы лечения раневых поражений. И тогда английский врач Алмрот Брайт предложил использовать гипертонический раствор — смачивая им рану, он вызывал появление лимфы, которая, как верил Брайт, убивает патогенные организмы. В 1917 г. доктор Каррель применил для дезинфекции ран раствор хлористого натрия и борнокислого натрия с добавлением небольших количеств соляной и борной кислоты. При этом Каррель считал необходимым тщательно подготовить рану — открыть все карманы, удалить инородные тела, сгустки крови и остановить кровотечение. Асептик следовало вводить через дренажную трубочку, достававшую до самых глубоких слоев раны. Методы Карреля очень одобрял сам Листер.

В XX в. медицина вошла с четким пониманием того, почему возникают гнойные процессы, и научилась с ними довольно успешно бороться. Родовая горячка и множество страшных послеоперационных осложнений остались в прошлом. Листеру посчастливилось увидеть, как его идеи, находя все большее понимание среди профессионалов, помогают сохранить жизнь людям, ранее обреченным на смерть, позволяют делать операции, ранее просто невыполнимые. Теперь-то антисептика (как и асептика) воспринимаются как совершенно обычные и необходимые методы в хирургии, но вспомним: первая успешная операция по удалению аппендикса была проведена сравнительно недавно — в 1887 г.!

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В. К. Общая хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
2. Скороходов Л. Я. Джозеф Листер. Л.: Наука, 1971.
3. Waller J. Fabulous Science. Fact and Fiction in the History of Scientific Discover. Oxford Univ. Press, 2002.
4. Hooligham R. Blood and Guts. A History of Surgery. BBC books, 2008.
5. Lawrence K. Medical Theory, Surgical Practice: Studies in the History of Surgery. London: Routledge, 1992.
6. Gransho L. Upon this principle I have based a practice: the development and reception of antiseptics in Britain, 1867 – 90». В кн.: Medical Innovations in Historical Perspective. Basingstoke: Macmillan, 1992.
7. Fisher R. Joseph Lister, 1827 – 1912. New York: Stein and Day, 1977.
8. Porter R. The Greatest Benefit to Mankind. London: HarperCollins, 1999.

Сведения об авторе:

Опимах Ирина Владимировна

ведущий редактор, издательство «ИНОСТРАНКА», Москва

Адрес для переписки:

119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 14.
Телефон: +7 (499) 245-3807
E-mail: opimach@yandex.ru

BACKGROUND

History of Antiseptics: the Battle of Ideas, Ambitions, Arrogances...

I. V. Opimakh

The article is devoted to the history of antiseptics and to the prominent physicians that introduced antiseptic methods into interventional practice. With their efforts the revolution in surgery has been done.

Keywords: antiseptics; surgery; Lister; Semmelweis; carbolic acid; wound treatment.

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, желательнее 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.: + 7 (495) 921-1089

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