

Медицинские технологии

оценка и выбор

Экспертное мнение
должно быть
востребовано!

№ 2 (4) | 2011

Учредители:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова 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. Омельяновский | главный редактор

М. В. Авксентьева | зам. гл. редактора

С. Н. Козлов | научный редактор

Е. Г. Медынская | заведующая редакцией

Адрес редакции:

Россия, 119435, Москва,
ул. Россолимо, дом 14.
Тел.: + 7 (495) 921-1089
E-mail: journal@hta-rus.ru
<http://www.hta-rus.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)

Медицинские технологии

оценка и выбор

ОТ РЕДАКЦИИ

Баранов А. А. Вступительное слово

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ.....

ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ. ЭКСПЕРТИЗА**Доказательная медицина**

Ушколова Е. А., Илларионова Т. С., Романова О. Л. Сравнительная оценка эффективности и безопасности парацетамола и ибuproфена у детей и беременных женщин.....

Клинико-экономический анализ

Крысанов И. С., Свешникова Н. Д., Цфасман Ф. М. Оценка клинико-экономической эффективности препаратов, применяемых для отказа от курения в России

Сура М. В., Авксентьева М. В., Омельяновский В. В., Кубанова А. А. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) у пациентов с тяжелой степенью псориаза.....

Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Крысанов И. С., Горянин С. В., Коваль Д. А. Клинико-экономический анализ применения дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии хронического миелолейкоза у больных, резистентных к иматинибу.....

Экспертная оценка

Зырянов С. К., Белоусов Ю. Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы?.....

Таточенко В. К., Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С. Профилактика инфекционных болезней — вакцинация здоровых детей и детей с отклонениями в состоянии здоровья

Методология

Баранов А. А., Таточенко В. К., Намазова-Баранова Л. С., Краснов В. М., Геворгян А. К., Баранов К. Н. Рациональная фармакотерапия в педиатрии и педиатрический формулляр лекарственных средств

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

Конноли Марк П., Постма Мартен. Роль здравоохранения как инвестиции в условиях старения населения

Модернизация здравоохранения

Омельяновский В. В., Фролов М. Ю., Солдатова И. Г. Этапы развития системы доступа новых лекарственных препаратов и медицинских технологий

Лекарственное обеспечение

Зырянов С. К., Соколов А. В., Белоусов Ю. Б. Фармакокинетика лекарственных средств у детей разных возрастных групп

Профессиональное развитие

Манерова О. А. Профессиональный рост и карьера в здравоохранении: приоритеты и проблемы

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Вольская Е. А. Развитие правовых и этических норм проведения клинических исследований с участием детей.....

ДИСПУТ-КЛУБ

Зорин Н. А. «Достоверность» или «статистическая значимость» — 12 лет спустя.....

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Намазова-Баранова Л. С., Завидова С. С. Клинические исследования лекарственных средств у детей — история и современное состояние проблемы.....

Таточенко В. К., Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С. Вакцинация: от истоков до создания федерального центра

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Medical technologies

assessment and choice

EDITORIAL COLUMN

3 Baranov A. A. Opening remarks 3

4 NEWS DIGEST 4

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**Evidence-Based Medicine**

Ushkalova E. A., Illarionova T. S., Romanova O. L. Comparative efficacy and safety of paracetamol and ibuprofen in children and pregnant women 9

Clinical and Economic Analysis

Krysanov I. S., Sveshnikova N. D., Tsfasman F. M. Cost-effectiveness of drugs for smoking cessation in Russia 16

16 Sura M. V., Avxentyeva M. V., Omelyanovsky V. V., Kubanova A. A. Clinical and economical analysis of ustekinumab (Stelara®) in patients with severe psoriasis..... 23

23 Omelyanovsky V. V., Avxentyeva M. V., Krysanov I. S., Goraynov S. V., Koval D. A. Clinical and economical analysis of dasatinib and nilotinib for second-line therapy in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients 30

30 Zyryanov S. K., Belousov Yu. B. Drug use in paediatrics: are there any problems? 37

42 Tatochenko V. K., Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S. Infectious diseases prevention — vaccination of healthy children and children with the health disturbances..... 42

Methodology

50 Baranov A. A., Tatochenko V. K., Namazova-Baranova L. S., Krasnov V. M., Gevorkyan A. K., Baranov K. N. Rational pharmacotherapy in pediatrics and a pediatric formulary of medicines 50

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

54 Connolly M., Postma M. Health care as investment: implications for an era of ageing populations 54

Upgrading Healthcare

63 Omelyanovsky V. V., Frolov M. Yu., Soldatova I. G. Developmental stages of market access system for the new drugs and medical technologies 63

Drug Provision

70 Zyryanov S. K., Sokolov A. V., Belousov Yu. B. Pharmacokinetics in children of different ages 70

Professional Development

77 Manerova O. A. Professional advancement and career in healthcare: priorities and problems..... 77

INTERNATIONAL EXPERIENCE

84 Volskaya E. A. Development of legal and ethical standards of clinical trials in pediatric population..... 84

DEBATE CLUB

89 Zorin N. A. «Validity» and «significance» — 12 years later 89

BACKGROUND

98 Namazova-Baranova L. S., Zavidova S. S. Clinical trials in children — the history and modern times..... 98

108 Tatochenko V. K., Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S. Vaccination: from its origins to the federal center creation

112 TO AUTHORS 112

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В настоящее время наше государство прилагает все больше усилий для повышения качества медицинской помощи, оказываемой детям в целях улучшения состояния их здоровья. Со своей стороны, мы, педиатры, также делаем очень многое для сохранения здоровья наших детей, прекрасно понимая, что это — наша с вами обязанность, и помня о том, что право ребенка быть защищенным от всех предотвратимых болезней закреплено в Конвенции ООН.

При поддержке государства будет проведена модернизация детского здравоохранения, которая обеспечит: переоснащение учреждений родовспоможения, в том числе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных; расширение ранее введенного неонатального скрининга; углубленную диспансеризацию всех детей в возрасте до трех лет и подростков 14 лет.

Ещё одной важной составляющей дальнейшего развития отечественного здравоохранения остается профилактическая направленность и, в частности, вакцинация детей не только здоровых, но и с различными хроническими болезнями. К сожалению, стараниями СМИ населению нередко преподносится ложная информация, в то время как всему цивилизованному миру известно, что вакцинация — самая эффективная и безопасная мера профилактики контролируемых болезней, позволившая увеличить среднюю продолжительность жизни за последнее столетие на 20 лет.

Немаловажное значение для оптимизации оказания медицинской помощи детям имеет адекватная фармакотерапия болезней. В России зарегистрировано немало лекарственных средств (ЛС), разрешённых к применению в детском возрасте, однако далеко не все из них имеют доказанные эффективность и безопасность. При этом нерациональное (ненадлежащее или избыточное) использование ЛС может быть причиной серьезных нежелательных побочных реакций и потери ресурсов. Это касается не только финансовой системы здравоохранения в целом, но и личных средств пациентов, которые часто самостоятельно вынуждены выплачивать стоимость лекарств. Организационные меры со стороны системы здравоохранения, позволяющие оптимизировать применение ЛС, разработаны Всемирной организацией здравоохранения и применяются во многих странах. В России в настоящее время нет органа, координирующего политику в области применения ЛС у детей. Несколько лет назад Союз педиатров России сформировал Педиатрический формуллярный комитет — междисциплинарную рабочую группу по рациональному применению ЛС у детей. В его состав вошли ведущие специалисты, представители научно-исследовательских и образовательных учреждений. В результате их деятельности был создан Российский национальный педиатрический формуляр, который обеспечил практикующих врачей независимой информацией о пользе и потенциальном вреде ЛС.

Создание этого Формуляра стало проявлением глубокой ответственности Союза педиатров России не только за здоровье детей, но и за действия своих коллег. Ведь наша профессиональная организация в том числе проводит и широкую образовательную деятельность, направленную как на повышение квалификации детских врачей, так и на непрерывное развитие медицинских знаний всех членов Союза. Подтверждением этому служат проводимые Союзом научные конференции, конгрессы, сотрудничество с международными профессиональными ассоциациями, а также издание журналов, монографий, клинических рекомендаций.

Предлагаемый вашему вниманию выпуск содержит статьи по различным, самым актуальным вопросам педиатрии, и думается, будет интересен всем нашим коллегам.

А. А. Баранов,

директор Научного центра здоровья детей РАМН, вице-президент РАМН, академик РАМН,

д-р мед. наук, профессор, председатель Исполкома Союза педиатров России,

вице-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA),

заведующий кафедрой педиатрии и детской ревматологии

педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,

главный внештатный специалист Минздравсоцразвития России — главный специалист-педиатр



ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ

Предлагаем Вашему вниманию обзор источников информации об оценке медицинских технологий, научных исследований, клинических рекомендаций в области медицинской практики в педиатрии.

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

» Для осуществления нормального грудного вскармливания ВОЗ рекомендует полностью избегать применения сосок, мотивируя это тем, что выбор в их пользу вместо сеанса кормления с целью успокоить малыша может привести к снижению числа кормлений и, соответственно, продукции грудного молока, уменьшению продолжительности грудного вскармливания и проблемам со здоровьем ребёнка. Для уточнения последствий использования сосок у грудных детей сотрудники Кокрановского сотрудничества провели систематический обзор и метаанализ РКИ, посвященных данной проблеме. Как оказалось, в возрасте трех месяцев количество детей, находившихся полностью на грудном вскармливании среди получавших соску, не отличалось от тех, кому её не давали ($OP = 1,00; 95\% DI 0,95 - 1,06$), равно как и в возрасте четырех месяцев ($OP = 0,99; 95\% DI 0,92 - 1,06$). Не было также разницы по количеству детей, находящихся на частичном грудном вскармливании: $OP = 1,00 (95\% DI 0,97 - 1,02)$ и $1,01 (95\% DI 0,98 - 1,03)$ соответственно. В другом обзоре оценивали эффективность **метода кенгуру** для выхаживания детей с низкой массой при рождении. Метод кенгуру — это способ выхаживания недоношенных

детей, при котором максимально используется физический контакт «кожа к коже» малыша и матери. Суть метода заключается в том, что детей ежедневно, от одного до нескольких часов в день, выкладывают на открытую поверхность груди матери. Как оказалось, в сравнении с традиционным методом ухода за новорожденными на момент выписки среди получавших уход по методу кенгуру отмечались более низкая смертность ($OP = 0,60; 95\% DI 0,39 - 0,93$), частота нозокомиальных инфекций/сепсиса ($OP = 0,42; 95\% DI 0,24 - 0,73$), гипотермии ($OP = 0,23; 95\% DI 0,10 - 0,55$) и меньший на 2,4 дня срок пребывания в стационаре. Более того, среди детей, получавших этот метод ухода, меньшая смертность ($OP = 0,68; 95\% DI 0,48 - 0,96$) и частота тяжёлых инфекций/сепсиса ($OP = 0,57; 95\% DI 0,40 - 0,80$) наблюдались и в дальнейшем.

Источник: The Cochrane Collaboration (<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD007202/frame.html>, <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab002771.html>)

» Одной из сложностей при проведении фармакоэкономических исследований является использование множества данных о клинической эффективности из разных источников. Отчасти это связано с недостатком сведений в отдельно взятом клиническом испытании, посколь-

ку обычно оно проводится в отрыве от фармакоэкономической оценки и не преследует соответствующих целей. С этой точки зрения представляет интерес проведенное в Великобритании исследование по сравнению клинической и экономической эффективности **медикаментозного и хирургического лечения рецидивирующей ангины** у детей. На базе пяти ЛОР-отделений на севере Англии и западе Шотландии было проведено РКИ, в котором дети в возрасте 4 – 15 лет с рецидивирующей ангиной получали лекарственное лечение, тонзилэктомию или аденоонтонзилэктомию. Одновременно оценивались затраты. Через год и после двух лет лечения в группе перенесших хирургическое вмешательство отмечено меньшее число случаев повторения заболеваемости ангиной, чем среди получавших медикаментозное лечение: $OZ = 0,70 (95\% DI 0,61 - 0,80)$ и $0,54 (95\% DI 0,42 - 0,70)$ соответственно. Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» на один предотвращённый случай ангины составляло 261 фунт стерлингов ($95\% DI 161 - 586$). При этом «готовность платить» у родителей больных детей была довольно высокой: в среднем 8059 фунтов стерлингов.

Источник: Health Technol Assess 2010;14(13)

» Снижение плотности костной ткани, и остеопороз в частности, являются важ-

Список сокращений

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения;
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека;
ВПЧ — вирус папилломы человека;
ДИ — доверительный интервал;
ДТП — дорожно-транспортное происшествие;
ИППП — инфекции, передающиеся половым путём;
РКИ — рандомизированное контролируемое испытание;
СД — сахарный диабет;
ОЗ — отношение заболеваемости;
ОГТТ — оральный глюкозотolerантный тест;
ОР — отношение рисков;
ОШ — отношение шансов;

ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1 с;
AAP — Американская академия педиатров;
ACIP — Экспертный комитет по иммунизации США;
ACOG — Американская коллегия акушерства и гинекологии;
ADA — Американская диабетическая ассоциация;
CDC — Центры по контролю и профилактике заболеваний США;
FDA — Управление по надзору за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами США;
HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин;
HHS — Министерство здоровья и социальных служб США;
NICE — Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании.

ным фактором риска переломов у взрослых. Один из элементов их современной профилактики и лечения при низкой плотности костной ткани — обязательное назначение **витамина D**. Это помогает охватить большую часть населения. У детей низкая плотность костной ткани также повышает риск переломов, однако последствия применения витамина D у них изучены недостаточно. Результаты систематического обзора с метаанализом показали, что его назначение детям и подросткам (возраст от 1 месяца до 20 лет) не приводит к повышению плотности костной ткани бедра, предплечья и общей минерализации костной ткани организма, а также практически не влияет на плотность костной ткани позвоночника (стандартизированная разница средних 0,15; 95 % ДИ от -0,01 до -0,31, $p = 0,07$), причем независимо от того, имелся ли у пациентов исходно высокий или низкий уровень витамина D в плазме. Авторами отмечено, что при анализе в подгруппе лиц только с низким уровнем витамина D в плазме наблюдался отчетливый эффект в виде повышения общей минерализации всей костной ткани и плотности костной ткани позвоночника на 2,6 и 1,7 % соответственно, однако эти данные требуют подтверждения.

Источник: BMJ 2011;342:c7254

РУКОВОДСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ

» Очевидно, что распространённость аллергических заболеваний и **пищевой аллергии**, в частности среди детей, неуклонно растёт. Настороженность многих родителей в этом отношении часто доходит до абсурда. Уверенность в наличии у ребёнка пищевой аллергии заставляет их искать методы подтверждения своих убеждений, что нередко осуществляется путём великого множества различных альтернативных методов сомнительной эффективностью, широко распространённых в настоящее время. В итоге ребёнок «сажается» на ненужную ограничительную диету, что в свою очередь принесёт скорее вред, нежели пользу. NICE разработал практические рекомендации, посвящённые пищевой аллергии, в которых среди прочего выступает **против** использования диагностики аллергии методами вегетативно-резонансного **тестирования** (BPT-или ВЕГА-тест), фактически являющегося диагностикой по Фоллю, анализа волос и прикладной кинезиологии. К слову сказать, все эти методы чрезвычайно распространены в России. По мнению NICE, которое сложно ставить под сомнение, на данный момент нет серьёзных доказательств эффективности

указанных методов для диагностики пищевых аллергий, тем более, что стоят они не дёшево и ведут к упоминавшимся негативным последствиям для детей. При подозрении на пищевую аллергию у детей рекомендовано использовать скарификационный тест или определение уровня специфических IgE.

Источник: NICE
(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13348/53214/53214.pdf>)

» Совсем недавно стартовала программа NICE, направленная на **снижение детского травматизма и смертности**, основную ответственность за реализацию которой должны нести органы местного самоуправления. В дополнение к уже имеющимся рекомендациям институт разработал два новых инструмента, призванных облегчить реализацию программы. Первый из них представляет собой документ, описывающий ключевые моменты для местных властей: почему это необходимо, сколько будет стоить, сколько позволит сэкономить и т.д. Он направлен на то, чтобы подвигнуть местные власти на разработку плана и инвестирование в реализацию программы, используя лучшие из имеющихся доказательств. Второй документ состоит из 15 вопросов — ответов, позволяющих сформировать принципы и методологию разработки общей стратегии, указывая конкретные аспекты, которые следует принять во внимание.

Источник: NICE
(<http://www.nice.org.uk/using-guidance/implementationtools/thematicguidancesupport/PreventingUnintentionalInjuries.jsp>)

» ACIP внёс ряд значительных **изменений** в инструкцию по применению **менингококковой и антирабической вакцин**. В частности, к рутинной вакцинации детей в возрасте 11 – 12 лет против менингококковой инфекции добавлена ревакцинация в 16 лет в целях защиты лиц от 16 лет до 21 года — в возрасте, на который приходится пик заболеваемости. Кроме того, пациенты с такими состояниями, как наследственная недостаточность компонентов системы комплемента C5 – C9, пропердина, факторов H или D, а также аспленией, повышающими риск данной инфекции, должны быть привиты основной дозой вакцины, введённой двукратно с интервалом в два месяца, с последующей ревакцинацией каждые пять лет. Изменения коснулись постэкспозиционной профилактики бешенства с помощью антирабической вакцины. Для лиц, не вакцинированных ранее, рекомендовано четырехкратное введение

1 мл человеческой диплоидной клеточной вакцины или очищенной вакцины на основе клеток куриного эмбриона в/м в дельтавидную мышцу взрослым или переднелатеральную часть бедра грудным и маленьким детям. Первая доза должна быть назначена как можно скорее после экспозиции вместе с антирабическим иммуноглобулином, а повторные — через 3, 7 и 14 дней после первой. Этот режим заменяет предыдущие рекомендации об использовании пяти доз, так как экспериментальные и клинические данные показали, что они не сопровождаются более высокими показателями эффективности.

Источники:
Morbid Mortal Weekly Rep 2011;60(3):72–76.
Medscape (<http://www.medscape.com/viewarticle/735594>).

садке по направлению движения следует выполнять после того, как ребенок достигнет предельных для кресла роста и веса, либо в возрасте 12 месяцев, что более принципиально, поскольку многие родители стали пересаживать детей, достигших возраста одного года. Несмотря на последовавшее снижение детской смертности в США в структуре ДТП по-прежнему лидируют происшествия с детьми младше четырех лет. Опубликованное в 2007 г. исследование показало, что в случае автомобильной аварии дети младше двух лет, перевозившиеся в кресле, установленном против движения, имели на 75 % меньший шанс погибнуть или получить серьезную травму. Исходя из этого, новые рекомендации советуют использовать кресла, устанавливаемые подобным образом, до двух лет, или пока не будут достигнуты ребенком предельные значения веса и роста. При пересаживании ребенка на обычное сиденье как минимум до достижения им возраста 8 лет следует использовать специальную подушку-подкладку, чтобы он был правильно пристегнут. Наплечный ремень должен проходить посередине расстояния между рукой и грудиной (но не через шею или лицо!), поясной ремень надо располагать на уровне нижней части таза или верхней части бедер, а не на уровне живота. Дети до 13 лет во время поездки должны находиться на заднем сидении.

Источники: Pediatrics 2011;127:588–597. APPP (<http://www.aap.org/advocacy/releases/carseat2011.htm>)

» Иногда даже длительно использующиеся рекомендации требуют пересмотра. Примером этого может служить инициатива НХС, направленная на изменение рекомендаций по фторированию питьевой воды. Впервые в США они стали применяться в 40-х годах XX века, будучи направленными на профилактику разрушения зубов, польза от которой сохраняется на протяжении всей жизни человека. Необходимость в употреблении фтора для нормального процесса формирования зубной эмали у детей сохраняется до 8 лет. Однако в настоящее время вода стала всего лишь одним из источников фтора наряду с другими: зубной пастой, ополаскивателями полости рта и пр. Это привело к более частым случаям заболеваний зубов флюорозом, связанным с повышенным потреблением фтора. В связи с этим НХС предложило снизить нормы содержания фтора в питьевой воде до нижней границы принятого сейчас интервала — 0,7 мг/л. Кроме того, использование детьми зубных паст с фтором рекомендовано

только с двух лет и в небольших количествах (наносить на зубную щетку количество, не превышающее по размерам горошину), поскольку у детей до шести лет плохо развит глотательный рефлекс, что вкупе с понравившимся им вкусом пасты приводит к частому её проглатыванию, увеличивая тем самым количество потребляемого фтора и соответственно риск развития флюороза.

Источник: Medscape (<http://www.medscape.com/viewarticle/738322>)

» Простудные заболевания являются одними из наиболее распространенных среди детей. С учётом массового ажиотажа вокруг птичьего и свиного гриппов в последние годы, всеобщее внимание к простуде повышено. В январе 2011 г. CDC обновили рекомендации по лечению и профилактике гриппа. Согласно им, необходимо как можно раньше начать лечение при подозрении на грипп у лиц, контактировавших с больными гриппом в тяжёлой форме. Рекомендовано также раннее начало противовирусной терапии при подозрении на грипп у людей с высоким риском его осложнений. Для лечения заболевания, вызванного вирусом гриппа А (H3N2), В, известного всем H1N1, или когда конкретный штамм вируса неизвестен, рекомендуется использовать озельтамивир или занамивир, причем назначение противовирусных препаратов разрешено и у детей младше одного года. Поскольку общая тенденция в борьбе с простудными заболеваниями сводится к максимально возможной профилактике, то в продолжение темы интересны результаты Кокрановского систематического обзора, показавшего, что назначение цинка с профилактической целью значительно снижало случаи простудных заболеваний (ОЗ = 0,64; 95 % ДИ 0,47 – 0,88, $p = 0,006$). Немаловажно, что это сопровождалось уменьшением количества пропущенных дней в школе ($p = 0,0003$). Нежелательные эффекты, проявляющиеся при его приёме, заключались в неприятном вкусе (ОР = 2,64; 95 % ДИ 1,91 – 3,64) и тошноте (ОР = 2,15; 95 % ДИ 1,44 – 3,23).

Источники: CDC (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm>), The Cochrane Collaboration (<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD001364/frame.html>)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

» Австралийские исследователи нашли ещё один довод против сна грудных

детей в положении на животе, считающегося одним из главных факторов риска синдрома внезапной смерти младенца. Они определяли уровень оксигенации головного мозга у 17 детей в период со второй по четвертую неделю, а также во второй-третий и пятый-шестой месяцы после рождения. Установлено, что у детей, спящих на животе, индекс оксигенации был ниже в сравнении с детьми, спящими в положении на спине. Одновременно с уменьшением оксигенации отмечалось снижение числа пробуждений, что может быть значительным прорывом в идентификации риска и понимании механизма внезапной смерти. Авторы подчеркивают важность полученной информации, поскольку многие родители предпочитают, чтобы дети спали на животе, мотивируя это более редкими просыпаниями. Но как оказалось, это может стать не столько симптомом благополучия, сколько источником проблем.

Источник: Pediatrics 2011;0:201027241–20102724

» Имеется множество спекуляций на тему, какие последствия несут жестокие игры и телепередачи для детей. Доподлинно эти самые последствия до сих пор не известны. Небольшое когортное исследование показало, что ни жестокие игры, ни жестокие передачи не были предикторами дальнейших актов агрессии или насилия у детей, в то время как уровень депрессии был сильно с ними ассоциирован. Есть серьезные ограничения обобщаемости выборки данного исследования, поскольку оно выполнено среди латино-американцев, живущих в пригороде. Но так или иначе оно свидетельствует, что прямых доказательств влияния игр и телепрограмм с элементами жестокости на поведение детей нет.

Источник: J Youth Adolesc 2011;Apr;40(4):377–391

» Современная тактика по лечению среднего отита у детей младше двух лет в большей степени выжидательная, поскольку эффективность применения антибиотикной терапии в этом случае остаётся неясной. Результаты двух РКИ могут кардинально изменить этот подход. В первом участвовало более 300 детей в возрасте от 6 до 35 месяцев с диагнозом острого среднего отита, половина из которых получали амоксициллин/клавуланат, половина — плацебо. Через семь дней неэффективность терапии составила в группе активного лечения 18,9 % против 44,9 % в контрольной ($p < 0,001$), причём разница по этому показателю наблюдалась уже на третий день лечения. При лечении амоксицил-

лином/клавуланатом чаще отмечалась диарея (47,8 против 26,6 %), но ни в одном из случаев она не послужила причиной прекращения лечения. Во втором исследовании принял участие 291 ребёнок в возрасте от 6 до 23 месяцев. Терапия также заключалась в назначении амоксициллина/клавуланата или плацебо. По истечении 10 – 12 дней лечения неэффективность в группе, получавшей антибиотик, составила 16 %, в группе плацебо – 51 % ($p < 0,001$). В группе активного лечения чаще наблюдалась диарея. В отличие от имевшихся до того данных, оба исследования сходятся в том, что антибактериальная терапия эффективна при остром среднем отите. Связано это прежде всего с использованием в них строгих критериев включения пациентов: отбирались лишь те, у кого имелись отоскопические признаки экссудата в среднем ухе. Это позволило исключить пациентов с абактериальным отитом, у которых противомикробная терапия вряд ли имела бы эффект. Таким образом, определены чёткие показания к применению антибиотиков у детей с острым средним отитом.

Источник: N Engl J Med 2011;Jan 13;364(2):116–126.
N Engl J Med 2011;Jan 13;364(2):105–115

» Значительная вовлечённость психоэмоциональных факторов в патогенез **алкоголизма** делает его лечение весьма сложной проблемой, особенно у **подростков**. Национальный институт алкоголизма США провёл РКИ, в котором изучалась эффективность мотивационных методов борьбы со злоупотреблением алкоголем подростками. Лица в возрасте 13 – 17 лет, поступившие в неотложное отделение травматологического центра в состоянии алкогольного опьянения, подтверждённого лабораторно, рандомизировались для прохождения краткой мотивационной беседы с дополнительным консультированием семьи пациента или без такового. По результатам исследования было отмечено, что через 12, 24, и 52 недели в обеих группах снизилось число дней употребления алкоголя в месяц, а также порций, выпиваемых за раз. При этом употребление алкоголя в больших количествах (пять и более порций за раз) было более низкой в группе, в которой дополнительно проводилось консультирование семьи: 14,6 % против 32,1 %, $p = 0,048$. К недостаткам исследования относятся невысокая численность пациентов, оценка эффективности только по результатам опроса самих участников, без дублирования сведений, например, родителями, большое число выбывших и низкая обобща-

емость выборки, ограниченная условиями неотложной помощи. Кроме того, на результат могла оказать влияние и структура самой беседы. Несмотря на это, данные исследования свидетельствуют, что изыскания в этой области должны быть продолжены.

Источник: Arch Pediatr Adolesc Med 2011;165:269–274

» Опубликованы результаты важного исследования, подтверждающего связь между употреблением **марихуаны** и риском развития психотических расстройств, что имеет непосредственное отношение к **подросткам**. Согласно метаанализу более чем 80 исследований, употребление марихуаны сопровождалось более ранним **дебютом психоза** в сравнении с не употреблявшими (разница 2,7 года, $p < 0,001$). Примечательно, что данная зависимость была весьма специфической и отсутствовала при сравнении курящих и некурящих лиц. Результаты исследования, безусловно, заслуживают внимания, свидетельствуя о том, что эндоканабиоидная система вовлечена в патогенез психотических расстройств и соответственно шизофрении. Отчасти это подтверждается опытом применения препарата римонабант — антагониста CB₁-рецепторов, назначение которого сопровождалось тяжёлыми поведенческими расстройствами, психозами и склонностью к суициду, из-за которых он был запрещён. Некоторые специалисты, однако, высказывают мнение, что употребление марихуаны может стать не столько причиной, сколько маркером происходящих нарушений, поскольку развитию психоза предшествует определённый латентный период, в течение которого развиваются необычные идеи и восприятие окружающего мира, сопровождающиеся изменением поведения, проявлением которого и может служить употребление марихуаны. Остается неясным, возможен ли дополнительный фактор риска у лиц, имеющих вероятность развития шизофрении.

Источник: Arch Gen Psych 2011;68:201151–201157

» CDC опубликовали результаты **опроса**, изучавшего **сексуальную жизнь** подростков и молодых взрослых в возрасте от 15 до 24 лет в целях разработки мер по профилактике ИППП и нежелательных беременностей. Как ни странно, но он показал, что всё больше девушек и юношей сообщают о воздержании от секса: 29 и 27 % соответственно, по данным 2006 – 2008 гг. в сравнении с 22 % в 2002 г. При этом число девушек, имевших опыт однополых связей, возросло с 12 до 13 %, а таких же юношей, наоборот, снизилось с 5 до 4 %. Отмечено об-

щее увеличение числа случаев заболевания хламидиозом, особенно в возрасте 15 – 19 лет. При опросе также собиралась информация о нетрадиционных видах секса (оральном и анальном), поскольку имеющиеся данные указывают на их большое распространение в целях избегания беременности. Следует отметить, что подобная практика у подростков может подстегнуть инициацию традиционного полового контакта. Кроме того, нетрадиционные виды секса создают риск рака глотки и прямой кишки, которые ассоциированы с ВПЧ, также относящимся к ИППП. Число лиц, заявивших об опыте орального секса, снизилось с 69 до 63 – 64 %. Опыт же анального секса среди девушек остался на прежнем уровне (20 %), в то время как у юношей наблюдается небольшое снижение с 22 до 21 %. Всего в исследовании приняло участие более 13 тыс. человек.

Источник: Reuters
(<http://www.reuters.com/article/2011/03/03/us-more-us-youth-say-they-having-sex-idUSTRE7227XC20110303>)

» Обнадёживающими можно назвать результаты первых клинических испытаний нового препарата **VX-770** для лечения **муковисцидоза**, активирующего белок — регулятор трансмембранный проводимости, специфическая мутация которого наблюдается при данном заболевании. Результаты РКИ, в котором участвовало 39 человек, показали, что применение препарата сопровождалось уменьшением уровня хлоридов в поте и улучшением функции лёгких — прирост ОФВ1 на 8,7 %. В процессе лечения отмечено шесть побочных эффектов: диффузная макулярная сыпь у одного пациента и пять случаев гипергликемии и глюкозурии у другого, но ни один из них не стал причиной прекращения лечения. Одновременно с этим **ACOG** выпустил новые **рекомендации по скринингу** на муковисцидоз, введённый в рутинную акушерскую практику с 2001 г. В частности, в них описаны этнические группы, в которых скрининг наиболее важен. К ним отнесены нелатиноамериканские белые и евреи-ашkenази.

Источники: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/733518>).
Obstet Gynecol 2011;117:1028–1031

» Год назад ADA одобрила использование **HbA_{1c}** для диагностики СД. Одновременно с этим начались серьёзные дискуссии по поводу его **надёжности**, в частности, у **детей**. Было проведено исследование, показавшее, что в сравнении с глюкозой крови использование

HbA_{1c} с точкой разделения 6,5 % (согласно рекомендациям ADA) обеспечило чувствительность 75,0 % (95 % ДИ 30,1 – 95,54) при специфичности 99,9 % (95 % ДИ 99,5 – 100). Показатели чувствительности и специфичности для диагностики преддиабета с точкой разделения, равной 5,7 %, составили 5,0 % (95 % ДИ 2,6 – 9,2 %) и 98,3 % (95 % ДИ 97,2 – 98,9) соответственно. При этом расчёты были проведены с использованием данных другого крупного исследования NHANES. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей и подростков HbA_{1c} не может использоваться для диагностики нарушений углеводного обмена, поскольку имеется вероятность не диагностировать заболевание, и опираться по-прежнему следует на результаты определения глюкозы крови натощак или ОГTT.

Источник: J Pediatr 2010;Dec 30

» Многими врачами эпилепсия воспринимается как заболевание, влияющее скорее на качество жизни, нежели угрожающее ей. Беспрецедентное популяционное когортное исследование призвано привлечь внимание к этой проблеме. При его проведении 245 детей с эпилепсией наблюдались в течение 40 (!) лет, вдобавок к этому в исследовании имелась высокая частота аутопсий (70 – 80 %), что позволило получить точные данные. Смертность за указанный период составила 24 %, что в 3 раза выше, чем в общей популяции. Важным фактором, влияющим на риск летального исхода, было наличие или отсутствие контроля заболевания. Среди детей, имевших медикаментозную ремиссию в течение пяти лет, смертность составила 15 %, для тех же, у кого ремиссия наблюдалась

на фоне безмедикаментозной терапии, смертность была ещё ниже — 4 %. Значительная часть (30 %) летальных исходов была связана с феноменом внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP). Примечательно, что в данной когорте он не проявлялся у лиц моложе 14 лет. Таким образом, даже при повышении возраста угроза жизни сохраняется, если нет контроля за заболеванием.

Источник: N Engl J Med 2010;Dec 23;363(26):2522–2529

» Рекомбинантный пролактин может оказаться очень эффективным у женщин с дефицитом грудного молока. Согласно результатам РКИ, после его назначения женщинам с недостаточностью лактации объём грудного молока увеличился вдвое. Отмечены также увеличение концентрации в нём лактозы и нормализация уровня натрия, что совпадает с изменениями, происходящими при нормальному лактогенезе. Кроме того наблюдалось увеличение концентрации нейтральных и кислых олигосахаридов и снижение концентрации IgA, последнее, однако, было связано с увеличением общего объёма молока, суточная же секреция IgA оставалась на прежнем уровне. Применение рекомбинантного пролактина даёт возможность осуществлять грудное вскармливание большому числу женщин, поскольку недостаточность лактации встречается довольно часто. Особенно важно это для женщин с гипопитуитаризмом различного генеза, у которых назначение пролактина, вероятно, будет иметь благоприятные последствия, в том числе, и для беременности.

Источник: Pediatrics 2011;127:e359–e366

» С ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией по всему миру увеличивается и число новорожденных с этим заболеванием, причем у многих из них оно остаётся недиагностированным длительное время. Это играет критическую роль, поскольку эффективность антиретровирусной терапии связана с как можно более ранним её началом, и смертность среди инфицированных детей составляет около 59 % в течение первых двух лет жизни. Низкая выявляемость ВИЧ-инфекции у детей среди прочего связана с отсутствием простых и дешёвых методик её диагностики. Стали доступны результаты первых исследований диагностической методики, с помощью которой можно решить эту проблему. Метод предусматривает использование тест-полоски для определения p24-антигена ВИЧ. Полученные с использованием образцов крови участников исследования Women and Infants Transmission Study чувствительность и специфичность составили 90 и 100 % соответственно. Исследование среди 398 новорожденных в Южной Африке также продемонстрировало высокую эффективность метода: чувствительность и специфичность составили 95 и 99 % соответственно. Результаты исследования, безусловно, впечатляют. Возможно, данная методика найдёт применение и среди взрослых, упрощая скрининг на ВИЧ-инфекцию там, где это особенно необходимо, например в отделениях гемодиализа, у пациентов после трансплантации и т.д.

Источник: J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55(4):413–419

Сравнительная оценка эффективности и безопасности парацетамола и ибuproфена у детей и беременных женщин

Е. А. Ушкалова, Т. С. Илларионова, О. Л. Романова

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Ненаркотические анальгетики и НПВС — наиболее часто назначаемые лекарственные препараты, в том числе беременным женщинам и детям. Ибупрофен является эффективным и безопасным анальгетиком-антипиретиком в педиатрии, не уступающим или превосходящим по силе действия парацетамол и оказывающим более продолжительный эффект. Благодаря наличию противовоспалительного действия показания к применению ибuproфена у детей шире, чем к назначению парацетамола. Ибупрофен может быть безопасной альтернативой парацетамолу и у беременных женщин в первые два триместра беременности, а в III триместре беременности, особенно после 31-й недели, его применения необходимо избегать.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: парацетамол, ибупрофен, НПВС, ненаркотические анальгетики, беременность, педиатрия, безопасность.

Неопиоидный анальгетик парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов, в том числе детям и беременным женщинам. У данных групп пациентов особое значение имеет безопасность лекарственных средств (ЛС), поэтому им необходимо назначать наиболее хорошо изученные препараты. К сожалению, выбор таких препаратов крайне ограничен, так как 75 % ЛС, находящихся на мировом фармацевтическом рынке, никогда не изучались в клинических исследованиях у детей, а сведения о безопасности применения у беременных женщин отсутствуют более чем для 80 % ЛС мирового фармацевтического рынка [1, 2].

Беременным женщинам и детям для облегчения лихорадки и боли чаще всего назначают простой (неопиоидный) анальгетик — парацетамол и препарат из группы НПВС — ибупрофен.

Для безрецептурного применения у детей в большинстве зарубежных стран разрешены только парацетамол и ибупрофен. Эти два препарата в связи с благоприятным соотношением эффективность/безопасность рекомендует и Всемирная организация здравоохранения.

Использование других неопиоидных анальгетиков в педиатрии ограничено из-за опасности развития серьезных побочных эффектов. В частности, применение ацетилсалicyловой кислоты (АСК) у детей с вирусными заболеваниями сопряжено с риском развития синдрома Рея — редкого серьезного

осложнения, проявляющегося острой энцефалопатией и жировой дегенерацией печени. Первыми клиническими признаками синдрома Рея являются профузная рвота и различные неврологические нарушения, начиная от повышенной раздражительности и заканчивая комой и смертью. Энцефалопатия может сопровождаться значительным повышением (более чем в 3 раза) уровня аммония, АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При биопсии печени определяются жировые изменения. Единственный диагностический признак — специфические изменения митохондрий в биоптате печени [3].

Ещё одним фактором, ограничивающим применение АСК не только у детей, но и у взрослых, является её выраженная желудочно-кишечная токсичность, проявляющаяся даже при применении препарата в низких (50–100 мг) дозах с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме того, АСК способна вызывать нарушения свертываемости крови, повышать хрупкость сосудов, а у новорожденных — вытеснять билирубин из связи с белками плазмы, способствуя, таким образом, развитию билирубиновой энцефалопатии. У детей с гиперчувствительностью АСК может провоцировать развитие бронхоспазма.

Высокой токсичностью обладает и другая группа неопиоидных анальгетиков, по-прежнему широко применяемая в России, — производные пиразолона. Серьезным побочным эффектом препаратов этой группы является нарушение кроветворения с развитием такого тяжелого побочного эффекта, как

агранулоцитоз, который может приводить к летальному исходу.

Применение метамизола натрия (Аналгин) в настоящее время запрещено или резко ограничено более чем в 40 странах мира [4]. Согласно информации Шведского агентства медицинских продуктов, метамизол натрия вызывает агранулоцитоз с частотой 1:1439, что сходно с теми данными, которые были получены в 1950-х годах для амидопирина [5].

Вторым серьезным побочным эффектом метамизола является анафилактический шок. В ходе мониторинга побочных реакций, проведённого в больницах Германии, было показано, что сосудистый шок при применении метамизола наблюдается в 10 раз чаще, чем агранулоцитоз, причем бороться с ним крайне сложно, так как вследствие разрушения клеток сосудистого эндотелия, обусловленного гиперчувствительностью сосудов к препарату, артериальное давление не удается поднять ни с помощью кровезаменителей, ни сосудосуживающих препаратов [6]. В 30 – 50 % случаев анафилактический шок заканчивается летальным исходом.

Метамизол может вызывать и ряд других серьёзных побочных эффектов, таких, как гепатит, альвеолит, интерстициональный нефрит, пневмония, тяжелые кожные реакции — синдромы Лайелла (токический эпидермальный некролиз) и Стивенса-Джонсона [7].

В настоящее время самым безопасным анальгетиком в педиатрии считается парацетамол. Однако при его применении существует риск развития серьезного побочного эффекта — поражения печени. Обычно гепатотоксичность препарата проявляется при передозировке, тем не менее описаны случаи гепатотоксических реакций и при приеме терапевтических доз. Несмотря на относительно невысокую токсичность, в странах, где он получил наиболее широкое применение, парацетамол занимает важное место в структуре лекарственно-обусловленной заболеваемости и смертности как среди взрослого населения, так и детей. В частности, по результатам исследований, проведенных в США с 1990 по 1998 г., было подсчитано, что по причине передозировки парацетамола ежегодно в отделениях неотложной помощи фиксируется 56 тыс. посещений, 26 тыс. госпитализаций и 458 летальных исходов, а с 1998 по 2005 г. парацетамол и его комбинация с гидрокодоном заняли соответственно 5-е и 12-е места среди ЛС, применение которых наиболее часто ассоциируется с летальными исходами [8].

В педиатрии одна из наиболее часто встречаемых ошибок — непреднамеренная передозировка парацетамола вследствие назначения двух и более препаратов с разными торговыми названиями, содержащих данное действующее вещество [9]. Во

Франции в 2006 г. парацетамол был причиной 9,8 % непреднамеренных отравлений у детей в возрасте от 1 года до 4 лет [9].

В последнее время большое внимание уделяется ассоциации между применением парацетамола и повышенным риском развития бронхиальной астмы (БА) и других аллергических заболеваний, которая была выявлена многими фармакоэпидемиологическими исследованиями у взрослых и детей и подтверждена результатами недавно опубликованного метаанализа [10].

По результатам метаанализа, в который было включено 13 перекрестных исследований, четыре когортных и два исследования типа случай-контроль с участием в общей сложности 425 140 лиц разного возраста, в том числе беременных женщин, риск развития БА под влиянием парацетамола был достоверно выше и у взрослых, и у детей — отношение шансов для всех участников составило 1,63 (95 % ДИ; 1,46 – 1,77); для детей, принимавших препарат за год до установления диагноза БА — 1,60 (95 % ДИ; 1,48 – 1,74); для детей, принимавших его на первом году жизни — 1,47 (95 % ДИ; 1,36 – 1,56).

Более того, в фармакоэпидемиологических исследованиях прослеживается взаимосвязь между уровнем потребления парацетамола в разных регионах мира и распространенностью там БА, а также между тенденцией к повышению использования парацетамола в последние десятилетия и ростом заболеваемости БА [11]. Возможно, патогенез воспаления дыхательных путей и бронхообструкции, возникающих под влиянием парацетамола связан с оксидативным стрессом, развивающимся на фоне дефицита глутатиона в лёгких, и усиливением ответа Т-хелперов второго типа, приводящего к увеличению продукции цитокинов и как следствие к развитию аллергических реакций [11].

Несмотря на накапливающуюся информацию, причинно-следственная связь между приемом парацетамола и развитием БА и других аллергических заболеваний остается недоказанной, по этому вопросу требуется проведение дополнительных исследований [10, 12].

Таким образом, несмотря на хорошую в целом переносимость парацетамола при его применении существует ряд потенциальных опасностей, одной из наиболее серьезных среди которых является передозировка. В этой связи в последнее время все большее внимание привлекает ибупрофен. В отличие от парацетамола он относится к группе НПВС и наряду с анальгезирующим и жаропонижающим действием оказывает противовоспалительный эффект, расширяющий область его применения.

Эффективность и безопасность ибупрофена у взрослых была доказана в многочисленных клинических исследованиях. По результатам метаанали-

за, в котором оценивалась роль различных НПВС в этиологии серьезных желудочно-кишечных осложнений, ибупрофен оказался наименее токсичным среди всех [13].

У детей эффективность ибупрофена при лихорадке изучена более чем в 120 клинических исследованиях, в большинстве из которых препаратом сравнения был парацетамол.

Согласно результатам метаанализа Perrott D. A. и соавт., включавшего 17 слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в педиатрии, ибупрофен в дозах 5 – 10 мг/кг превосходит по эффективности в качестве антипиретика парацетамол в дозах 10 – 15 мг/кг [14]. Превосходство ибупрофена в дозах 5 – 10 мг/кг над парацетамолом (10 – 12,5 мг/кг) было отмечено во все оцененные интервалы времени (через 2, 4 и 6 ч после приема препаратов) и оказалось особенно выраженным в период между 4 и 6 ч после начала лечения, когда степень эффекта ибупрофена более чем на 30 пунктов превосходила таковую препарата сравнения. При исключении из анализа исследований, в которых ибупрофен применяли в дозе 5 мг/кг, его преимущество перед парацетамолом становилось еще более выраженным — уровень эффекта был практически в 2 раза больше, чем у парацетамола. Когда величину жаропонижающего эффекта пересчитали на долю детей, у которых через 4 ч после введения однократной дозы препарата происходит снижение температуры тела, в группе ибупрофена она оказалась на 38 % выше, чем в группе парацетамола. Эти результаты совпали с результатами другого метаанализа, включавшего восемь контролируемых исследований (699 детей) и продемонстрировавшего преимущества ибупрофена перед парацетамолом как по силе, так и по продолжительности жаропонижающего действия. Практически ни в одном исследовании не было показано разницы в частоте каких-либо побочных эффектов между группами парацетамола и ибупрофена, в том числе со стороны ЖКТ и почек. Безопасность ибупрофена была убедительно продемонстрирована и в крупномасштабном рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем более 84 тыс. детей [15]. Аналогичные результаты получены в большом РКИ Boston University Fever Study, изучавшем риск серьезных побочных явлений при применении парацетамола и ибупрофена в качестве жаропонижающих средств у детей [15]. Не было выявлено статистически значимых различий между препаратами по показателям госпитализации вследствие серьезных побочных явлений в целом и госпитализации вследствие БА, а также частоты посещений врача в связи с болью в животе или диспепсией. При использовании обоих препаратов не отмечено клинически значимых нарушений функции почек. Одна-

ко риск посещений врача в связи с БА был значительно ($P = 0,02$) ниже при лечении ибупрофеном (3,0 %), чем парацетамолом (5,1 %).

В исследовании PITCH (Paracetamol plus Ibuprofen for the Treatment of Fever in Children) с участием детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с лихорадкой от 37,8 до более 41,0 °C оценивалась возможность комбинированного применения парацетамола и ибупрофена в педиатрии. Согласно его результатам комбинация парацетамола (15 мг/кг) и ибупрофена (10 мг/кг) позволяет нормализовать температуру тела на 23 мин быстрее, чем один парацетамол, но не быстрее, чем ибупрофен [16]. Однако применение комбинации ассоциировалось с более длительным периодом без лихорадки в течение суток, чем монотерапия парацетамолом (разница в 4,4 ч) или ибупрофеном (2,5 ч). Число случаев возникновения побочных эффектов во всех трёх группах была одинакова. На основании полученных результатов исследователи рекомендовали начинать лечение детей младшего возраста с монотерапии ибупрофеном, а при необходимости рассмотреть возможность назначения его в комбинации с парацетамолом. Однако при применении комбинации в целях предотвращения передозировки они рекомендовали тщательно записывать время приема каждой дозы препаратов.

В ряде исследований сравнивали болеутоляющий эффект парацетамола и ибупрофена у детей и подростков. Метаанализ трех небольших, но адекватных по дизайну, сравнительных исследований этих препаратов выявил тенденцию к большей эффективности ибупрофена (4 – 10 мг/кг) по сравнению с парацетамолом (7 – 15 мг/кг) у детей с болью в горле и болью после экстракции зуба [14]. Оценка безопасности (на основании результатов 9 РКИ), проведенная в этом же метаанализе, не позволила выявить разницы между частотой возникновения нежелательных реакций при применении ибупрофена и парацетамола. При этом в обеих группах частота нежелательных реакций не отличалась от таковой в группе плацебо.

Ещё одной частой причиной назначения анальгетиков и НПВС детям и подросткам являются головные боли, тем не менее эффективность и безопасность безрецептурных анальгетиков и НПВС при применении по этому показанию изучены недостаточно. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было показано, что у детей с мигренью через 2 ч после приема ибупрофена снижение боли наблюдается в 2 раза чаще, чем при применении парацетамола [18]. Результаты метаанализа (41 РКИ различных НПВС и парацетамола с участием взрослых и детей) показали, что в случае тензиональной головной боли НПВС в целом превосходят по эффективности парацетамол [19]. Разницы в эффективности

различных НПВС не выявлено, однако авторы метаанализа рекомендовали отдавать предпочтение ибупрофену как наиболее безопасному препарату этой группы.

Согласно имеющимся данным, ибупрофен более эффективен при купировании травматических болей (включая переломы, ушибы, растяжения связок). Так, в РКИ с участием 336 детей с мышечно-скелетной травмой наиболее выраженное ослабление болевых ощущений в течение 60 мин наблюдалось в группе, получавшей ибупрофен в дозе 10 мг/кг (-24 мм по аналоговой шкале), в группах, получавших парацетамол в дозе 15 мг/кг и кодеин в дозе 1 мг/кг (-12 м и -11 мм по аналоговой шкале, соответственно) [17]. Таким образом, по истечении 60 мин пациенты, принимавшие ибупрофен, получили адекватное обезболивание (-30 мм по аналоговой шкале) в отличие от пациентов из двух других групп. Между группами, принимавшими парацетамол и кодеин, достоверных различий не наблюдалось.

В последнем из опубликованных метаанализов (85 РКИ), оценивались эффективность и безопасность ибупрофена и парацетамола при использовании их в качестве анальгетиков (54 исследования) и антиpirетиков (35 исследований) у детей и взрослых [20]. Данные о безопасности препаратов были получены из 66 исследований. Согласно заключению метаанализа, «ибупрофен так же или более эффективен, чем парацетамол, при лечении боли и лихорадки во взрослой и детской популяциях и равно безопасен с ним».

По итогам метаанализа 12 рандомизированных сравнительных клинических исследований применения парацетамола и ибупрофена в педиатрии для лечения лихорадки или боли было сделано заключение, что безопасность и переносимость этих препаратов у детей не отличается от таковой плацебо, в том числе в отношении побочных эффектов со стороны ЖКТ и почек [21]. Несмотря на относительную безопасность ибупрофена во избежание развития нежелательных реакций со стороны почек при его применении рекомендуется следить за потреблением ребенком жидкости и поддерживать адекватную гидратацию.

Частота развития побочных эффектов при применении парацетамола и ибупрофена в сравнительных исследованиях представлена в табл. 1.

Важным преимуществом ибупрофена перед парацетамолом в реальной медицинской практике является более широкий диапазон его терапевтического действия и меньшая токсичность при передозировке [23]. Hall A. N. и соавт. проанализировали 126 случаев передозировки ибупрофена [24]. У 81 % детей, принявших дозу препарата, в 10 раз превышающую терапевтическую, симптомы интоксикации полностью отсутствовали. Сходные результаты получены Volans G. и соавт. при анализе 1033 случаев передозировки препарата у пациентов разного возраста: в 65 % случаев токсические симптомы отсутствовали, в 18 % — наблюдались легкие симптомы и в 2 % — симптомы средней тяжести [25].

Анализируя сказанное, можно сделать вывод, что ибупрофен по крайней мере не уступает па-

Таблица 1 | Частота развития побочных эффектов при применении ибупрофена и парацетамола у детей в дозах, рекомендованных для безрецептурного применения [22]

Число дней приема	Препарат	Доля пациентов с побочными эффектами, %	Число пациентов с побочными эффектами	Число пациентов в исследовании	Число побочных эффектов	Максимальный возраст, лет	Ссылка
<1	Ибупрофен	0	0	39	0	12	Schachtel & Thoden (1993)
<1	Парацетамол	0	0	38	0	12	Schachtel & Thoden (1993)
<1	Ибупрофен	0	0	20	0	12	Kauffman et al. (1992)
<1	Парацетамол	0	0	8	0	12	Kauffman et al. (1992)
<1	Ибупрофен	0	0	14	0	12	Moore et al. (1985)
<1	Парацетамол	0	0	11	0	12	Moore et al. (1985)
1	Ибупрофен	1	1	93	1		Van Esch et al. (1995)
1	Ибупрофен	18	6	34	6	4	Van Esch et al. (1995)
1	Парацетамол	22	8	36	8	4	Bertin et al. (1991)
2	Парацетамол	4	3	78	3	12	Bertin et al. (1991)
2	Парацетамол	3	2	60	2	12	Weippl et al. (1985 a)
2	Парацетамол	0	0	56	0	12	Weippl et al. (1985 b)
5	Парацетамол	0	0	32	0	15	Breese Hall et al. (1987)
5	Парацетамол	0	0	25	0	12	Thompson et al. (1987)

цетамолу по эффективности и безопасности в терапии лихорадки и легкой/умеренной боли у детей, а возможно, и превосходит его, оказывая кроме того более продолжительный эффект.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА И ИБУПРОФЕНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Простые анальгетики и НПВС — самые широко применяемые безрецептурные препараты в период беременности. Препараты этой группы также следует подбирать с учётом критерия безопасности (табл. 2).

На протяжении всей беременности рекомендуется избегать приёма салицилатов, данные о тератогенном эффекте которых противоречивы. Известно, что применение больших доз салицилатов в I триместре беременности ассоциировано с повышенным числом случаев развития дефектов плода.

Согласно результатам метаанализа 22 исследований, использование АСК в I триместре было связано с повышением относительного риска гастроэзофагеального рефлюкса (незаращение передней брюшной стенки) [27]. Прием АСК в III триместре беременности увеличивает риск кровоизлияний у новорожденных, приводит к снижению массы тела при рождении, удлиняет период гестации и родов, ассоциируется с повышенной перинатальной смертностью [27]. Применение АСК во время беременности возможно только по особым показаниям и в малых дозах (40–50 мг).

У беременных женщин в качестве препарата выбора для обезболивания и купирования лихорадки рассматривается парацетамол как ЛС, обладающее наиболее благоприятным соотношением «эффект-

тивность/безопасность» при приёме в терапевтических дозах. При превышении рекомендуемых доз парацетамол может неблагоприятно влиять на плод, вызывая поражение печени и почек [28].

Анализ баз данных позволил предположить, что применение парацетамола в III триместре беременности, возможно, повышает риск развития преэклампсии, а во II и III триместрах — тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен и преждевременных родов, но причинно-следственная связь между применением парацетамола и этими исходами не доказана и требует дальнейшего изучения [29, 30].

В последние годы было проведено достаточно много исследований, направленных на определение риска развития аллергических заболеваний или БА у детей, чьи матери принимали парацетамол во время беременности. Результаты этих исследований противоречивы, тем не менее, в большинстве из них такая связь была выявлена. [31]. Кроме того, она подтверждается результатами процитированного уже метаанализа — отношение шансов развития БА и свистящего выдоха у ребенка при внутриутробном воздействии парацетамола составило 1,28 (95 % ДИ; 1,16–1,41) и 1,50 (95 % ДИ; 1,10–2,05) соответственно [10]. Имеются данные о том, что повышенный риск возникновения симптомов БА у детей наблюдается только при применении парацетамола матерью в середине беременности и на поздних (но не ранних) ее сроках [33, 34].

Некоторые эксперты считают, что назначение парацетамола во время беременности само по себе свидетельствует о наличии инфекционных и воспалительных заболеваний у матери, предрасполагаю-

Таблица 2 | Безопасность наиболее широко применяемых анальгетиков и НПВС в период беременности по классификации FDA [26]

МНН	Категория риска по классификации FDA (I/II/III триместры)	Факт проникновения через плаценту	Использование во время беременности
Ацетаминофен* (парацетамол)	B/B/B		Анальгетик выбора
Метамизол натрия	Применение в США запрещено	+	Не рекомендуется, противопоказан в I триместре и в последние шесть недель беременности**
Ацетилсалициловая кислота)	D/D/D	+	Не рекомендуется за исключением особых показаний
Диклофенак	B/B/D	+	С осторожностью, следует избегать в III триместре**
Ибuproфен	B/B/D	+	С осторожностью, следует избегать в III триместре**
Кетопрофен	B/B/D	+	С осторожностью, следует избегать в III триместре**
Напроксен	B/B/D	+	С осторожностью, следует избегать в III триместре**
Нимесулид	Не классифицирован	+	Следует избегать в III триместре**, в первых двух триместрах предпочтение следует отдавать препаратам категории B

* Приём парацетамола беременными женщинами ассоциирован с риском развития астмы, ринитов и экземы у ребёнка.

** Ассоциируется с олигогидроамнионом, преждевременным закрытием артериального протока с последующей персистирующей легочной гипертензией у новорожденного, нефротоксичностью у плода и перивентрикулярным кровоизлиянием.

ющих к развитию аллергии у ребенка, и считают имеющиеся доказательства связи между приемом парацетамола во время гестации и заболеваемостью детей неубедительными [35]. Другие, напротив, предлагают внести соответствующие предостережения в инструкцию по медицинскому применению парацетамола и даже пересмотреть рекомендации по его использованию у отдельных групп беременных женщин [36, 37].

В ряде исследований был показан и повышенный риск развития некоторых врожденных аномалий при применении парацетамола даже в терапевтических дозах. Анализ данных 47 400 родившихся живыми мальчиков от однoplодной беременности, сведения о которых содержатся в датской базе данных the Danish National Birth Cohort, показал, что прием материю во время беременности парацетамола на протяжении более 4 недель, особенно в I и II триместрах, может привести к умеренному повышению риска крипторхизма, в то время как применение АСК и ибупрофена с повышенным риском неполного опущения яичка в мошонку не ассоциировалось [38].

Наряду с парацетамолом для лечения лихорадки и боли во время беременности применяют и НПВС, среди которых наиболее хорошо изучен и безопасен ибупрофен. По классификации безопасности во время беременности FDA ибупрофен в I и II триместрах относится так же, как и парацетамол, к категории «B». В III триместре в связи с риском преждевременного закрытия артериального протока и как следствие развития лёгочной гипертензии, все НПВС, включая ибупрофен, отнесены к категории «D» — это означает, что их применение в данный период возможно только в ситуациях, когда существует серьезная угроза здоровью или жизни матери и отсутствуют альтернативные более безопасные методы лечения.

В исследованиях было показано, что применение ибупрофена в I триместре не ассоциировалось с повышенным риском врожденных дефектов, в том числе при применении в высоких дозах и даже в случаях передозировки [39, 40]. Полученные в двух обсервационных исследованиях данные о нарушении имплантации при регулярном использовании ибупрофена в I триместре беременности результатами других исследований не подтвердились [41].

Из-за риска преждевременного закрытия аортального протока все НПВС, включая ибупрофен, необходимо отменять до 32-й недели беременности, так как результаты метаанализа 12 РКИ подтвердили, что частота случаев преждевременного закрытия артериального протока при их применении в III триместре повышается по сравнению с применением плацебо или препаратов других групп в 15 раз [40, 41]. Развитие серьезных осложнений у новорожденных, в том числе преждевременное закрытие аортального протока, зависит от срока гестации, на котором применяют НПВС. Они редко возникают при приеме этих препаратов до 27-й недели беременности, а максимальный риск существует при их назначении на 32-й неделе и позже [42].

Таким образом, ибупрофен является эффективным и безопасным анальгетиком-антипиредиктом для применения в педиатрии, не уступающим или превосходящим по силе действия парацетамол и оказывающим более продолжительный эффект. Показания к назначению ибупрофена у детей шире, чем к применению парацетамола. Ибупрофен может быть безопасной альтернативой парацетамолу у беременных женщин в первые два триместра беременности. Применения ибупрофена в III триместре беременности, особенно после 31-й недели, необходимо избегать.

ЛИТЕРАТУРА

- Barry WS, Meinzinger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure *in utero*: results from a postmarketing voluntary reporting system. Am J Med 1984;77:35–39.
- Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100:465–473.
- Calvani M. [Reye's syndrome: the death of a syndrome? (Or death by a syndrome?)]. Recent Prog Med 2000;Dec;91(12):675–680.
- Ушакова Е. А., Астахова А. В. Проблемы безопасности метамизола. Фарматека 2003;№ 1:74–79.
- Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). Eur J Clin Pharmacol 2002;58:265–274.
- Anonymous. Dipyrone Hearing of the German Drug Authority. Lancet 1986;II:737.
- A. T. I. Arzneimittelinformation: Vom Verdacht zur Diagnose, 2. Aufl., Berlin, 1998;5–14.
- Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2010;Apr 14;№ 4:CD003481.
- Ghaleb MA et al. Systematic review of medication errors in pediatric patients. Ann Pharmacother 2006;40(10):1766–1776.
- Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, et al. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. Chest 2009;Nov;136(5):1316–1323.
- Evers S, Pothmann R, Überall M, et al. [Treatment of idiopathic headache in childhood — recommendations of the German Migraine and Headache Society (DMKG)]. Schmerz 2002;Feb;16(1):48–56.
- Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. Clin Exp Allergy 2010;Jan;40(1):32–41.
- Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez L, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual NSAIDs: results of a collaborative meta-analysis. Br Med J 1996;312:1563–1566.
- Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;Jun;158(6):521–526.
- Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. JAMA 1995;273:929–933.
- Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. Health Technol Assess 2009;May;13(27).

17. Clark E, Plint CA, Correll R, et al. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* 2007;119(3):460–467.
18. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103–107.
19. Anonymous. [Update on current care guidelines; childhood headache]. *Duodecim*. 2010;126(14):1741–1742.
20. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;Mar;44(3):489–506.
21. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin* 2009;Sep;25(9):2207–2222.
22. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:345–376.
23. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;Apr;135:9–12.
24. Hall AH, Smolinske SC, Conrad FL, et al. Ibuprofen overdose: 127 cases. *Ann Emerg Med* 1986;15:1308–1313.
25. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;Apr;135:54–60.
26. Ушакова Е., Ткачева О., Чухарева Н., Бевз А. Безопасность НПВС и ненаркотических анальгетиков в период беременности и лактации. *Врач* 2010;№ 8:10–12.
27. Moore TJ et al. Serious adverse drug events reported to the food and drug administration, 1998 – 2005. *Arch Int Med* 2007;167(16):1752–1759.
28. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998;132:22–27.
29. Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, et al. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: a birth cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;May;23(5):371–378.
30. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, et al. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol* 2009;Jun;38(3):706–714.
31. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther* 2007;Dec;29(12):2716–2723.
32. Koniman R, Chan YH, Tan TN, Van Bever HP. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;Mar;18(2):128–134.
33. Kidon M, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, Hugo VB. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in preschool children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2007;Dec:114–122.
34. Lowe A, Carlin BJ, Bennett CM, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;Sep;341:c4616.
35. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;Jan;35(1):18–25.
36. Allmers H, Skudlik C, John SM. Acetaminophen use: a risk for asthma? *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;Mar;9(2):164–167.
37. Zelop CM. Is it time to re-evaluate our use of acetaminophen in certain sub-groups of pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal*.
38. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010;Nov;21(6):779–785.
39. Barry WS, Meinzinger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure *in utero*: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med* 1984;77:35–39.
40. Stensen M, Khamashita M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):209.
41. Larsen JB, Pedersen ST. [Non-steroidal anti-inflammatory agents—potential risks of use during pregnancy]. *Ugeskr Laeger* 2006;Oct 23;168(43):3709–3711.
42. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoidarthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther* 2006;No. 8:225.

Сведения об авторах:

Ушакова Елена Андреевна

Российский университет дружбы народов, кафедра клинической фармакологии, канд. биол. наук, профессор

Илларионова Татьяна Семёновна

Российский университет дружбы народов, кафедра клинической фармакологии, канд. биол. наук

Романова Ольга Леонидовна

Российский университет дружбы народов, кафедра клинической фармакологии, аспирант

Адрес для переписки:

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Телефон: +7 (495) 434-5244
E-mail: eushk@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Evidence-Based Medicine

Comparative efficacy and safety of paracetamol and ibuprofen in children and pregnant women

E. A. Ushkalova, T. S. Illarionova, O. L. Romanova

Non-narcotic drugs and NSAIDs are the most frequently prescribed drug groups in children and pregnant women. Ibuprofen is a safe and active analgesic in pediatrics, which is as effective as paracetamol, or even more effective than paracetamol, with a longer action. The indications for ibuprofen use are wider, than for paracetamol use because of its anti-inflammatory action. Ibuprofen is a safe alternative for paracetamol in pregnant women in the first and the second trimesters of pregnancy, but it should be avoided in the third trimester of pregnancy, especially after gestational week 31.

KEYWORDS: paracetamol, ibuprofen, NSAIDs, non-narcotic analgetics, pregnancy, pediatrics, safety.

Оценка клинико-экономической эффективности препаратов, применяемых для отказа от курения в России

И. С. Крысанов¹, Н. Д. Свешникова², Ф. М. Цфасман¹

¹ НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Кафедра клинической фармакологии РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Цель исследования. Проведение сравнительного клинико-экономического анализа двух медицинских технологий, способствующих отказу от курения у мотивированных пациентов: применения препарата варениклин (Чампикс) и никотинсодержащих пластырей.

Методика исследования. В модели с построением древа решений рассчитаны затраты на применение препаратов, способствующих отказу от курения, и лечение заболеваний, ассоциированных с курением: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острого инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, рака легкого. Затраты на медикаментозную терапию рассчитывались на основании данных о розничных ценах варениклина и никотинсодержащего пластиря. Затраты на лечение пациентов с инсультом, ИМ и раком легкого рассчитаны на основании тарифов Московской городской программы обязательного медицинского страхования на 2009 г. Затраты на лечение пациентов с ХОБЛ определены с учетом результатов ранее проведенного российского исследования по оценке социально-экономического бремени бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Результаты. Общие затраты на применение варениклина составили 5627,00 руб., никотинзаместительной терапии (НЗТ) — 9063,00 руб. на одного пациента, в том числе средние затраты на лечение заболеваний, ассоциированных с курением — 160,98 руб. в случае приема варениклина и 184,25 руб. при использовании пластиря.

Заключение. Применение варениклина оказалось более клинико-экономически эффективной технологией по сравнению с использованием НЗТ в виде пластилей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: отказ от курения, варениclin, никотинзаместительная терапия (НЗТ), клинико-экономическая эффективность, анализ «затраты – эффективность».

собностью увеличивать вероятность отказа от курения: никотинзаместительные препараты, антидепрессанты и агонисты $\alpha 4\beta 2$ н-холинорецепторов.

Наиболее известна и испытана никотинзаместительная терапия: применение пластилей, жевательной резинки, рассасывающихся таблеток [4]. Иногда используется комбинация разных форм замещения никотина. Данный вид терапии, облегчающей отказ от курения, является самым доступным и как следствие наиболее широко используемым.

К группе антидепрессантов относится бупропион (велбутрин, зибан), который в РФ пока не зарегистрирован [6].

К агонистам н-холинорецепторов относится цитизин, алкалоид, выделенный из растения *Cytisus laburnum* (ракитник русский) [5]. По механизму действия он сходен с никотином, но отличается большей терапевтической широтой. При курении на фоне приема этого препарата эффект никотина суммируется с эффектом цитизина, приводя к по-

Курение и последствия его воздействия на организм человека остаются одной из актуальнейших проблем современного общества. В Российской Федерации экономический ущерб от курения составляет 13,7 млрд руб. в год [1]. Ежегодно из-за последствий курения умирают более 375 тыс. человек, что обуславливает потерю 5 млн. лет потенциальной жизни. По данным глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (GATS), проведенного по стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выяснилось, что 60,2 % российских мужчин и 21,7 % женщин постоянно курят [3]. Доля курильщиков среди всего населения, таким образом, составляет 39,1 %, что соответствует 43,9 млн человек. При этом 90,8 % всего взрослого населения осведомлены о серьезном вреде табака для здоровья, 6 из 10 потребителей табака задумываются об отказе от него [3].

Существуют три основные группы лекарственных препаратов, обладающих доказанной спо-

явлению негативных симптомов передозировки никотина, а также неприятных вкусовых и обонятельных ощущений при курении. Это заставляет пациента постепенно отказываться от курения, не испытывая при этом симптомов абstinенции, так как действие никотина заменяется действием цитизина.

Препарат варениклин (Чампикс), выведенный на рынок в 2008 г., является частичным агонистом никотиновых рецепторов [7]. Варениклин связывается с $\alpha 4\beta 2$ нейронными никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами мозга, в отношении которых он служит частичным агонистом, т.е. одновременно проявляет агонизм (но в меньшей степени, чем никотин) и антагонизм в присутствии никотина.

Наличие на рынке нескольких групп препаратов, применяемых для облегчения отказа от курения и различающихся по механизму действия, показателям эффективности, безопасности, режиму дозирования и цене, послужило предпосылкой проведения данного клинико-экономического исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение сравнительного клинико-экономического анализа двух медицинских технологий, способствующих отказу от курения у мотивированных пациентов: препарата варениклин (Чампикс) и никотинсодержащих пластырей.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Поиск и анализ доказательств клинической эффективности и безопасности препаратов, применяемых для отказа от курения.
2. Построение модели для клинико-экономического анализа применения варениклина по сравнению с никотинсодержащими пластырями.
3. Анализ клинико-экономической эффективности препарата варениклин и никотинсодержащих пластырей, применяемых для отказа от курения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и оценка доказательств эффективности и безопасности

Общая последовательность сбора информации для анализа приведена на рис. 1. Поиск научных публикаций осуществлялся по ключевым словам в электронных базах данных: Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и регистре контролируемых испытаний и систематических обзоров Кокрановской библиотеки (<http://www.thecochranelibrary.com>). Соответствующими задачам настоящего исследования считались те работы, в которых проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности применения варениклина и никотинза-

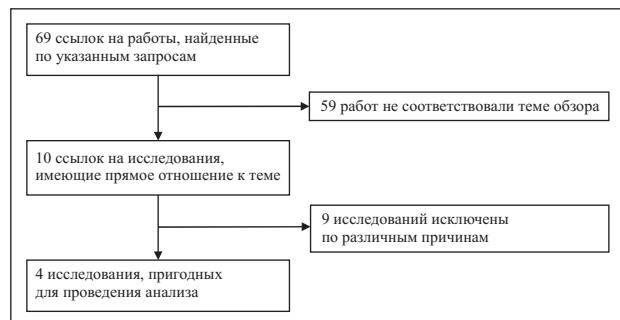


Рис. 1 | Схема сбора информации для анализа доказательств эффективности варениклина и никотинзаместительной терапии

местительной терапии (НЗТ) для прекращения табакокурения. В анализ включались только рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и выполненные на их основе систематические обзоры с метаанализом. Качество методологии всех потенциально пригодных исследований оценивалось по шкале Джадада. При оценке исследований предпочтение отдавалось результатам, полученным в ходе анализа в соответствии со схемой рандомизации пациентов (*intention-to-treat*).

Построение модели

Оценка экономической эффективности варениклина и никотинсодержащих пластырей для отказа от курения проводилась в модели с построением дерева решений. В основу модели положена гипотеза о большей частоте отказа от курения на фоне применения варениклина, меньшей вероятности развития заболеваний, ассоциированных с курением и соответственно меньших общих затратах на ведение применяющих варениклин пациентов. Расчитывали затраты на применение варениклина (Чампикс) и никотинсодержащего пластыря (Никоретте — как наиболее часто применяемого средства НЗТ) и на основные заболевания, ассоциированные с курением: хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), острый инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, рак легкого.

Структура модели приведена на рис. 2. Пациент либо принимает варениклин, либо использует никотинсодержащий пластырь, при этом возможны два исхода: продолжение курения и отказ от курения. Далее у бросившего и продолжающего курить пациента моделируется заболеваемость ХОБЛ, ИМ, инсультом и раком легкого.

Для определения вероятности отказа от курения использованы данные исследования Aubin H. J. и соавт. [8]. Частота случаев развития заболеваний, положенная в основу модели, рассчитаны на основании методики, использованной в модели BENESCO для расчета затратной эффективности варениклина [9]. Методика основана на допущении, что относительный риск развития ассоцииро-

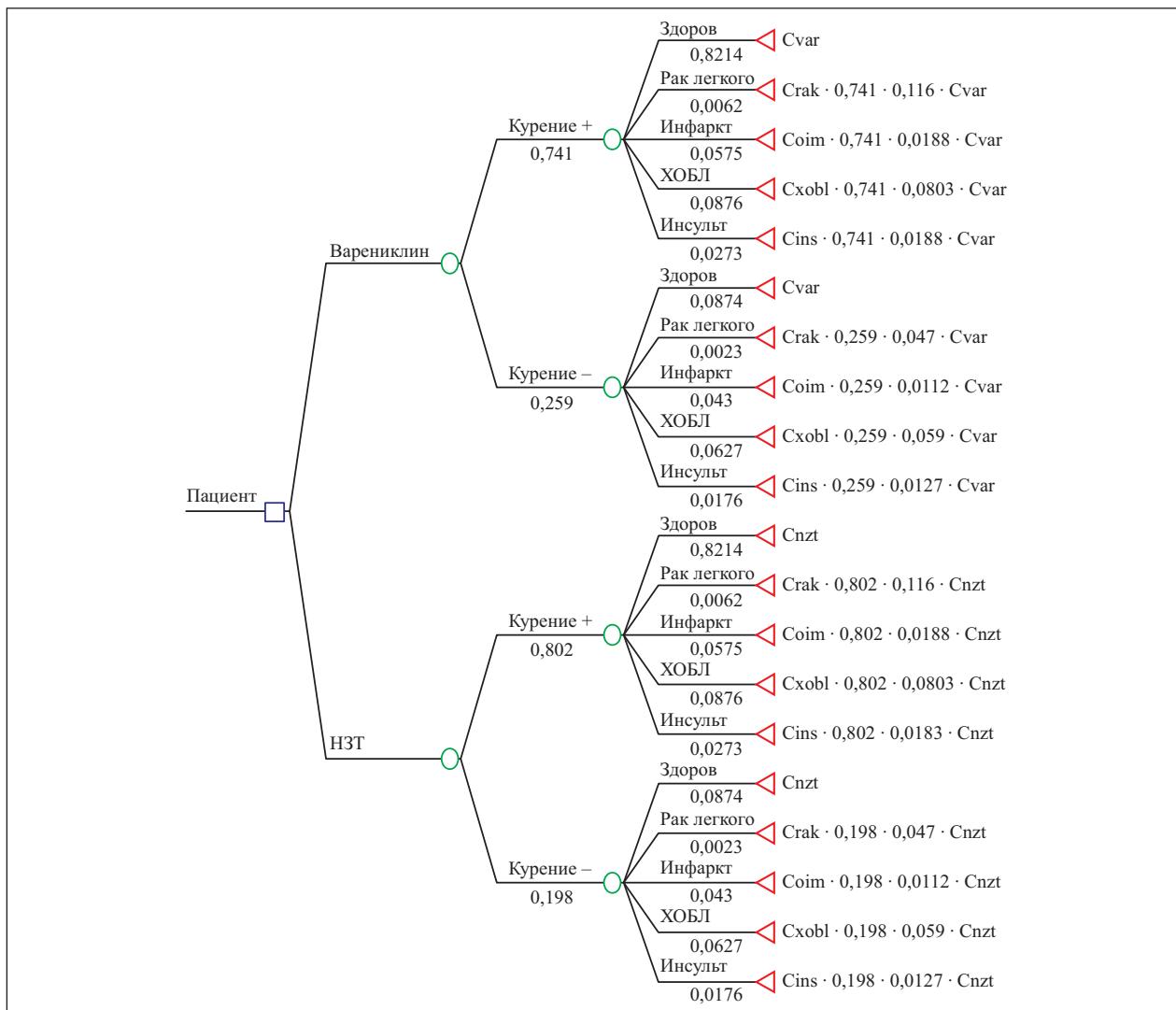


Рис. 2 | Фармацеекономическая модель для расчета ожидаемых затрат на применение варениклина по сравнению с никотинзаместительными пластырями: Crak — стоимость ведения пациентов с раком легкого, Cins — стоимость ведения пациентов с инсультом, Cxobl — стоимость ведения пациентов с ХОБЛ, Coim — стоимость ведения пациентов с ИМ, Cnzt — стоимость НЗТ, Cvar — стоимость варениклина.

ванных с курением заболеваний у курящих и бросивших курить аналогичен относительному риску смертности вследствие этих заболеваний, что подтверждается данными исследования Single E и соавт. [10]. Сведения об отношении шансов смертности от ассоциированных с курением заболеваний в группах курящих и ранее куривших, взятые из исследования Thun M. J. и соавт. [11], были использо-

ваны авторами упомянутой выше модели [9] для расчета распространенности заболеваний в зависимости от статуса курения, возраста и пола. В нашем исследовании сделано допущение, что курящие пациенты равномерно распределены по возрастным группам, а соотношение мужчин и женщин составляет 0,82 [12]. Распространенность ассоциированных с курением заболеваний, заложенная в нашу модель, приведена в табл. 1.

Таблица 1 | Заболеваемость в зависимости от статуса курения, на 100 человек

Заболевание	Курящие	Бросившие курить
Рак легкого	0,62	0,23
Острый ИМ	5,75	4,30
ХОБЛ	8,67	6,27
Инсульт	2,73	1,76

Расчет затрат на медикаментозную терапию

Расчет затрат на медикаментозную терапию (применение варениклина и пластиря Никоретте) осуществлялся на основании средних розничных цен аптек Москвы (по данным сайта www.aptechka.ru на 22.02.2011), исходя из режима дозирования в исследовании, положенном в основу модели (соответствовал инструкциям по применению препаратов) [8]:

- варениклин — 0,5 мг 1 раз/сут с первого по третий день, 0,5 мг 2 раза/сут с четвертого по седьмой день, 1 мг 2 раза/сут с восьмого дня и до конца лечения;
- никотинсодержащий пластырь — 21 мг/сут в течение первых шести недель, 14 мг/сут в течение следующих двух недель и 7 мг/сут в течение последних двух недель (соответствует трем пластырям на два дня, при этом первые шесть недель используются пластыри с содержанием никотина 15 мг, в течение двух последующих недель — 10 мг, далее по 5 мг до конца лечения).

Расчет затрат на ведение пациентов с ХОБЛ

В модель включены прямые медицинские затраты (госпитализация, амбулаторное ведение, скопра помощь и лекарственное обеспечение за счет средств системы здравоохранения) на ведение пациента с ХОБЛ, рассчитанные на основании результатов исследования социально-экономического бремени бронхиальной астмы и ХОБЛ, в ходе которого были рассчитаны прямые медицинские затраты на ведение 2,4 млн пациентов с ХОБЛ в РФ в 2007 г. [13]. Затраты на одного пациента были определены нами путем деления общих медицинских затрат на число пациентов. Поскольку результаты указанного исследования [13] относились к 2007 г., в настоящей модели введен поправочный коэффициент, равный средней ставке рефинансирования по данным ЦБ РФ с 01.01.2010 по 01.09.2010, — 4,933 % [14]. Фактические данные о продолжительности жизни больных в РФ после постановки диагноза ХОБЛ отсутствуют, поэтому в настоящем исследовании было сделано допущение, что ведение пациентов с ХОБЛ осуществляется как минимум на протяжении 5 лет, и в модели учитывались затраты на ведение больного ХОБЛ в течение пятилетнего наблюдения.

Расчет затрат на ведение пациентов с инсультом и инфарктом миокарда

В модель включены прямые медицинские затраты (госпитализация и амбулаторное ведение в течение 6 мес. после выписки из стационара) на ведение пациента с ИМ и инсультом. Расчет затрат производился на основе тарифов Московской городской программы обязательного медицинского страхования (ОМС) на 2009 г. с учетом поправочного коэффициента, отражающего долю средств ОМС среди всех общественных расходов на здравоохранение. Затраты на стационарный этап лечения определены исходя из тарифа на законченный случай, а стоимость амбулаторного этапа была рассчитана исходя из объемов помощи, содержащихся в утвержденных Минздравсоцразвития России стандартов оказания амбулаторно-поликлиничес-

ской помощи пациентам, перенесшим инсульт или ИМ. Поскольку в Москве оплата за законченный случай стационарного лечения ИМ зависит от наличия осложнений (осложненный или неосложненный инфаркт), а инсульта — от формы заболевания (ишемический или геморрагический), путем опроса экспертов было определено соотношение различных форм инфаркта и инсульта на практике и рассчитано среднее значение затрат на лечение данных заболеваний.

Расчет затрат на ведение пациентов с раком легкого

Исследование социально-экономического бремени рака легкого в РФ не проводилось. Как показал опрос онкологов, подходы к лечению злокачественных опухолей легких сильно различаются в зависимости от типа и стадии заболевания. Таким образом, для полноценной оценки затрат на ведение больных раком легкого необходимо проведение крупного исследования с определением распространенности различных вариантов течения заболевания и расчетом затрат на них. В настоящем исследовании мы рассчитали затраты на типичного пациента с раком легкого, определенного путем анализа отчетов государственного статистического наблюдения и опроса практических врачей. В итоге в модель включены затраты на ведение больного раком легкого, выявленным в III – IV стадии, мелкоклеточным, плоскоклеточным, adenокарциномой — в течение года. Для расчета затрат использованы тарифы ОМС г. Москвы на 2009 г. с учетом поправочного коэффициента, отражающего долю средств ОМС в общем бюджете здравоохранения. По данным экспертного опроса онкологов такие пациенты в среднем 2 раза в год госпитализируются и ежемесячно посещают онколога. Исходя из этого, были вычислены затраты на стационарное лечение и амбулаторное ведение больного. Дополнительно были рассчитаны расходы на лекарственное обеспечение с учетом данных о закупках лекарственных препаратов для больных раком легкого по региональной льготе одного из регионов центральной России за период с 01.01.2010 по 01.10.2010 г.

Анализ чувствительности модели к изменениям исходных параметров

Поскольку заболевания, ассоциированные с курением, развиваются через значительное время после начала курения, целесообразно дисконтировать будущие затраты на лечение ассоциированных с курением заболеваний. В базовой модели мы не проводили дисконтирования, но в анализе чувствительности осуществили 5 %-ное дисконтирование стоимости ведения пациентов с ассоциированными с курением заболеваниями на период времени 5 и 20 лет (исходя из предположения, что заболевания

Таблица 2 | Результаты отобранных для проведения обзора исследований

Исследование	Дизайн, выборка	Схема лечения	Частота длительной абстиненции
Aubin H. J. et al. [8]	Международное многоцентровое открытое РКИ, всего 757 чел. в возрасте 18 – 75 лет	Варениклип ($n = 378$) 1 мг 2 раза/сут в течение 12 нед. или НП ($n = 379$) в течение 10 нед. Общая длительность наблюдения — 52 нед.	9 – 12 нед. (8 – 11 для НЗТ): варениклип 55,6 %, НП 42,2 % ($p < 0,001$); ОШ = 1,76 (95 % ДИ 1,31 – 2,36). ; 9 – 24 нед. (8 – 24 нед. для НЗТ): варениклип 32,2 %, НП 26,6 % ($p = 0,081$); ОШ = 1,33 (95 % ДИ 0,97 – 1,82); 9 – 52 нед. (8 – 52 нед. для НЗТ): варениклип 25,9 %, НП 19,8 % ($p = 0,040$); ОШ = 1,44 (95 % ДИ 1,02 – 2,03).
Tsukahara H. et al. (VN-SEESAW) [12]	Одноцентровое открытое РКИ, всего 32 человека в возрасте 27 – 64 лет.	Варениклип ($n = 16$) 1 мг 2 раза/сут в течение 12 нед. или НП ($n = 16$) в течение 8 нед. Общая длительность наблюдения — 24 нед.	9 – 12 нед.: варениклип 71,4 %, НП 78,6 % (разница не была статистически значимой); 9 – 24 нед.: варениклип 64,3 %, НП 71,4 % (разница не была статистически значимой).
Cahill K. et al. [14]	Метаанализ	РКИ, сравнивающее варениклип и НП.	Варениклип в сравнении с НП 9 – 52 нед.: ОР = 1,31 (95 % ДИ 1,01 – 1,71).
Wu P. et al. [13]	Метаанализ	Методика непрямого сравнения варениклина и НП.	Варениклип в сравнении с НП: 9 – 12 нед.: ОШ = 1,78 (95 % ДИ 1,23 – 2,57)

Примечание. НП — никотиновый пластырь, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ОР — отношение рисков.

развиваются через 5 и 20 лет от момента включения пациента в модель).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая эффективность

Всего было проанализировано четыре работы, в которых эффективность и безопасность варениклина изучали в сравнении с НЗТ. Во всех работах основным критерием оценки эффективности технологий отказа от курения являлась частота длительной абстиненции в течение определённого временного периода, сообщённая самим участником (ни одной «затяжки») и подтверждённая определением уровня СО в выдыхаемом воздухе (≤ 10 мг/л) (табл. 2).

Результаты исследований неоднозначны: в одной части из них была показана большая клиническая эффективность варениклина, в другой — одинаковая эффективность обеих технологий. В работе Aubin HJ 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. ($p = 0,081$) [8]. В то же время в исследовании Tsukahara H. et al. статистически достоверных отличий между группами, получавшими варениклип и никотиновый пластырь, не наблюдалось, что связано, возможно, с малой выборкой пациентов в исследовании [15]. Однако в метаанализах Wu P. et al. [16] и Cahill K. et al. [17], обобщивших результаты РКИ варениклина, зафиксирована статистически значимая разница в пользу варениклина, что позволяет считать его более эффективным по сравнению с НЗТ.

По результатам анализа доказательств эффективности варениклина в основу модели было положе-

но исследование Aubin H. J. et al. ввиду наибольшей выборки пациентов и наиболее длительного периода наблюдения.

Затраты на терапию, способствующую отказу от курения

Средняя цена упаковки варениклина в розничной сети — 2733,01 руб., соответственно стоимость 2 упаковок варениклина, расходуемых на курс лечения, составила 5466,02 руб.

Средняя розничная цена пластырей, содержащих 15 мг никотина, составила 607,97 руб., содержащих 10 и 5 мг никотина — 580,92 и 554,74 руб. соответственно. С учетом режима дозирования НЗТ, использованного в клиническом исследовании, для проведения лечения необходимо приобретение трех упаковок пластырей по 5 мг, трех упаковок по 10 мг и 9 упаковок по 9 мг; таким образом, стоимость лечения составила 8878,75 руб.

Заложенные в модель затраты на заболевания, связанные с курением, рассчитанные в соответствии с описанной выше методикой, приведены в табл. 3.

Клинико-экономический анализ

Ожидаемая заболеваемость патологиями, ассоциированными с курением рассчитывалась на основании данных о частоте развития вышеуказанных патологий в популяциях курильщиков и не курящих (табл. 1) с учетом эффективности варениклина и НЗТ, которая в исследовании Aubin H. J. et al. составляет 25,9 и 19,8 % соответственно (табл. 4).

Как видно из таблицы, варениклип снижает риск развития заболеваний, ассоциированных с курением в популяции курильщиков и бросивших курить в целом за счет снижения частоты возникновения случаев заболеваемости в группах курящих, не-

Таблица 3 | Заложенные в модель затраты на ведение пациента с различными заболеваниями, ассоциированные с курением, руб.

Заболевание	Затраты, руб.	Примечание
ХОБЛ	19 202,82	Затраты на одного больного в год получены как частное от деления общих медицинских затрат на ведение больных ХОБЛ на число больных ХОБЛ в РФ в 2007 г., с поправочным коэффициентом, соответствующим средней ставке рефинансирования ЦБ РФ в 2010 г. В модель включены расходы на пятилетнее наблюдение за больным
Острый ИМ	52 148,08	Включают затраты на стационарное лечение и амбулаторное наблюдение в течение 6 мес. после выписки из стационара
Инсульт	44 816,52	Включают затраты на стационарное лечение и амбулаторное наблюдение в течение 6 мес. после выписки из стационара
Рак легкого	90 489,58	Включают затраты на стационарное лечение, амбулаторное наблюдение и лекарственное обеспечение в течение года

Таблица 4 | Ожидаемая заболеваемость в зависимости от статуса курения и принимаемого препарата для отказа от курения, на 100 человек

Заболевание	Варениклин		НЗТ		Разница	
	Курящие	Бросившие курить	Курящие	Бросившие курить	Курящие	Бросившие курить
Рак легкого	0,46	0,06	0,50	0,04554	0,04	0,02
ИМ	4,26	1,1137	4,61	0,8514	0,40	0,29
ХОБЛ	6,42	1,62393	6,95	1,24146	0,60	0,43
Инсульт	2,02	0,45584	2,19	0,34848	0,19	0,12

смотря на незначительное увеличение риска возникновения заболеваний в группе бросивших курить из-за увеличения их количества. Однако поскольку частота случаев заболеваний все же невелика, средние затраты на лечение заболеваний, ассоциированных с курением, составят на одного человека 160,98 руб. в случае приема варениклина и 184,25 рубля при использовании пластырей. Общие ожидаемые затраты на пациента, применяющего варениклин (Чампикс) в качестве медикаментозной терапии, облегчающей отказ от курения, составили 5627 руб., в то время как использование НЗТ повлечет за собой расходы в размере 9063 руб. При этом доля затрат на сами медикаменты, облегчающие отказ от курения, составит 97,14 % в случае применения варениклина и 97,97 % при использовании никотинсодержащих пластырей.

Анализ чувствительности показал, что экономическое преимущество варениклина сохраняется и при дисконтировании затрат через 5- и 20-летний периоды времени, разница в затратах на ведение пациента сокращается лишь незначительно (табл. 5).

Настоящее исследование не могло в полной мере учесть затраты, обусловленные заболеваемостью вследствие курения, так как российские исследования по оценке бремени большинства ассоциированных с курением заболеваний (кроме ХОБЛ) отсутствуют. В связи с этим оценку затрат на ассоциированные с курением заболевания в настоя-

Таблица 5 | Общие ожидаемые затраты на пациента, применяющего варениклин или НЗТ, при 5%ном дисконтировании затрат на ассоциированные с курением заболевания через 5- и 20-летний периоды времени, руб.

Период развития заболеваний	Варениклин	НЗТ	Разница
5 лет	5591,00	9021,00	3430,00
20 лет	5524,00	8945,00	3421,00

щей модели следует считать приблизительной. Однако результаты моделирования были мало чувствительны к колебаниям затрат на заболевания (табл. 5), поскольку основная доля в структуре расходов на ведение пациента (97 %) приходится все же на сами медикаменты, способствующие отказу от курения. Если предположить, что затраты на ведение больных раком легкого, инфарктом и инсультом выше, чем учтенные в настоящей модели, преимущество варениклина перед НЗТ только возрастет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о преимуществах применения варениклина в качестве средства для облегчения отказа от куре-

ния в сравнении с никотинсодержащими пластырями за счет большей эффективности и меньших затрат на терапию, способствующую отказу от курения, а также сокращения расходов на лечение ассоциированных с курением заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камардина Т. В. Новые технологии организации и проведения популяционной кампании в помощь желающим отказаться от курения. Профилакт. забол. и укрепл. здоровья. 2004;1:7–13.
2. РИА Новости, 28 мая 2009 г.
3. ИИЦ «Статистика России» Федеральной службы государственной статистики (Росстат) и НИИ пульмонологии. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS). Страновой отчет. Российская Федерация, 2009 г.
4. Инструкция по медицинскому применению трансдермальной терапевтической системы Никоретте.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Табекс.
6. Обращение лекарственных средств. www.regmed.ru
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Чампикс.
8. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. Thorax 2008;Aug;63(8):717–724.
9. Champix BENESCO long-term cost effectiveness model. Technical report.
10. Single E, Rehm J, Robson L, Van Truong M. The relative risks and etiologic fractions of different causes of death and disease attributable to alcohol, tobacco and illicit drug use in Canada. Can Med Assoc J 2000; Jun;162:1669–1675.
11. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs. other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. JAMA 2000;Aug 9;284(6):706–712.
12. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации, данные за 2009 г.
13. Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Ильина Н. И. и др. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Отчет по исследованию за 2008 – 2009 гг.:9,20–22.
14. Центральный Банк Российской Федерации (http://www.cbr.ru/hd_base/MosPrime.asp)
15. 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.
16. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2006;Dec 11;6:300.
17. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2008;Jul 16;No 3: CD006103.

Сведения об авторах:

Крысанов Иван Сергеевич

зав. лабораторией клинико-экономического анализа НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, канд. фарм. наук

Свешникова Нина Дмитриевна

клинический ординатор кафедры клинической фармакологии РГМУ им. Н. И. Пирогова

Цфасман Федор Михайлович

научный сотрудник НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова

Адрес для переписки:

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

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Cost-effectiveness of drugs for smoking cessation in Russia

I. S Krysanov, N. D Sveshnikova., F. M Tsfasman

Objective: to perform comparative clinical and economical analysis of two medical technologies for smoking cessation in motivated patients: varenicline (Champix®) vs nicotine replacement therapy (nicotine patches).

Methods. Pharmaceutical costs for smoking cessation and costs for treatment of diseases associated with smoking were calculated in a decision tree model. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), acute myocardial infarction, stroke and lung cancer were considered to be associated with smoking. Pharmaceutical costs for smoking cessation were calculated on the basis of retail prices of varenicline and nicotine patch. Costs of stroke, MI and lung cancer treatment were calculated on the basis of Moscow mandatory medical insurance tariffs in 2009. Costs of COPD were taken from the recent Russian study of social and economic burden of COPD and bronchial asthma.

Results. The overall costs were Rub 5627.00 for varenicline and Rub 9063.00 for nicotine replacement therapy. They included costs for diseases associated with smoking: Rub 160.98 and Rub 184.25 per one patient treated with varenicline and nicotine patch respectively.

Conclusion. Varenicline is more cheap and effective option than nicotine patch for smoking cessation.

KEYWORDS: smoking cessation, varenicline, nicotine replacement therapy, clinical and economical efficacy, cost-effectiveness analysis.

Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) у пациентов с тяжелой степенью псориаза

М. В. Сура¹, М. В. Авксентьева¹, В. В. Омельяновский¹, А. А. Кубанова²

¹ НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики

РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»

Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Москва, Россия

Проведено клинико-экономическое исследование применения устекинумаба (Стелара) по сравнению с этанерцептом (Энбрел), инфликсимабом (Ремикейд) и адалимумабом (Хумира) у пациентов с тяжелым псориазом. Проанализирована клиническая эффективность и безопасность биологических препаратов, рассчитаны ожидаемые затраты на их применение, показатели «затраты/эффективность» и приращения эффективности затрат. Показаны преимущества применения устекинумаба в сравнении с этанерцептом — затраты, приходящиеся на одного больного тяжелым псориазом с достигнутым положительным эффектом терапии, были меньшими. При расчете показателя «затраты/эффективность» выявлены экономические преимущества устекинумаба в сравнении с инфликсимабом начиная с 24–28-й недель терапии (а по результатам некоторых исследований, начиная уже с 10-й недели). Показано повышение экономической привлекательности устекинумаба по сравнению с адалимумабом к 52-й неделе терапии. Расчеты показателя приращения эффективности затрат показали экономические преимущества устекинумаба по сравнению с инфликсимабом как в краткосрочной (10–12 недель), так и в долгосрочной (50–52 недели) перспективе, а по сравнению с адалимумабом — в долгосрочной перспективе (52-я неделя).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: устекинумаб (Стелара), биологические препараты, клинико-экономический анализ, метод «затраты/эффективность».

Псориаз (чешуйчатый лишай) — хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся появлением воспалительных высыпаний и шелушением. В настоящее время псориаз занимает лидирующую позицию среди всех кожных заболеваний, 3–7 % всего населения Земли страдает псориазом. В России заболеваемость псориазом по выявленным случаям составляет 0,65–0,75 %, хотя распространенность данного заболевания в популяции достигает 3–7 % [1].

Спектр лекарственных средств, применяющихся в настоящее время в терапии псориаза, очень широк и зависит от степени тяжести заболевания. Для местной терапии применяются салициловая и серная мази, нафталан, препараты глюкокорикостероидов для наружного применения, дегтя, ретиноидов, аналогов витамина D3. К традиционно использующимся (стандартным) системным препаратам относятся циклоспорин, ретиноиды, метотрексат и др. При этом у части больных не удается достичь стойкой ремиссии, а такие препараты, как циклоспорин и метотрексат, еще и характеризуются большим числом побочных эффектов, что

делает поиск новых более эффективных и безопасных схем лечения тяжелого псориаза весьма актуальным.

В последние годы в связи с изучением патогенеза псориаза для лечения форм, не поддающихся методам стандартной системной терапии, разработаны и уже нашли применение на практике так называемые биологические препараты — инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт (Энбрел) и др. Одним из новых биологических препаратов для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью псориаза является препарат устекинумаб (Стелара), представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k.

Наличие на фармацевтическом рынке страны различных биологических препаратов, имеющих одинаковые показания к применению — средняя и тяжелая степень псориаза, но различающихся по режиму дозирования, эффективности, безопасности и стоимости, обусловило цель настоящего исследования: провести клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) по

сравнению с другими биологическими препаратами у пациентов с тяжелой степенью псориаза. В исследовании решались следующие задачи:

1. Провести анализ клинических исследований применения устекинумаба (Стелара), этанерцепта (Энбрел), инфликсимаба (Ремикейд) и адалимумаба (Хумира) у пациентов с тяжелой степенью псориаза.

2. Рассчитать ожидаемые затраты на лекарственное лечение тяжелого псориаза с применением устекинумаба (Стелара), этанерцепта (Энбрел), инфликсимаба (Ремикейд) и адалимумаба (Хумира).

3. Провести клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) в сравнении с этанерцептом (Энбрел), инфликсимабом (Ремикейд) и адалимумабом (Хумира) у пациентов с тяжелым псориазом методом «затраты/эффективность».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки клинической эффективности и безопасности устекинумаба, этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с тяжелой степенью псориаза был проведен поиск и анализ клинических исследований в базе данных Kokrakovskoy библиотеки (регистры систематических обзоров и контролируемых клинических испытаний), Medline, Web of Knowledge Филадельфийского института научной информации. Ключевые слова поиска¹: псориаз, инфликсимаб, ремикейд, устекинумаб, стелара, этанерцепт, энбрел, адалимумаб, хумира — в названии, абстракте, либо в ключевых словах статьи. Временной диапазон поиска: 1980 – 2010 гг.

В процессе проведенного поиска было найдено одно прямое сравнительное исследование устекинумаба и этанерцепта [2]. Прямых сравнительных исследований устекинумаба с инфликсимабом и адалимумабом не проводилось, в связи с этим для анализа их эффективности и безопасности были выбраны плацебо-контролируемые клинические исследования, сопоставимые между собой по дизайну и длительности наблюдения [3 – 9]. Результаты клинических исследований стали источником данных об эффективности биологических препаратов для проведения клинико-экономического исследования. Эффективность в клинико-экономическом анализе оценивалась по доле пациентов, достигших PASI 75² к определенному времени после начала терапии (10 – 12, 24 – 28 и 50 – 52 недели).

В плацебо-контролируемых исследованиях различных препаратов несколько отличались сроки

оценки эффективности. Для устекинумаба и этанерцепта анализ клинической эффективности проводился на 12-й неделе, для устекинумаба — на 12-й, 28-й и 52-й неделях, инфликсимаба — на 10-й, 24-й и 50-й неделях, адалимумаба — на 12-й, 24-й и 52-й неделях. В связи с этим при проведении клинико-экономического анализа сопоставлялась эффективность устекинумаба на 12-й неделе с эффективностью инфликсимаба на 10-й неделе и адалимумаба на 12-й неделе; эффективность устекинумаба на 28-й неделе — с эффективностью инфликсимаба и адалимумаба на 24-й неделе; эффективность устекинумаба на 52-й неделе — с эффективностью инфликсимаба на 50-й неделе и эффективностью адалимумаба на 52-й неделе.

Данные об эффективности устекинумаба на 52-й неделе были взяты из отчетов о клинических исследованиях [10, 11] (в публикациях [4, 7] они не приводились). При этом частота случаев достижения PASI 75 была пересчитана нами на всех больных, получавших устекинумаб в дозе 45 мг с начала наблюдения³. Для адалимумаба была смоделирована эффективность на 52-й неделе по данным публикации⁴ Menter A и соавт. [6].

Расчет затрат проводился для стандартно рекомендуемых доз и режимов дозирования биологических препаратов в соответствии с инструкцией по их применению: устекинумаб — 45 мг на 0 (начальная доза) и 4-й неделях, затем каждые 12 недель; инфликсимаб — 5 мг/кг массы тела на 0, 2-й и 6-й неделях, затем каждые 8 недель; этанерцепт — 50 мг 2 раза в неделю; адалимумаб — начальная доза 80 мг, затем по 40 мг каждую неделю.

При проведении клинико-экономического анализа учитывались только цены на лекарственную терапию биологическими препаратами как наиболее дорогостоящий элемент лечения. Проведенные клинические исследования биологических препаратов не дают оснований предполагать, что в

² Для объективной оценки тяжести псориаза специалисты рекомендуют использовать индекс распространенности и тяжести псориаза (англ. PASI), рассчитываемый на основании выраженной эритемы, инфильтрации и шелушения кожи, а также площади поражения. Критерием эффективности лечения считают улучшение этого индекса минимум на 75% (PASI 75).

³ В исследованиях PHOENIX и PHOENIX 2 проводилась повторная рандомизация пациентов, достигших и не достигших PASI 75 соответственно. Согласно отчету [4], эффективность терапии устекинумабом на 52-й неделе (достижение PASI 75) составила 87% числа пациентов, достигших PASI 75 на 28-й неделе и продолжавших терапию устекинумабом в дозе 45 мг каждые 12 недель. На 28-й неделе 71,2% пациентов, получавших устекинумаб, достигли PASI 75. Соответственно, 87% от 71,2% составляет 61,9%. Аналогичные расчеты были проведены для исследования [7].

⁴ В исследовании было указано на снижение эффективности адалимумаба на 52-й неделе на 5% (от числа пациентов, достигших PASI 75 на 33-й неделе). В связи с тем, что эффективность адалимумаба на 33-й неделе в исследовании не была указана, для расчетов были взяты данные эффективности препарата на 24-й неделе — 70%. В результате проведенных расчетов и с учетом принятых допущений эффективность адалимумаба на 52-й неделе составила 66,5% ($70\% \times 0,95$).

¹ При проведении поиска использовались англоязычные термины.

структуре затрат какие-либо особенности применения будут играть большую роль, чем цена самих препаратов. Кроме того, при существующих в РФ расценках на оказание базовой медицинской помощи независимо от условий ее оказания основную долю в структуре затрат будут играть сами биологические препараты.

Цены на препараты и источники информации о них приведены в табл. 1. Все цены взяты на единый момент времени: 12.10.2010 г. При расчете затрат на каждый период оценки эффекта учитывалась стоимость только ранее проведенных введений, так как для проявления эффекта биологических препаратов требуется время, соответствующее как раз периоду между введениями (т.е. при оценке эффективности на 10-й неделе учитывались введения с 0 по 8-ю неделю и т.д.).

Рассчитывались затраты на курс лечения каждым из препаратов в соответствии с указанным режимом дозирования и длительностью терапии в клинических исследованиях, а также следующие клинико-экономические показатели:

- показатель «затраты/эффективность» (затраты на больного с достигнутым клиническим эффектом для каждого из анализируемых биологических препаратов);
- показатель приращения эффективности затрат (инкрементальное соотношение «затраты/эффективность», дополнительные затраты на применение более дорогой и более эффективной технологии по сравнению с менее дорогой и менее эффективной) — для устекинумаба по сравнению с плацебо, инфликсимаба по сравнению с плацебо и адалимумаба по сравнению с плацебо.

Расчет проводился по формулам:

$$CER = DC/Ef,$$

где CER (cost-effectiveness ratio) — соотношение «затраты/эффективность»; DC — прямые затраты на лекарственную терапию каждым из биологических препаратов для одного больного; Ef — эффективность применения каждого из биологических препаратов (вероятность достижения клинического эффекта — PASI 75).

тивность применения каждого из биологических препаратов (вероятность достижения клинического эффекта — PASI 75).

$$CER_{incr} = \Delta DC / \Delta Ef,$$

где CER_{incr} — показатель приращения эффективности затрат (сионим — инкрементальный показатель «затраты/эффективность»); ΔDC — разница в затратах на применение биологических препаратов и плацебо (равна затратам на применение биологических препаратов); ΔEf — разница в эффективности применения биологических препаратов и плацебо (вероятности достижения клинического эффекта — PASI 75).

Эффективность и безопасность устекинумаба, инфликсимаба и адалимумаба изучались в нескольких исследованиях, поэтому были проведены расчеты клинико-экономических показателей отдельно по результатам каждого из исследований: для устекинумаба [4, 7], инфликсимаба [3, 5, 8], адалимумаба [6, 9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ клинических исследований четырех биологических препаратов, применяемых при псориазе средней тяжести и тяжелого течения, позволил получить следующую информацию. Согласно результатам прямого сравнительного рандомизированного клинического исследования, устекинумаб является более эффективным препаратом (достижение PASI 75) по сравнению с этанерцептом [2]. Прямых исследований эффективности устекинумаба в сравнении с инфликсимабом и адалимумабом не проводилось. При сопоставлении результатов плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований различных препаратов [3 – 9] устекинумаб был несколько менее эффективен, чем инфликсимаб и адалимумаб в период с 10-й по 12-ю и с 24-й по 28-ю недели, однако на

Таблица 1 | Цены биологических препаратов и источники информации о них

МНН	Торговое название	Упаковка	Цена, руб.	Источник информации о цене
Устекинумаб	Стелара	Флакон 45 мг	235 000,00	Прайс-лист дистрибутора
Этанерцепт	Энбрел	Шприц 25 мг № 4	41 384,82	IMS/RMBC
Инфликсимаб	Ремикейд	Флакон 100 мл	50 156,70	Реестр цен на жизненно необходимые препараты, с учетом максимальной торговой надбавки в г. Москве
Адалимумаб	Хумира	Шприц 40 мг/мл № 2	87 319,08	IMS/RMBC

Примечание. Инфликсимаб входит в ПЖНВЛП, в связи с чем его максимальная цена зарегистрирована. Устекинумаб на момент исследования еще не продавался широко на территории РФ, поэтому его цена была взята из прайс-листа основного дистрибутора. Для этанерцепта и адалимумаба были рассчитаны средние цены фактического отпуска дистрибутором по базе данных IMS/RMBC.

50 – 52-й неделе, судя по приведенным в публикациях результатам, можно ожидать эффективность устекинумаба, сопоставимую с таковой инфликсимаба и адалимумаба. Отмечена хорошая переносимость, низкая частота случаев развития серьезных побочных эффектов всех четырех биологических препаратов.

Результаты расчета затрат на применение биологических препаратов у пациентов с тяжелым псориазом представлены в табл. 2. Ожидаемые затраты на устекинумаб были несколько меньшими по сравнению с затратами на этанерцепт и инфликсимаб при расчетах по всем исследованиям вне зависимости от кратности назначения и длительности терапии. Вместе с тем, стоимость лечения устекинумабом оказалась несколько выше по сравнению с адалимумабом, если рассматривать длительность лечения 12 и 24 – 28 недель, но становится меньше к 52-й неделе терапии.

В результате проведенных расчетов (табл. 3) было показано, что в сравнении с этанерцептом ус-

текинумаб является доминирующей альтернативой у пациентов с тяжелым псориазом, так как обладает большей эффективностью и меньшей стоимостью. Соответственно, и стоимость достижения эффекта (ожидаемые затраты на одного больного с тяжелым псориазом с достигнутым положительным эффектом) при применении устекинумаба была меньшей (696 296,29 руб.), чем в случае применения этанерцепта (874 327,18 руб.).

Показатели «затраты/эффективность» для устекинумаба, инфликсимаба и адалимумаба представлены в табл. 4. Устекинумаб по сравнению с инфликсимабом при длительном назначении (начиная с 24 – 28-й недели), а по результатам некоторых исследований, начиная уже с 10-й недели, более экономически целесообразный способ терапии больных с тяжелым псориазом.

Затраты на достижение положительного эффекта при назначении адалимумаба были меньшими по сравнению с применением устекинумаба в случае краткосрочного применения этих препаратов (до

Таблица 2 | Ожидаемые затраты на ведение пациентов с тяжелым псориазом при применении устекинумаба (Стелара), этанерцепта (Энбрел), инфликсимаба (Ремикейд) и адалимумаба (Хумира)

МНН (торговое наимено- вание)	Форма выпуска	Режим дозирования	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость разовой дозы, руб.	Средняя длитель- ность терапии, по данным кли- нических иссле- дований, недель	Ожидаемые затраты, руб.
Устекинумаб (Стелара)	Раствор для п/к введе- ния 45 мг/0,5 мл, флако- ны № 1	45 мг на 0 и 4-й неделе, затем каждые 12 недель	235 000,00	235 000,00	12 [4, 7]	470 000,00
					28 [7]	705 000,00
					52 [4, 7]	1 175 000,00
Этанерцепт (Энбрел)	Порошок лиоф. для при- готовления раствора для п/к введения 25 мг, шприцы № 4	50 мг 2 раза в неделю	41 384,82	20 692,41	12 [2]	496 617,84
Инфликсимаб (Ремикейд)	Порошок лиоф. для при- готовления раствора для в/в введения (флаконы) 100 мг	5 мг/кг массы тела на 0, 2-й и 6-й неделе, затем каждые 8 недель	50 156,7	200 626,8*	10 [3, 5, 8]	601 880,4
					24 [8]	1 003 134,00
					50 [5, 8]	1 605 014,4
Адалимумаб (Хумира)	Раствор для п/к введе- ния 40 мг/мл	80 мг начальная доза, затем по 40 мг каждую неделю	87 319,08	40 мг — 43 659,54	12 [6, 9]	349 276,32
				80 мг — 87 319,08	24 [6]	611 233,56
					52 [6]	1 222 467,12

* Рассчитывался исходя из массы тела человека 70 кг.

Таблица 3 | Клинико-экономический анализ применения устекинумаба в сравнении с этанерцептом у пациентов с тяжелым псориазом

МНН (торговое наименование)	Ожидаемые затраты, руб.	Вероятность достижения клинического эффекта, по данным исследования [2]	CER, руб. (ожидаемые затраты на одного боль- ного с достигнутым положительным эффектом)
Устекинумаб (Стелара)	470 000,00	0,675	696 296,29
Этанерцепт (Энбрел)	496 617,84	0,568	874 327,18

24–28-й недели). Адалимумаб был доминирующей альтернативой при оценке клинико-экономических показателей на 12-й неделе, так как по сравнению с устекинумабом его эффективность была большей, а затраты на его применение меньшими. Однако при оценке препаратов с учетом долгосрочной перспективы их применения (1 год) можно говорить о сопоставимости полученных результатов.

Результаты анализа приращения эффективности затрат применения устекинумаба, инфликсимаба и адалимумаба по сравнению с плацебо представлены в табл. 5. Дополнительные затраты при использовании устекинумаба по сравнению с плацебо оказались меньшими, чем у инфликсимаба как в краткосрочной (10–12 недель), так и в долгосрочной перспективе (50–52 недели). Если сравнивать устекинумаб и адалимумаб, то применение второго — более рациональная альтернатива в случае краткосрочного назначения. Однако при их долгосрочном назначении (в течение года) устекинумаб становится более экономически целесообразным способом терапии по сравнению с адалимумабом: дополнительные затраты при применении устекинумаба по сравнению с плацебо колебались от 1 951 827,2 до 1 998 299,3 руб., а при применении адалимумаба составили 2 054 566,59 руб.

на одного больного с достигнутым положительным эффектом.

Таким образом, проведенный клинико-экономический анализ продемонстрировал преимущества применения устекинумаба в сравнении с этанерцептом. Экономические преимущества устекинумаба по сравнению с инфликсимабом были показаны в ходе анализа «затраты/эффективность», начиная с 24–28-й, а при сравнении с адалимумабом, начиная с 50–52-й недели терапии. Расчет показателя приращения эффективности затрат выявил экономические преимущества устекинумаба по сравнению с инфликсимабом как в краткосрочной (10–12 недель), так и в долгосрочной перспективе (50–52 недели), а по сравнению с адалимумабом — в долгосрочной перспективе (52 недели), что наиболее значимо при длительном применении биологических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Клинические рекомендации по терапии псориаза — новый проект в России. Мед. вестн. 2008; № 24–25:451–452. URL: <http://medvestnik.ru/archive/2008/24/1378.html>

Таблица 4 | Результаты анализа «затраты/эффективность» применения биологических препаратов у пациентов с тяжелым псориазом: затраты на достижение клинического эффекта (PASI 75)

Показатель	Устекинумаб		Инфликсимаб			Адалимумаб	
	исследования [4, 10]	исследования [7, 11]	исследование [3]	исследование [8]	исследование [5]	исследование [6]	исследование [9]
Продолжительность лечения 10–12 недель							
Затраты, руб.	470 000,00	470 000,00	601 880,40	601 880,40	601 880,40	349 276,32	349 276,32
Вероятность достижения клинического эффекта	0,671	0,667	0,88	0,80	0,755	0,68	0,769
CER, руб., на одного пациента с достигнутым эффектом	700 447,09	704 647,67	683 955,00	752 350,50	797 192,58	513 641,64	454 195,47
Продолжительность лечения 24–28 недель							
Затраты, руб.	705 000,00	705 000,00	1 003 134,0	1 003 134,0	1 003 134,0	611 233,56	611 233,56
Вероятность достижения клинического эффекта	0,712	0,695	—	0,82	—	0,70	—
CER, руб., на одного пациента с достигнутым эффектом	990 168,53	1 014 388,4	—	1 223 334,1	—	873 190,8	—
Продолжительность лечения 50–52 недели							
Затраты, руб.	1 175 000,00	1 175 000,00	1 605 014,4	1 605 014,4	1 605 014,4	1 222 467,12	1 222 467,12
Вероятность достижения клинического эффекта	0,619*	0,639 *	—	0,61	0,545	0,665	—
CER, руб., на одного пациента с достигнутым эффектом	1 898 222,9	1 838 810,6	—	2 631 171,1	2 944 980,5	1 838 296,42	—

* Показатели эффективности устекинумаба на 52-й неделе пересчитаны на всех пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 мг с начала наблюдения, см. раздел «Материалы и методы».

Таблица 5 | Результаты анализа «затраты/эффективность» применения биологических препаратов у пациентов с тяжелым псориазом: показатель приращения эффективности затрат по сравнению с плацебо

Показатель	Устекинумаб		Инфликсимаб			Адалимумаб	
	исследования [4, 10]	исследования [7, 11]	исследование [3]	исследование [8]	исследование [5]	исследование [6]	исследование [9]
Продолжительность лечения 10 – 12 недель							
Разница в затратах, руб.	470 000,00	470 000,00	601 880,40	601 880,40	601 880,40	349 276,32	349 276,32
Разница в вероятности достижения клинического эффекта	0,640	0,630	—	0,77	0,736	0,63	0,618
CERincr, руб., на одного больного с достигнутым положительным эффектом	734 375,0	746 031,74	—	781 662,85	817 772,28	554 406,85	565 172,03
Продолжительность лечения 24 – 28 недель							
Разница в затратах, руб.	705 000,00	705 000,00	1 003 134,0	1 003 134,0	1 003 134,0	611 233,56	611 233,56
Разница в вероятности достижения клинического эффекта	0,681	0,658	—	0,78	—	0,63	—
CERincr, руб., на одного больного с достигнутым положительным эффектом	1 035 242,20	1 071 428,50	—	1 286 069,2	—	970 212,0	—
Продолжительность лечения 50 – 52 недели							
Разница в затратах, руб.	1 175 000,00	1 175 000,00	1 605 014,4	1 605 014,4	1 605 014,4	1 222 467,12	1 222 467,12
Разница в вероятности достижения клинического эффекта	0,588	0,602	—	0,57	0,526	0,595	—
CERincr, руб., на одного больного с достигнутым положительным эффектом	1 998 299,30	1 951 827,20	—	2 815 814,7	3 051 358,1	2 054 566,59	—

Примечание. CERincr — дополнительные затраты при применении биологического препарата по сравнению с плацебо.

- Griffiths CEM, Strober BE, Kerkhof P, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362:118–128.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;Oct;51(4):534–542.
- Leonardi C, Kimball AB, Papp KA, et al., PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;May 17; 371(9625):1665–1674.
- Menter A, Steven R, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;14.
- Menter A, Tyring SK, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106–115.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al., PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;May 17;371(9625):1675–1684.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;Oct 15–21;366(9494):1367–1374.
- Saurat J-H, Stingl G, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158: 558–566.
- Leonardi C. Clinical Study Report: 52-Week. Protocol C0743T08. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of CNT0 1275 in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. PHOENIX 1 2007;Oct 09.

- Reich K. Clinical Study Report: 52-Week. Protocol C0743T09. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of CNT0 1275 in the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. PHOENIX 2. 2008;Jun 20.

Сведения об авторах:

Сура Мария Владимировна

зав. лабораторией моделирования и автоматизации лекарственного обеспечения НИИ КЭЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, канд. мед. наук

Авксентьевева Мария Владимировна

заместитель директора НИИ КЭЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины факультета управления здравоохранением Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, д–р мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ КЭЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, д–р мед. наук, профессор

Кубанова Анна Алексеевна

директор ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, академик РАМН, д–р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14
Телефон: +7 (495) 245-3807
E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Clinical and economical analysis of ustekinumab (Stelara[®]) in patients with severe psoriasis

M. V. Sura, M. V. Avxentyeva, V. V. Omelyanovsky, A. A. Kubanova

Clinical and economical study of ustekinumab (Stelara[®]) vs etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade[®]) and adalimumab (Humira) in patients with severe psoriasis has been carried out.

The clinical efficacy and safety of biological drugs have been analysed, and the expected costs of their application, cost-effectiveness ratio (CER) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) have been evaluated. The advantages of ustekinumab vs etanercept were demonstrated: the cost per patient with an achieved clinical effect was lower. When compared to infliximab CER for ustekinumab was lower since 24 – 28th week of therapy (since the 10th week according to the results of some studies). When compared to adalimumab CER for ustekinumab became lower by the 52th week. Calculation of ICER for each drug vs placebo showed that ustekinumab is more cost-effective than infliximab both in short- (10 to 12 weeks) and long-term (50 – 52 weeks) perspective, and is more cost-effective than adalimumab in long-term perspective (52 weeks).

KEYWORDS: ustekinumab (Stelara[®]), biological drugs, clinical and economical analysis, cost-effectiveness analysis.

Уважаемые коллеги и друзья! Мы открыты к сотрудничеству и диалогу!

Цели нашего журнала — создание эффективного профессионально-ориентированного информационного ресурса, площадки для интеграции знаний и опыта ученых и практиков; продвижение идеологии оценки медицинских технологий в России; сделать экспертное мнение специалистов востребованным при принятии решений в системе здравоохранения.

Проявите активность. Ждем статьи, интересные материалы на актуальные темы.

Тематическая направленность публикаций журнала:

- отечественный и международный опыт комплексной оценки клинической и экономической эффективности медицинских технологий с научным обоснованием методов экспертной деятельности, использование этого опыта в управлении системой здравоохранения;
- методические подходы к планированию, организации и проведению исследований;
- менеджмент и экономика в здравоохранении: модернизация, лекарственное обеспечение, оказание медицинской помощи;
- алгоритмы принятия решений в управлении здравоохранением, основанных на результатах качественных исследований;
- обзоры актуальных исследований и открытый в различных областях мировой медицины;
- практический опыт применения передовых технологий в здравоохранении,
- вопросы обучения специалистов различного уровня, от администратора до практического врача — от непрерывного профессионального образования к профессиональному развитию.

Наша главная и общая задача:

Повысить медико-социальную и экономическую эффективность функционирования системы здравоохранения и качество оказания медико-профилактической помощи населению, применяя оптимальные организационно-методологические формы и новые технологии, что позволит в свою очередь улучшить качество жизни граждан Российской Федерации.

Клинико-экономический анализ применения дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии хронического миелолейкоза у больных, резистентных к иматинибу

**В. В. Омельяновский, М. В. Авксентьева, И. С. Крысанов,
С. В. Горяйнов, Д. А. Коваль**

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ им. Н. И. Пирогова,
Москва, Россия

Цель исследования: провести клинико-экономический анализ применения дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии хронической фазы хронического миелолейкоза (ХМЛ) у больных, резистентных к иматинибу.

Материалы и методы. В марковской модели был проведён анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». Для расчетов использована марковская модель оценки альтернативных стратегий второй линии терапии ХМЛ, построенная компанией IMS Health на основе результатов клинических исследований и опроса российских экспертов. Проведена экспертиза модели на предмет ее обоснованности.

Результаты. Экспертиза модели показала возможность ее использования для сравнительного клинико-экономического анализа дазатиниба и нилотиниба в условиях российского здравоохранения. В модели рассчитано, что затраты на терапию ХМЛ у одного больного на протяжении всей жизни меньше для дазатиниба, чем для нилотиниба, и составляют 17,7 и 21,1 млн руб. соответственно. Количество сохраненных лет жизни и лет качественной жизни также больше для дазатиниба по сравнению с нилотинибом: 7,02; 5,75 и 6,93; 5,65 соответственно.

Заключение. Дазатиниб по сравнению с нилотинибом является доминирующей альтернативой лечения пациентов с ХМЛ, резистентных или не переносящих лечение иматинибом. Лечение дазатинибом одного больного на протяжении всей его жизни с момента начала терапии позволяет сэкономить 1,97 млн руб. и обеспечивает дополнительный эффект в размере 1,27 лет сохраненной жизни и 1,28 лет сохраненной качественной жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический миелолейкоз (ХМЛ), анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», дазатиниб, нилотиниб, резистентность к иматинибу.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — злокачественное опухолевое заболевание крови, характеризующееся патологическим ростом моноклональной линии гемопоэтических стволовых клеток, составляет 7 – 15 % всех диагностируемых форм лейкозов у взрослых [1]. Долгое время основным способом медикаментозного лечения ХМЛ было назначение альфа-интерферона (α -ИФ), гидроксимочевины и бусульфана, однако клиническая эффективность этих методов была низкой. Одновременно с этим значительную роль в лечении играла аллогенная трансплантация костного мозга. Даже в настоящее время она считается единственным методом, способным излечить от ХМЛ, поскольку трансплантат позволяет полностью ликвидировать пул стволовых клеток, которые могут служить источником рецидива заболевания. Результаты анализа более чем 3 тыс. пациентов, которым была проведена трансплантация костного мозга, показал, что двухлетняя

выживаемость среди них составила 61 %, а частота рецидива — 22 % [2]. Однако необходимо учитывать все возможные риски, связанные с проведением этой операции, среди которых опасные для жизни инфекционные осложнения, реакция «трансплантат против хозяина», вторичные опухоли и т.д. Так, в упоминавшемся анализе смертность в течение двух лет равнялась 30 %. Дополнительно нужно иметь в виду сложность поиска потенциального донора, необходимость последующей терапии и значительные финансовые затраты.

Кардинальное изменение подходов к лечению ХМЛ и еще большее снижение роли трансплантации костного мозга, в частности, связано с разработкой в конце 90-х годов XX века нового класса препаратов для таргетной терапии данного заболевания — ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), первым представителем которых стал иматиниб. Крупное клиническое испытание IRIS показало,

что в сравнении со стандартной терапией α-ИФ в комбинации с цитарабином лечение иматинибом, начатое во время хронической фазы ХМЛ, через 1,5 года сопровождалось статистически значимо большей частотой полного цитогенетического ответа (ПЦО): 14,5 и 76,2 %, соответственно ($p < 0,001$) [3]. Через пять лет терапии иматинибом ПЦО имелась у 87 % пациентов, и у 93 % наблюдалось стабильное течение заболевания без перехода в fazу прогрессирования или бластного криза [4]. Пятилетняя выживаемость среди тех, кто получал иматиниб в качестве начальной терапии, составила 89 %. Благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости иматиниб очень быстро стал препаратом первой линии для лечения ХМЛ, а его появление справедливо считается вехой в терапии ХМЛ и одним из самых значимых событий в современной клинической медицине.

К сожалению, несмотря на большой шаг вперёд в борьбе с ХМЛ, у части пациентов наблюдается резистентность к иматинибу, которая по некоторым оценкам встречается в 25 % случаев [5]. Увеличение дозы иматиниба со стандартных 400 до 800 мг/сут не приводит к повышению частоты ПЦО [6]. Однако недавно разработанные ИТК второго поколения — дазатиниб (Спрайсел®, Bristol Myers-Squibb) и нилотиниб (Тасигна®, Novartis) — позволяют достичь эффекта и у резистентных к иматинибу или не переносящих его больных. Так, результаты I – II фаз клинических испытаний дазатиниба продемонстрировали, что через 8 месяцев лечения у 39 % пациентов с хронической стадией ХМЛ, резистентных или не переносящих терапию иматинибом, отмечается ПЦО. Одногодичная выживаемость без прогрессирования заболевания составляла 92,4 % [7]. Результаты сравнительного исследования дазатиниба и высокодозированного режима назначения иматиниба у пациентов в хронической fazе с резистентностью к стандартным дозировкам иматиниба также показали, что через 15 месяцев в группе дазатиниба наблюдалась статистически значимая большая частота ПЦО: 40 и 16 % соответственно ($p = 0,004$), выживаемость при отсутствии прогрессирования за этот период также была на 86 % выше в группе дазатиниба [8]. При назначении дазатиниба в fazу прогрессирования или бластного криза через восемь месяцев ПЦО наблюдался у 24 и 27 % больных соответственно [9, 10]. По результатам клинических испытаний нилотиниба его назначение позволило через шесть месяцев достичь ПЦО у 31 % пациентов с хронической стадией ХМЛ, резистентных к иматинибу, одногодичная выживаемость при этом равнялась 95 % [11]. Частота ПЦО при назначении нилотиниба в fazу акселерации составляла 16 % через один год лечения, а общая выживаемость — 79 % [12]. Продемонстрированная в исследованиях эффективность дазатиниба и нилотиниба при на-

личии резистентности к иматинибу позволила рассматривать их в качестве препаратов второй линии лечения ХМЛ [13].

Все ИТК — дорогостоящие препараты. В России больные ХМЛ с 2006 г. получают иматиниб через программу семи нозологий. Однако ИТК второго поколения не покрываются средствами этой программы, не входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и в стандарты лечения ХМЛ. В результате при резистентности или непереносимости иматиниба пациенты в большинстве случаев лишены эффективного лечения. Единственная возможность — это целевая закупка данных препаратов для отдельных больных за счет средств субъектов Федерации, что трудно реализовать в регионах (особенно дотационных) и нельзя считать системным и справедливым подходом к лекарственному обеспечению.

Необходимость решения проблемы обеспечения лекарственной терапией больных ХМЛ с непереносимостью иматиниба или резистентных к нему и наличие на фармацевтическом рынке двух альтернативных препаратов ИТК второго поколения обусловило проведение настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение клинико-экономического анализа применения дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии хронической fazы ХМЛ у больных, резистентных к иматинибу.

Задачи исследования:

- провести экспертизу модели Маркова, разработанной IMS Health для клинико-экономического анализа альтернативных стратегий терапии 2-й линии у пациентов с ХМЛ;
- рассчитать в модели прямые медицинские затраты на лечение пациентов, резистентных к иматинибу, с применением дазатиниба и нилотиниба;
- рассчитать в модели число сохранных лет жизни и сохранных лет качественной жизни (QALY) для каждого вида терапии;
- провести анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» применения дазатиниба и нилотиниба в качестве терапии пациентов в хронической fazе ХМЛ.

Гипотеза исследования: терапия дазатинибом является более эффективной и менее затратной по сравнению с нилотинибом у пациентов в хронической fazе ХМЛ, резистентных к иматинибу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была использована модель, разработанная в 2009 г. компанией IMS Health для клинико-экономического анализа альтернативных стратегий терапии второй линии у пациентов с ХМЛ. В настоящей работе эта модель использовалась для сравнения дазатиниба с нилотинибом в хронической fazе ХМЛ. Модель была

подвергнута экспертизе на предмет ее обоснованности с точки зрения использованных материалов об эффективности дазатиниба и нилотиниба и соответствия реальной клинической практике ведения пациентов в хронической фазе ХМЛ в России.

ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

В модели прогнозировались долгосрочные эффективность и расходы, связанные с терапией дазатинибом и нилотинибом, на основании краткосрочных данных о первоначальном лучшем ответе на лечение и прогрессировании заболевания, полученных в клинических испытаниях. Критерии оценки эффективности в модели были традиционными для клинических исследований и практики лечения ХМЛ: полный гематологический ответ (ПГО); частичный цитогенетический ответ (ЧЦО); полный цитогенетический ответ (ПЦО) (табл. 1). Первоначальным лучшим ответом считался самый значимый с клинической точки зрения ответ, наблюдаемый в первом цикле терапии. Так, если у больного наблюдается и ПГО, и ПЦО, в отношении такого больного фиксируется только ПЦО как лучший первоначальный ответ на лечение.

В связи с отсутствием прямых сравнительных исследований и метаанализов ИТК второго поколе-

ния, вероятности достижения лучшего ответа при построении модели брались из открытых рандомизированных исследований II и III фазы нилотиниба и дазатиниба, завершенных к моменту построения модели [11, 16, 17] (табл. 2).

Режим дозирования препаратов в модели соответствовал режиму дозирования в исследованиях, положенных в основу модели, и инструкциям по их применению: дазатиниб — 100 мг один раз в день, нилотиниб — 400 мг 2 раза в день.

Структура модели отображена на рис. 1. После оценки ответа на терапию судьба больного моделировалась с применением методики Маркова. В каждом последующем цикле модели состояние больного может оставаться стабильным (болезнь остается в той же фазе), переходить в более серьезную стадию (фазу акселерации или бластного криза) или больной может умереть.

Единственное различие в марковских циклах между двумя видами терапии (дазатиниб и нилотиниб) заключалось в частоте достижения различных вариантов ответа на терапию. В дальнейшем прогрессирование заболевания зависело только от вида ответа, которого удалось достичь у больного, но не от типа получаемого лечения. Вероятности прогрессирования были рассчитаны по результатам клинических испытаний дазатиниба [16].

Каждому марковскому состоянию (т.е. каждой стадии ХМЛ) в модели соответствовало определенное значение полезности. В качестве источника информации о полезности разработчики использовали исследование [18].

Результат моделирования клинической эффективности представлен в модели в виде числа лет качественной жизни (QALY) и сохраненных лет жизни без учета качества.

Источники информации для каждого из видов данных, использованные в модели, приведены в табл. 3.

Модель позволяет рассчитывать расходы на лечение больных за любой промежуток времени, начиная от одного года до всей продолжительности жизни пациентов (либо до прекращения лечения из-за прогрессирования заболевания или токсичности препарата). Мы в базовом анализе рассчитывали расходы на всю ожидаемую продолжительность жизни больных. Расходы на препараты были рассчитаны на основании цен, по которым они

Таблица 1 | Критерии эффективности лечения ХМЛ*

Определение	Критерии
Полный гематологический ответ (ПГО)	Лейкоциты $<10 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты $<450 \cdot 10^9/\text{л}$; базофилы $<5\%$; отсутствие предшественников гранулоцитов; непальпируемая селезёнка
Цитогенетический ответ:	
полный (ПЦО)	0 % Ph+
частичный (ЧЦО)	1 – 35 % Ph+
малый	36 – 65 % Ph+
минимальный	66 – 95 % Ph+
отсутствие	$>95\% \text{ Ph}^+$
Молекулярный ответ:	
полный (CMR)	Транскрипты не определяются
большой (MMR)	Отношение $bcr-abl/abl \leq 0,10$ по принятой международной шкале

* Согласно рекомендациям European LeukemiaNet [14].

Таблица 2 | Заложенные в модель вероятности достижения ответа на лечение у больных ХМЛ, резистентных к иматинибу и получающих дазатиниб и нилотиниб

Вид терапии	Нет ответа	Полный гематологический ответ	Частичный цитогенетический ответ	Полный цитогенетический ответ	Ссылка
Дазатиниб	0,05988	0,3054	0,1377	0,4970	[16, 17]
Нилотиниб	0,05919	0,3520	0,1495	0,4393	[11]

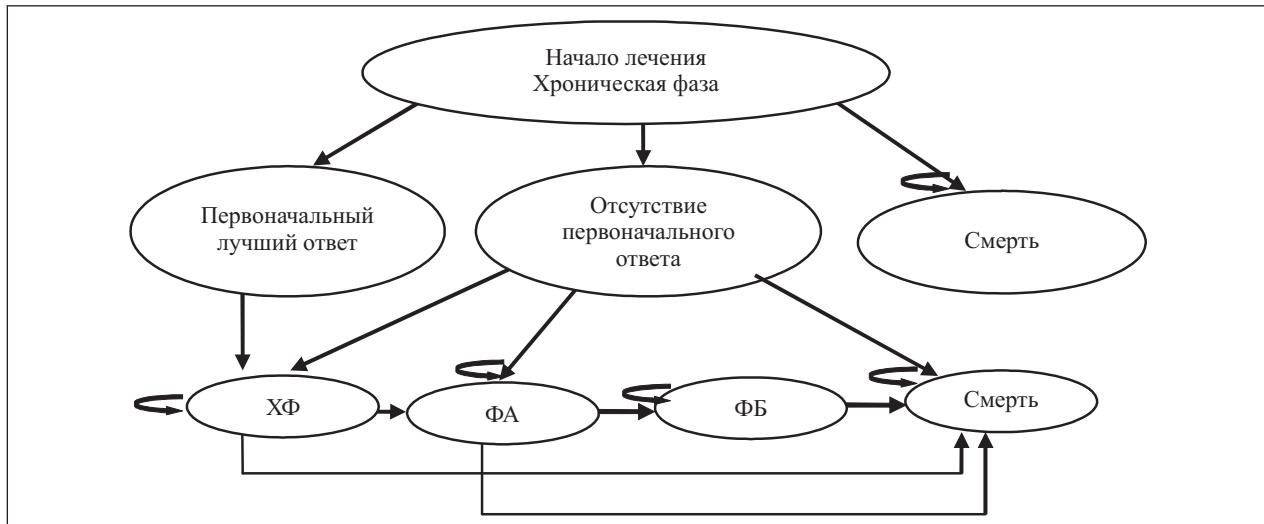


Рис. 1 | Структура модели для больных ХМЛ, начавших лечение в хронической фазе: ХФ — хроническая фаза, ФА — фаза акселерации, ФБ — фаза бластного криза

Таблица 3 | Источники данных для модели

Тип данных	Источник данных
Данные об использовании ресурсов (объемы оказываемой медицинской помощи больным с разными стадиями ХМЛ)	Опрос российских специалистов с 31 августа по 4 сентября 2009 г. Тарифы программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге
Информация о частоте серьезных побочных эффектов (III или IV степени)	Результаты клинических испытаний [16, 17]
Данные о расходах на коррекцию побочных эффектов	Опрос российских специалистов с 31 августа по 4 сентября 2009 г. Тарифы программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге
Показатели качества жизни	Исследование, изучающее способы расчета полезности [20]
Расходы на применение ИТК второго поколения	Данные о закупках препаратов на аукционах за сентябрь 2010 г.

закупались на аукционах в сентябре 2010 г. (предоставлены ИПС «КурсОР»). Цена упаковки дазатиниба (Спрайсал) 50 мг № 60 составляла 213 340,00 руб., нилотиниба (Тасигна) 200 мг № 112 — 244 263,00 руб.

Характеристики пациентов, включенных в модель, соответствовали больным, участвовавшим в многоцентровых клинических испытаниях ИТК при ХМЛ [15–17]. Исследования включали больных из ряда стран, в том числе из России (табл. 4). Анализ проводился в отношении взрослых больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью предшествовавшего лечения иматинибом.

В ходе анализа чувствительности изменялись: возраст больных на момент начала лечения в каждой фазе, цены препаратов и уровни полезности. Цены на препараты и уровни полезности изменились в пределах от ±20 %, возраст — от 0 до 10 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспертиза модели

Нами изучалась структура модели и обоснованность данных, положенных в ее основу. Модель ос-

Таблица 4 | Характеристика больных ХМЛ, участвовавших в клинических испытаниях ИТК в качестве средств второй линии

Показатель	Значение
Медиана возраста больных, лет	56
Доля мужчин в общей выборке, %	50
Количество месяцев, прошедших с момента диагностики ХМЛ	55

нована на традиционно использующихся в исследованиях и в практике критериях эффективности лечения ХМЛ. Оценка гематологического ответа — наиболее ранний простой и доступный способ контроля за лечением и побочными эффектами препаратов, который является диагностическим тестом первой линии. Цель лечения — достижение полного гематологического ответа. Однако «золотым стандартом» мониторинга лечения ХМЛ является цитогенетическое исследование биоптата клеток

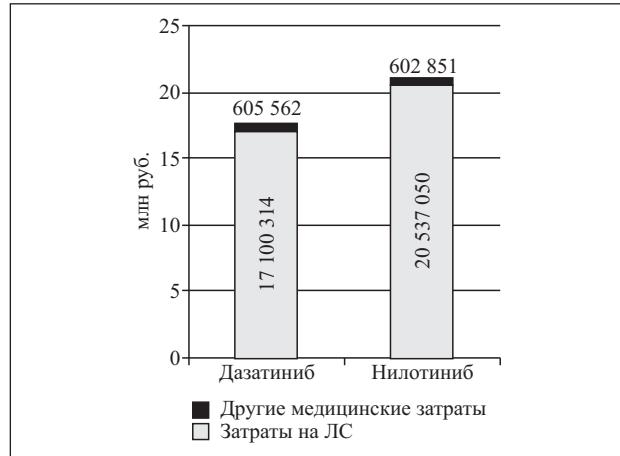


Рис. 2 | Затраты на лечение дасатинибом и нилотинибом одного пациента в течение жизни

костного мозга ввиду его доступности, точности и значительной разницы в выживаемости, наблюдавшейся у пациентов с цитогенетическим ответом и без него [6]. Именно достижение ПЦО в настоящее время является главной целью терапии ХМЛ, что отражено в рекомендациях European LeukemiaNet и National Comprehensive Cancer Network. ПЦО — самый значимый и независимый предиктор длительной выживаемости пациентов [13]. Проведение цитогенетического исследования рекомендуется в начале лечения и далее каждые шесть месяцев, пока не будет достигнут ПЦО. Таким образом, модель построена на адекватном допущении о возможности прогнозирования выживаемости больных ХМЛ на основании лучшего первоначального ответа.

Выделение марковских состояний в модели — хронической фазы, фазы акселерации и бластного криза — соответствует современным представлениям о течении ХМЛ. Также необходимо констатировать, что модель строится на адекватном допущении о том, что единственное различие в марковских циклах между двумя видами терапии (дасатиниб и нилотиниб) заключается в частоте достижения различных вариантов ответа на терапию, а в дальнейшем прогрессирование заболевания зависит только от вида ответа, которого удалось достичь у больного, но не от типа получаемого лечения. Такой подход целесообразен, поскольку долгосрочный эффект от лечения ИТК второго поколения на данный момент неизвестен и любые предположения относительно различий в долгосрочном эффекте породят серьезные сомнения и возможную необъективность.

Основным различием в клинической эффективности альтернативных ИТК, заложенным в модель, является небольшое различие в частоте достижения разных типов ответа на лечение. Эти данные представляют собой косвенное сравнение, так как ни прямых сравнительных исследований дасати-

ниба и нилотиниба, ни метаанализа исследований этих препаратов пока не проводилось. Таким образом, в данном случае имеет место допущение, основанное на доступных в настоящий момент данных.

В качестве источника информации о полезности разработчики использовали зарубежное исследование [20], что может быть не в полной мере применимо к российской популяции. Однако результат моделирования клинической эффективности представлен не только в виде лет качественной жизни (QALY), но и числа сохраненных лет жизни без учета качества, что позволяет использовать модель для российских условий. Следует отметить, что в России нет обязательного требования использовать QALY для оценки результатов применения медицинских технологий (в отличие, например, от Великобритании), и продолжительность жизни зачастую рассматривается экспертами как более важный показатель, чем число лет качественной жизни.

Существует согласованное мнение экспертов, что данные о клинической эффективности могут быть экстраполированы с одной популяции больных на другую (если нет оснований предположить иное, например, из-за этнических различий). Однако объемы медицинской помощи и стоимость медицинских услуг и лекарств должны соответствовать практике той страны, для которой проводится клинико-экономический анализ. В данном случае разработчик модели использовал отечественные данные об объемах помощи больным (опрос экспертов крупного субъекта Федерации — г. Санкт-Петербург), что позволяет использовать модель для проведения клинико-экономического анализа в условиях российского здравоохранения.

Таким образом, разработанная IMS Health модель позволяет адекватно описать течение болезни и провести необходимые расчеты для анализа «затраты — эффективность» и «затраты-полезность».

Клинико-экономический анализ

Стоимость терапии ХМЛ, полученной одним пациентом на протяжении всей жизни, составляет для дасатиниба и нилотиниба 17 705 876 и 21 139 901 руб. соответственно. В первом случае затраты на препарат равнялись 17 100 314 руб., а затраты, связанные с оказанием медицинской помощи и побочными эффектами, — 605 562 руб. Во втором случае эти показатели составили 20 537 050 и 602 851 руб. соответственно (рис. 2).

Применение дасатиниба по сравнению с нилотинибом сопровождалось несколько большим увеличением числа сохраненных лет жизни и QALY: 7,02; 5,75 и 6,93; 5,65 соответственно (табл. 5). Таким образом, дасатиниб является более предпочтительной альтернативой: его применение по сравнению с нилотинибом позволяет экономить

Таблица 5 | Результаты клинико-экономического анализа: применение дазатиниба и нилотиниба у одного больного на протяжении жизни

Показатель	Дазатинib	Нилотинib	Разница
Общие затраты, руб.	17 705 876	21 139 901	-3 434 025
Число сохраненных лет жизни	7,02	6,93	0,10
Число сохраненных лет качественной жизни (QALY)	5,75	5,65	0,10

Таблица 6 | Результаты клинико-экономического анализа при разной длительности моделируемого периода: применение дазатиниба и нилотиниба у одного больного

Показатель	Дазатинib	Нилотинib	Разница
1 год			
Число сохраненных лет жизни	0,90	0,90	0,00
Число сохраненных лет качественной жизни (QALY)	0,74	0,74	0,00
Затраты на препарат, руб.	2 301 070	2 814 169	-513 099
Другие медицинские затраты, руб.	78 287	78 824	-537
Общие затраты, руб.	2 379 357	2 892 993	-513 636
10 лет			
Число сохраненных лет жизни	5,43	5,37	0,06
Число сохраненных лет качественной жизни (QALY)	4,42	4,36	0,06
Затраты на препарат, руб.	13 111 921	15 777 175	-2 665 254
Другие медицинские затраты, руб.	472 087	472 060	27
Общие затраты, руб.	13 584 008	16 249 235	-2 665 227

3 434 025 руб., при этом ожидаемая продолжительность жизни увеличивается на 0,1 года (соответствует 37 дням, или чуть более 1 месяца).

Результаты моделирования за различные периоды наблюдения показали, что различия в затратах в пользу дазатиниба проявляются уже через год от начала терапии и возрастают по мере увеличения периода наблюдения (табл. 6). Различий в эффективности в течение первого года нет, но к десятому году проявляется небольшое преимущество дазатиниба.

Односторонний анализ чувствительности результатов, полученных при использовании дазатиниба, продемонстрировал их низкую чувствительность к колебаниям стоимости препарата в пределах от 0 до 20 %.

Следует отметить, что выявленные в модели небольшие различия клинической эффективности между препаратами в настоящее время основаны на допущении, так как отсутствуют прямые сравнительные исследования дазатиниба и нилотиниба. Целесообразно накопление и обобщение данных об эффективности ИТК второго поколения в практике для формирования более точного заключения о клинико-экономических аспектах их применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дазатиниба по сравнению с нилотинибом является более экономически целесообразным методом второй линии терапии ХМЛ у резистентных к иматинибу или не переносящих иматиниб больных; при этом ключевым фактором, определяющим различия между ИТК второго поколения с точки зрения клинико-экономического анализа, является цена препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2006;56(2):106–130.
- Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica 2006;91(4):513–521.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348:994–1004.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006;355:2408–2417.
- De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained

- responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;Jul 10;26(20):3358–3363.
6. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009;19(113):4497–4504.
 7. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303–2309.
 8. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109(12):5143–5150.
 9. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109(10):4143–4150.
 10. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109(8):3207–3213.
 11. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(10):3540–3546.
 12. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111(4):1834–1839.
 13. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;Dec 10;27(35):6041–6051.
 14. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809–1820.
 15. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, et al. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342–350.
 16. Shah N, Kim DW, Kantarjian H, et al. Dasatinib dose-optimization in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML — CP): Two-year data from CA180–034 show equivalent long-term efficacy and improved safety with 100 mg once daily dose. Abstract and Poster. Extracts from Bristol Myers-Squibb Final Clinical Study Report for Study CA180034. ASH 3225.14-7–2008. Ref Type: Abstract.
 17. BMS data on file. 034 24 months best response rates — all patients. 2009. Ref Type: Data File.
 18. <http://www.oxfordoutcomes.com/>

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины факультета управления здравоохранением Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, д-р мед. наук

Крысанов Иван Сергеевич

зав. лабораторией клинико-экономического анализа НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, канд. фарм. наук

Горянин Сергей Вадимович

младший научный сотрудник лаборатории методов доказательной медицины и валидации клинических исследований НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова

Коваль Дмитрий Александрович

младший научный сотрудник лаборатории клинико-экономического анализа НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова

Адрес для переписки:

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

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Clinical and economical analysis of dasatinib and nilotinib for second-line therapy in imatinib-resistant chronic mieloid leukemia patients

V. V. Omelyanovski, M. V. Avxentyeva, I. S. Krysanov, S. V. Goryaynov, D. A. Koval

Objective of the study: to perform clinical and economical analysis of dasatinib and nilotinib for second-line therapy in chronic phase imatinib-resistant/intolerant chronic myeloid leukemia patients.

Methods. The cost-effectiveness and cost-utility analyses have been carried out in the Markov model. The model was developed by IMS Health company for the comparative assessment of second-line CML treatment strategies. The model was populated with efficacy data from clinical trials and resource utilisation by Russian experts' opinion. The model's feasibility for Russian health care was evaluated in this study.

Results. The model was considered to be feasible for comparative clinical and economical analysis of dasatinib vs nilotinib in the Russian healthcare environment. The costs of CML therapy during the life-time period were lower for dasatinib than for nilotinib being RUB 17.7 bln and RUB 21.1 bln, respectively. The number of life-years and quality-adjusted life-years (QALYs) saved was a bit higher for dasatinib compared to nilotinib: 7.02; 5.75 and 6.93; 5.65, respectively.

Conclusion: Dasatinib is the dominating alternative to nilotinib for treating imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase patients with CML. Dasatinib treatment saves RUB 1.97 m and provides additional 1.27 life-years and 1.28 years QALYs per patient during the life-time period.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, dasatinib, nilotinib, resistance to imatinib.

Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы?

С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва,
Россия

Значительное количество лекарственных средств, используемых в педиатрической практике, официально либо не разрешены к применению у детей (*unlicensed*), либо используются не в соответствии с указаниями инструкции по применению препарата (*off label*). Нерегламентированные назначения часто составляют около 50 % при лечении ребенка в стационаре, и более 10 % — при проведении фармакотерапии в амбулаторных условиях. От одной трети до половины возникающих в педиатрии неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства обусловлены *unlicensed* или *off label* назначениями. Таким образом, нерегламентированная фармакотерапия сопровождается повышенным риском возникновения осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственная терапия, педиатрия, *off label* назначения, неблагоприятные побочные реакции.

Применение лекарственных средств (ЛС) у детей в силу целого ряда причин имеет определенные особенности. Так, например, известно, что количество клеточных рецепторов варьируется в широких пределах в течение жизни и даже в течение суток, имеет обратную связь с концентрацией агонистов, в связи с чем могут быть неодинаковые ответы на фармакологическое воздействие у взрослых и детей раннего возраста.

У новорожденных, особенно у недоношенных детей, отмечают низкую чувствительность рецепторного аппарата к антидиуретическому гормону (что служит причиной недостаточного концентрирования мочи), а также сниженное количество рецепторов к ренину и альдостерону, что сочетается с высоким уровнем этих гормонов в плазме крови.

Особенности применения ЛС у детей зачастую обусловливаются изменениями фармакокинетики, связанными с особенностями всасывания из ЖКТ, количественными и качественными изменениями состава белковых фракций плазмы крови, функциональной незрелостью экскреторной функции и многими другими факторами [1].

В связи со сказанным нельзя отрицать крайнюю важность полноценного изучения свойств ЛС в детской популяции. Однако несмотря на всеобщее понимание данного факта три четверти используемых при лечении детей лекарственных препаратов в США не были изучены в клинических исследованиях и, соответственно, не имеют одобрения на применение в педиатрической практике [2, 3].

Таким образом, при проведении фармакотерапии у детей по-прежнему нерешенной остается пробле-

ма использования так называемых «нелицензированных» препаратов (понятие «*unlicensed drug*» включает в себя химические вещества, применяемые в качестве лекарств, модификации разрешенных к использованию препаратов, импортные ЛС, разрешенные к применению в других странах) и назначения ЛС не в соответствии с инструкцией по их применению (*off label*).

Off label назначения классифицируются следующим образом:

- использование противопоказанного препарата;
- назначение ЛС по новым, не зарегистрированным показаниям;
- применение в дозах, отличных от указанных в инструкции к препарату;
- использование у детей в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению;
- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- выбор неоговоренного в инструкции пути введения.

Назначение указанных препаратов всегда создает для клинициста-педиатра этическую проблему: на одной чаше весов — желание достичь положительного клинического эффекта, на другой — отсутствие опыта применения препарата и отсутствие официального разрешения регуляторных органов на применение медикамента в педиатрии.

Назначение *unlicensed* или *off label* препаратов остается общемировой медицинской проблемой, о чем свидетельствуют данные многочисленных исследований.

В проспективном исследовании, проведенном в отделении интенсивной терапии детского госпиталя в Ливерпуле в течение четырех месяцев, было установлено, что из 166 пациентов в возрасте от 1 до 15 лет, находившихся на лечении в период наблюдения, 70 % пациентов получили как минимум одно *off label* назначение [4].

В другое исследование [5], длившееся 13 недель, было включено 609 пациентов, средний возраст которых составил 2 года. Всего в указанной популяции проведено 2013 курсов лекарственной терапии, из которых 506 назначений (25 %) можно отнести к *unlicensed* или *off label*. При этом 36 % пациентов получили хотя бы один курс официально не регламентированной терапии. Установлено, что из 10 наиболее часто назначаемых в педиатрической практике ЛС четыре используются с нарушением инструкции по их применению: парацетамол, диклофенак натрия, морфин и сальбутамол.

В работе Conroy S и соавт. [6] изучалось, как часто происходят *unlicensed* и *off label* назначения в неонатологической практике. Авторами данного исследования показано, что 90 % пациентов, включенных в исследование, получили как минимум одно нерегламентированное назначение. Девять из 10 наиболее часто назначаемых медикаментов у данной категории пациентов можно отнести к категориям *unlicensed* и *off label*: гентамицин, бензилпенициллин, фолиевая кислота, даливит, альбумин, витамин K, кофеин, флуоксациллин и морфин. Таким образом, *unlicensed* и *off label* назначения в данной возрастной категории случаются значительно чаще, чем у более старших детей.

Данные, сходные с описанными, были получены в мультицентровом европейском исследовании [7]. Наиболее часто с нарушением инструкции по применению назначались анальгетики и бронходилататоры.

В проспективное исследование, проведенное в 1998 г. в Нидерландах, был включен 8271 пациент в возрасте от 0 до 16 лет. Учитывались обращения к врачам общей практики. Всего за исследуемый период в популяции было сделано 17453 назначения ЛС, из которых 2667 (15,3 %) были отнесены к категории *unlicensed*, а 2381 (13,6 %) — к *off label*. Риск получить нерегламентированное назначение у пациентов, в лечении которых был использован хотя бы один лекарственный препарат, составил 45,5 %, при этом указанный показатель был на 18 % выше у девочек, чем у мальчиков. По сравнению с возрастной группой 6–12 лет, риск *unlicensed* и *off label* назначений в возрасте от 6 до 24 месяцев был выше в 2,6 раза, а в возрасте 2–6 лет — в 1,7 раза [8].

Поскольку заболеваемость респираторной патологией остается высокой, одно из проведенных проспективных исследований было посвящено

оценке рациональности использования препаролов для лечения заболеваний дыхательной системы у амбулаторных пациентов детского возраста, обратившихся за консультацией к врачам общей практики в Нидерландах в 1998 г. [9]. Когорта больных составила 2505 детей, которым было назначено 5253 курса фармакотерапии для лечения указанных заболеваний. Нерегламентированные назначения использовавшихся препаратов составили 37,1 %, из которых 16,8 % были *unlicensed*, а 20,3 % — *off label*. Больше всего вопреки указаниям инструкции по применению назначались антиастматические ЛС (39 %) и препараты для лечения кашля и простудных заболеваний (30 %). *Unlicensed* назначения чаще отмечались при использовании средств для лечения ринита (24 %) и антигистаминных препаратов (26,4 %). Наиболее часто нерационально назначались следующие ЛС: сальбутамол (не соблюдались указания по возрасту и дозе), дентропин (не лицензирован для использования), флутиказон (несоблюдение рекомендованного дозового режима), тербуталин (изменялись рекомендованные дозы) и натрия кромогликат (назальный спрей: инструкция не содержит информации об использовании в детском возрасте).

Зачастую проблема нерегламентированных назначений связана не с невнимательностью или профессиональной некомпетентностью врачебного персонала. Riordan F изучил 69 локальных клинических рекомендаций, предназначенных для использования в педиатрической практике [10]. Из 86 упомянутых в них ЛС только 47 (55 %) были лицензированы для назначения детям, в то время как 14 препаратов были разрешены к применению у детей только с определенного возраста или веса, а 24 (28 %) вообще не были разрешены к использованию в педиатрической практике.

Похвально желание педиатров совершенствовать проводимую фармакотерапию и использовать в своей практике новые лекарственные препараты. Wilton L и соавт. отследили, как часто использовались 63 новых лекарственных препарата в педиатрической практике [11]. Срок наблюдения составил 10 лет, наблюдением было охвачено 9081 ребенок в возрасте от 2 до 11 лет и 15256 подростков (12–17 лет), что составило 1,3 и 2,2 % общей популяции детей и подростков в Великобритании соответственно. Показано, что 44 из 63 только что появившихся на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов было назначено пациентам в возрасте 2–11 лет, при том, что лишь шесть лекарств были разрешены к применению у детей с определенного возраста. Таким образом, около 2000 детей получили курс фармакотерапии хотя бы одним из 38 новых препаратов, не разрешенных к применению в педиатрической практике. Аналогичная ситуация отмечена при анализе проведенной фармакотера-

пии у подростков: использовано 58 из 63 новых препаратов, и только 8 из них разрешены к использованию в данном возрасте. Важно, что только малая часть (10 %) появляющихся на рынке новых лекарственных препаратов сразу имеют разрешение к использованию у детей, вследствие чего 22 % маленьких пациентов получают лечение новым ЛС, срок нахождения которого на фармацевтическом рынке не превышает 5 лет.

Говоря о проблеме *unlicensed* и *off label* назначений, хочется отметить, что важен не сам факт отступления врача от существующих официальных рекомендаций. В конце концов трудно заподозрить доктора в том, что его действие направлено во вред пациенту. Более того, в ряде ситуаций, например в онкологии или токсикологии, нерегламентированное использование препаратов (цитостатиков, антидотов, средств паллиативной помощи) может быть оправдано, поскольку целью таких назначений является сохранение жизни пациента или облегчение его страданий [12].

Не может не волновать тот факт, что использование не разрешенного к применению ЛС (*unlicensed*) или с нарушением инструкции по его применению (*off label*) может сопровождаться развитием непредсказуемого эффекта вследствие особенностей его фармакодинамических и фармакокинетических свойств в детском возрасте, а также возникновением неблагоприятных побочных реакций (НПР).

Проблема НПР важна не только с точки зрения влияния на течение основного заболевания и исход лечения, хотя известно, что более 70 % возникающих осложнений лекарственной терапии требуют дополнительной медикаментозной коррекции, а летальные осложнения возникают у 0,32 % госпитализированных пациентов [13]. Лечение НПР требует еще и огромных экономических затрат. Так, в США стоимость лечения всех НПР в год составляет 76 – 177 млн долл., при этом, для сравнения, расходы на лечение сахарного диабета составляют 45,2 млн долл., а кардиоваскулярных заболеваний — 117 – 154 млн долл. [14, 15].

Для изучения, насколько часто встречается НПР в детской популяции, Temple ME и соавт. было проведено исследование, целью которого явилась оценка частоты, тяжести и предотвратимости НПР у пациентов педиатрического стационара [16]. Продолжительность наблюдения составила 6 лет. В течение указанного периода было зарегистрировано 565 случаев НПР. Частота их возникновения составила 0,85 на 100 госпитализаций. Средний возраст пациентов был равен 9,6 лет. У 87,4 % пациентов аллергологический анамнез отягощен не был, в то время как у 2,8 % пациентов имелись указания на аллергическую реакцию на подозреваемый препарат в прошлом. Наиболее часто

НПР вызывали антибиотики (26,4 %), антисекретанты (11,9 %) и опиоиды (11,5 %). Обращает на себя внимание тот факт, что 20,7 % НПР были предотвратимыми.

Gill AM с соавт. проведено проспективное исследование, в котором регистрировались все возникающие НПР у пациентов, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии [17]. Срок наблюдения составил 28 месяцев, в исследование было включено 909 пациентов в возрасте от 4 дней до 16 лет. У 10 пациентов было отмечено развитие НПР до поступления в стационар. У оставшихся 899 пациентов было выявлено 76 НПР на 35 различных ЛС. Частота развития НПР в исследуемой популяции составила 7 %. Наибольшая частота развития осложнений лекарственной терапии наблюдалась в возрастной группе 1 – 2 года. При этом 25 ЛС, ставших причиной развития НПР, назначались с нарушением инструкции по их применению, одно лекарство вообще не было разрешено к применению в педиатрической практике.

Чтобы определить, насколько часто возникает НПР вследствие применения *unlicensed* или *off label* ЛС, Turner S и соавт. провели 13-недельное проспективное исследование в пяти различных отделениях педиатрического профиля (общем, хирургическом, общесоматическом, неонатологическом, отделениях кардиологической интенсивной терапии) [18]. Всего в исследовании участвовало 936 пациентов, которые поступали в указанные отделения 1046 раз. За все поступления пациенты получили 4455 курсов лекарственной терапии. В 507 случаях госпитализаций (48 %) пациенты получали одно или более *unlicensed* или *off label* назначение. НПР отмечены в 11 % случаев общего числа госпитализаций, причем возникновение НПР составило 3,9 % общего числа назначений в случае полного соблюдения требований инструкции, и 6 % — в случае нерегламентированных назначений.

Исследование с похожим дизайном было проведено в 2002 г. Hogen B и соавт. [19]. Им было охвачено 1419 пациентов, из которых большинство составляли грудные младенцы и дети большего возраста. Возрастные группы в исследовании определяли в соответствии с рекомендациями ЕМЕА [20]. Мальчиков в исследуемой популяции было достоверно больше. Среднее число назначенных препаратов каждому пациенту составило $3,04 \pm 1,49$. Во всех возрастных группах проводимая фармакотерапия была статистически достоверно интенсивней у мальчиков. Кроме того, среднее количество используемых ЛС было статистически достоверно выше в возрастной группе 28 дней — 23 месяца. В соответствии с АТС классификацией, наиболее часто назначались препараты из групп «Дыхательная система» (29,7 % назначений), «Пи-

щеварительный тракт и обмен веществ (23,6 %), «Противомикробные препараты для системного применения» (15,6 %), «Нервная система» (13,8 %) и «Дermатология» (5,4 %).

У 42 % пациентов было сделано хотя бы одно *off label* назначение. Различий в нерациональных назначениях мальчикам и девочкам выявлено не было. Из всего числа назначенных ЛС 18,9 % было использовано *off label*, при этом 11,5 % из них — по незарегистрированным показаниям, 4,7 % — в некорректной дозе, в 1,1 % — не учтен разрешенный возраст, в 0,6 % — применялись неблагоприятные лекарственные комбинации, в 0,6 % — назначение произведено при наличии противопоказаний, в 0,4 % — использован неоговоренный в инструкции путь введения.

В исследуемой популяции зарегистрировано 20 случаев НПР: 10 в возрасте 2 – 11 лет и 10 — в возрасте от 28 дней до 23 месяцев. Причиной их развития явились 15 ЛС: антибиотики (4 НПР связаны с приемом амоксициллина/клавуланата, 1 — амоксициллина, 2 — цефаксима и цефпodoxима, 1 — кларитромицина), вакцины (3 НПР развились вследствие применения пятикомпонентной вакцины, 1 — вакцины от гриппа, 1 — оральной бактериальной вакцины), фенобарбитал, рацекадотрил, бетаметазон, хлоропирамин, домперидон, фенспирид. Клиническими проявлениями НПР в 8 случаях были желудочно-кишечные расстройства, в 6 — кожные проявления, 3 — неврологические нарушения, 2 — лихорадка, в 1 — ринит. Ни одна из развивающихся НПР не была расценена как серьезная. Частота развития НПР была в 1,4 раза (статистически достоверно) выше в популяции детей, получивших хотя бы один *off label* препарат. Частота встречаемости НПР не зависела от пола, возраста или общего числа назначений одному пациенту. Однако риск развития НПР существенно повышался при использовании *off label* препаратов из группы «Противомикробные средства для системного применения» (3,06; 95 % доверительный интервал 2,32; 8,11) и «Гормоны для системного применения» (4,20; 95 % доверительный интервал 1,08; 16,40), и статистически значимо снижался при назначении ЛС из группы «Дыхательная система» (0,20; 95 % доверительный интервал 0,07; 0,60). Назначение ЛС по незарегистрированным показаниям также ассоциируется с повышенным риском развития НПР, особенно в возрастной группе 28 дней — 23 месяца (3,94; 95 % доверительный интервал 1,12; 13,84).

Число развития случаев НПР (1,41 % от размера исследуемой популяции) в данном исследовании было сходно с показателями, полученными в других исследованиях как среди детей [21, 22], так и среди взрослых [23], в которых НПР также наиболее часто проявлялись в виде желудочно-кишеч-

ных расстройств и кожной сыпи и не были расценены как серьезные.

Возможность возникновения ситуаций *off label* назначений в российском здравоохранении обусловлена отсутствием единой нормативно-правовой базы применения ЛС в строгом соответствии с требованиями инструкции по их применению. В ст. 43 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан говорится о том, что в клинической практике могут использоваться только те ЛС, которые разрешены к применению в установленном законом порядке, т.е. прошедшие процедуру государственной регистрации и только по зарегистрированным показаниям. Та же ст. 43 закрепляет, что не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке методы диагностики, лечения и ЛС могут использоваться для лечения лиц, не достигших возраста, установленного частью второй ст. 24 Основ (больные наркоманией в возрасте младше 16 лет, иные несовершеннолетние в возрасте младше 15 лет), только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей.

Таким образом, у детей применение ЛС по *off label* показаниям допускается только в случае, если данное показание находится на регистрации в Минздравсоцразвития, а состояние, при котором данное ЛС будет применяться по незарегистрированному показанию, представляет непосредственную угрозу жизни ребенка; на проведение этого вмешательства требуется письменное согласие законных представителей ребенка.

Следует отметить, что применение лекарственного препарата по незарегистрированным показаниям регламентируется также Положением о порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям (утв. приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 августа 2005 г. № 494). Согласно п. 5 Положения «не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке лекарственные средства могут использоваться в интересах излечения пациента только после получения его добровольного письменного согласия, а для лечения лиц, не достигших возраста, установленного частью второй ст. 24 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей» [24].

Однако практика использования ЛС в российских клиниках далека от норм, прописанных в законодательстве.

Так, в результате анализа фармакотерапии 469 пациентов в возрасте от 1 дня до 17 лет (медиана — 8,9 лет) было установлено, что доля *unlicensed* на-

значений ЛС составила в среднем 34 %, *off label* — 54 %. [25]. В структуре *unlicensed* назначений лидировало использование ЛС, приготовленных в местной аптеке (73 %), и не разрешенных к применению у детей лекарственных форм (14 %). Среди *off label* назначений преобладало использование ЛС по не зарегистрированным показаниям (54 %), с нарушением режима применения (33 %) и без учета возрастных ограничений (12 %). Наиболее часто назначения из категорий *unlicensed* и *off label* встречались у новорожденных младенцев.

Из всего сказанного следует очевидный вывод: в повседневной врачебной практике не должно быть экспериментов. Изучение новых дозовых режимов, длительности курсов лечения, путей введения — это удел клинических исследований. Рутинное медикаментозное лечение должно проводиться в строгом соответствии с требованиями типовых клинико-фармакологических статей. Только таким образом мы сможем повысить эффективность и безопасность проводимой нашим пациентам фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Sutcliffe AG. Br Med J 1999;319:70–71.
3. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fano V. Fundam Clin Pharmacol 2003;17: 125–131.
4. Turner S, Gill A, Nunn T, et al. Lancet 1996;347:549–550.
5. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Br Med J 1998;316: 343–345.
6. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Arch Dis Child Fetal Neonat Ed 1999;80:F142–F145.
7. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Br Med J 2000;320:79–82.
8. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom CJM, et al. Br Med J 2002;324: 1313–1314.

9. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom CJM, et al. Eur Respir J 2004;23: 310–313.
10. Riordan FA. IBr Med J 2000;320:1210.
11. Wilton LV, Pearce G, Mann RD. Pharmacoepidemiol Drug Safety 1999; 8:S37–S45.
12. Lifshitz M, Gavrilov V, Gorodischer R. Eur J Clin Pharmacol 2001;56: 839–841.
13. Seeger JD, Kong SX, Schumock GT. Pharmacotherapy 1998;18(6): 1284–1289.
14. Bootman L, Johnson JA. Arch Int Med 1995;155:1949–1956.
15. Lesar TS, Briceland L, Stein D. JAMA 1997;277:312–317.
16. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, et al. Drug Safety 2004;27(11): 819–829.
17. Gill AM, Leach HJ, Hughes J, et al. Acta Paediatr 1995;84:438–441.
18. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Acta Paediatr 1995;84: 438–441. (???? см. ссылку [17])
19. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Br J Clin Pharmacol 2002;54:665–670.
20. EMEA. Note of Guidance of Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. London: European Medicine Evaluation Agency;2000.
21. Menniti-Ippolito G, Raschetti R, Da Cas R, et al. Ital Paediatr Pharmacovigil Multicent Group Lancet 2000;355:1613–1614.
22. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 52:77–83.
23. Montastruc P, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, et al. Clin Drug Invest 1995;10:117–122.
24. <http://rniyazov.org/2010/03/22/primenenie-lekarstvennyx-sredstv-po-nezaregistrirovannym-pokazanprim/>
25. Рачина С. А., Белохвостова А. С., Жаркова Л. П., Коновалова Л. В. Педиатр. фармакол. 2010;7(4):56–60.

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович

кафедра клинической фармакологии РГМУ им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

Белоусов Юрий Борисович

зав. кафедрой клинической фармакологии РГМУ им. Н. И. Пирогова, член-корр. РАМН, профессор

Адрес для переписки:

105066, Москва, ул. Новая Басманная, д. 26, корп. 4, ГКБ № 6
Телефон: +7 (499) 261-2590; (499) 261-6510
E-mail: belouspharma@mtu-net.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Expert Evaluation

Drug use in paediatrics: are there any problems?

S. K. Zyryanov, Yu. B. Belousov

Many drugs used to treat children are either not licensed for use in paediatric (*unlicensed*) or prescribed outside the terms of the product license (*off label*). In hospital setting near one half of children receive an *unlicensed* or an *off label* prescription. In paediatric outpatients more than 10 % of prescriptions are either *off label* or *unlicensed*. One third to one half of adverse drug reactions occurring in paediatrics involved *off label* drug use. Therefore, the use of *unlicensed* or *off label* drugs is associated with a greater risk of complications.

KEYWORDS: drug therapy, paediatrics, *off label* prescriptions, adverse drug reaction.

Профилактика инфекционных болезней — вакцинация здоровых детей и детей с отклонениями в состоянии здоровья

В. К. Таточенко, А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

В Национальный календарь вакцинации РФ включены прививки от 10 инфекций. В большинство же календарей стран Европейского союза, США, Канады, Австралии и других государств входят иммунопрофилактические мероприятия против 15 – 17 болезней. Определенные положительные результаты в борьбе с инфекциями в РФ по сравнению с довакцинальным периодом, конечно, достигнуты. Однако ресурсы вакцинопрофилактики в нашей стране используются далеко не полностью, чему способствуют отсутствие в Национальном календаре ревакцинации против коклюша у детей дошкольного возраста, постоянные попытки перенести первую вакцинацию против гепатита В, «разжигание» мифов о вреде вакцинации и невозможности вакцинации детей с теми или иными заболеваниями, а также стойкое заблуждение, что новые вакцины в календаре не нужны: там их и так достаточно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцинация, дети, инфекции, иммунопрофилактика.

В настоящее время в Национальный календарь вакцинации РФ входят прививки от 10 болезней — туберкулеза, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, краснухи, паротита и гриппа. В то же время Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации (GAVI) ставит своей целью обеспечить защиту всех детей планеты от 14 инфекций: туберкулеза, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, краснухи, а также (вместо гриппа и паротита) — **гемофильной инфекции типа b, менингококковой, пневмококковой и ротавирусной инфекций, японского энцефалита и желтой лихорадки** (в отдельных регионах). В большинство же календарей стран Европейского союза, США, Канады, Австралии и других государств входят 15 – 17 позиций: вакцинация против туберкулеза, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, краснухи, **гемофильной инфекции типа b, менингококковой, пневмококковой, папилломавирусной, ветряночной и ротавирусной инфекций, гепатита A, гриппа, опоясывающего герпеса или клещевого энцефалита и др.**

Безусловно, в РФ достигнуты огромные результаты в борьбе с инфекционными болезнями по сравнению с довакцинальным периодом. Так, заболеваемость корью снизилась в 500 раз, эпидемическим паротитом — в 150, дифтерией — в 200, коклюшем — в 40, столбняком — в 50 раз. С 1997 г. не было ни одного случая полиомиелита, вызванного диким вирусом. В 2008 г. в стране зарегистрировано всего 27 случаев кори (в том числе 17 — за-

возные), что соответствует критерию ВОЗ по элиминации кори — менее 1 случая на 1 млн населения.

Однако сегодня наряду с весомыми достижениями РФ в борьбе с инфекционными болезнями, высоким уровнем охвата профилактическими прививками детского населения наблюдается и заметное отставание, выражющееся, в частности, в недоиспользовании методов специфической иммунопрофилактики (отсутствие в Национальном календаре вакцинации против пневмококковой, папилломавирусной, гемофильной типа b, ветряночной, менингококковой инфекций и гепатита А). Есть и другие проблемы — отсутствие в Национальном календаре ревакцинации против коклюша у детей дошкольного возраста, а также постоянные попытки перенести первую вакцинацию против гепатита В с первых дней жизни на возраст 3 месяцев. Не до конца развенчаны мифы о вреде вакцинации вообще и о невозможности вакцинации детей с теми или иными заболеваниями, в частности. Очень стойко заблуждение в том, что новые вакцины в календаре не нужны, поскольку их там и так достаточно.

Все эти тезисы хотелось бы подробно прокомментировать.

1. О необходимости сохранения вакцинации против гепатита В всех новорожденных

В настоящее время, согласно Приказу Минздрава России от 27.06.2001 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре прививок по эпидемическим показаниям», новорожденным

детям в родильных домах делаются две прививки — от гепатита В и туберкулеза. Для того, чтобы решить вопрос о переносе одной из них на другие сроки, необходимо взвесить на основании проведенных исследований или анализа больших выборок следующее:

А. Факты, достоверно свидетельствующие о том, что их совместное применение ухудшает состояние здоровья новорожденного.

Б. Факты, достоверно свидетельствующие о том, что их применение именно в эти сроки небезопасно.

В. Последствия, которые могут наступить, если эта прививка не будет сделана конкретно в указанный срок (сколько новорожденных заболевают до момента достижения того возраста, на который переносится вакцинация).

A. Мы не располагаем убедительными данными о том, что совместное применение вакцин против гепатита В и туберкулеза плохо переносится новорожденными детьми.

- Вакцинация против гепатита В и туберкулеза проводится новорожденным во всех европейских странах (кроме Великобритании и Франции, где прививку против туберкулеза перенесли на второе полугодие жизни).

- Вакцина против гепатита В вводится новорожденным уже более 25 лет, общее число использованных доз намного превысило 100 млн прививок В РФ также накоплен большой опыт такой вакцинации. Ни в отечественной, ни в мировой литературе не описано серьезных побочных реакций на вакцину у новорожденных (ВОЗ, 2001). Вакцина вводится даже недоношенным детям (при глубокой недоношенности ее рекомендуется вводить вместе со специфическим иммуноглобулином). Противопоказанием к введению вакцины, помимо общих для всех вакцин проявлений (острые состояния), является лишь аллергия на пекарские дрожжи, не наблюдалась у новорожденных.

Мнения о связи вакцинации против гепатита В с развитием кровоточивости не подтвердились (геморрагическая болезнь развилаась у детей, не получивших витамин К при рождении, а не в связи с вакцинацией против гепатита В).

Утверждения о том, что вакцина вызывает затяжную желтуху, также не имеют под собой оснований, они были опровергнуты соответствующими исследованиями.

Озабоченность в связи с наличием мертолилята в вакцине осталась в прошлом, у новорожденных теперь используют вакцины без мертолилята.

- Мнение о том, что совместная прививка против гепатита В и туберкулеза увеличивает число осложнений на вакцину БЦЖ высказывается давно, но оно было опровергнуто как в России (Фролова Г. С., 1999), так и за рубежом. Анализ сообщений, поступивших в Центр осложнений БЦЖ Минздравсоцразвития РФ при НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, показывает, что после введения вакцинации новорожденных против гепатита В в 2002 г. число осложнений на БЦЖ практически не увеличилось (табл. 1).

Не было отмечено и роста числа осложнений в 56 регионах, где велся полный учет осложнений при введении БЦЖ и о них сообщалось Центру: в 2002 – 2003 гг. число случаев появления осложнений на 100 тыс. первично привитых детей составило 28,1 (Вундцеттель Н. Н., 2006), тогда как в 1995 г. — 30,9 (Закирова Н. Р., 1998).

B. Мы располагаем сегодня фактами, достоверно свидетельствующими о том, что применение БЦЖ-вакцины именно новорожденным небезопасно, тогда как для гепатита В этой закономерности не выявлено.

- БЦЖ-остеиты

Согласно статистике заболеваемости, костно-суставные поражения туберкулезной этиологии составляют 3 – 4 % общего числа случаев туберку-

Таблица 1 | Частота и структура осложнений после вакцинации против туберкулеза*

Вид осложнения	2000	2001	2002	2003	2004	2005**	2006***	Всего
Язва	17	8	6	5	5	11	4	56 (2,7 %)
Инфильтрат	3	5	2	4	1	17	20	52 (2,5 %)
Холодный абсцесс	130	127	151	194	162	75	80	919 (44,1 %)
Лимфаденит	140	119	89	86	73	143	182	832 (40,0 %)
Келоидный рубец	8	3	2	2	—	—	9	24 (1,1 %)
Остеит	13	15	28	35	26	19	59	195 (9,4 %)
Генерализованный БЦЖ-ит	1	1	4	—	—	—	—	6 (0,3 %)
Итого	312	278	282	326	267	265	354	2084 (100 %)

* По данным Центра осложнений БЦЖ-вакцинации Минздравсоцразвития РФ.

** Расчетные данные, основанные на анализе 196 сообщений.

*** Число сообщений, поступивших в ГИСК им. Л. А. Тарасевича — до проведения экспертизы и подтверждения диагноза осложнения.

Таблица 2 | Результаты иммунологического обследования детей с осложнениями БЦЖ (по данным ГНЦ — Института иммунологии ФМБА)

Иммунный дефект	Генерализованный БЦЖ-ит (<i>n</i> = 9)	Остеит (<i>n</i> = 15)	Лимфаденит (<i>n</i> = 10)	Всего (<i>n</i> = 34)
Хроническая гранулематозная болезнь	7	1	—	8
ГиперIgM-синдром	1	—	—	1
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	1	—	—	1
Дефицит IFN-γ	—	8	4	12
Нарушение активности рецептора:				
IFN-γ	—	2	1	3
ИЛ-12	—	2	5	7
Норма	—	2	—	2

леза: 174 в 1999 г., 118 в 2000 г., 133 в 2001 г., 134 в 2002 г., 147 в 2003 г. и 130 в 2004 г., причем более 60 % случаев (163 из 277 в 2003 – 2004 гг.) приходится на «изолированный туберкулез костей» у детей от первых дней жизни до двухлетнего возраста. Большинство поражений с высокой вероятностью представляют собой БЦЖ-остеиты. Увеличение числа сообщений о БЦЖ-остеитах в 2006 г. (см. табл. 1) — скорее всего, результат улучшения отчетности, а также правильной интерпретации природы остеитов. Именно на это было направлен Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109, предписывающий, в частности, что: «В случае невозможности верифицировать возбудителя к *M. bovis* BCG диагноз поствакцинального осложнения устанавливают на основании комплексного обследования (клинического, рентгенологического, лабораторного)».

- Причины осложнений БЦЖ

Мнение о связи осложнений БЦЖ с вакцинацией против гепатита В в периоде новорожденности опровергается и анализом причин осложнений. Так, за 1998 – 2004 гг. 10 % лимфаденитов и 38 % холодных абсцессов развились у детей, получивших БЦЖ вне роддома (в поликлинике или больнице), несмотря на то что там первую дозу БЦЖ получают не более 2 % детей. Очевидна связь этих осложнений с ненадлежащей техникой прививок.

Не позволяют связать с введением вакцины гепатита В и причины возникновения гематогенных осложнений, а также части лимфаденитов, которые возникают при введении как БЦЖ, так и БЦЖ-М.

Практически все дети с генерализованными БЦЖ-итами и остеитами имеют иммунные нарушения. Для генерализованного БЦЖ-ита — это хроническая гранулематозная болезнь, гиперIgM-синдром, тотальная комбинированная иммунная недостаточность. У детей с остеитами чаще выявляются менее тяжелые иммунные нарушения — снижение продукции интерферона-γ, нарушения функциональной активности рецептора интерфе-

рона-γ или интерлейкина 12. Пациенты с осложнениями в виде лимфаденитов имеют менее тяжелые иммунные нарушения в системе интерферона-γ (табл. 2).

Эти сведения совпадают с данными мировой литературы: ранее главной причиной остеитов считалась повышенная реактогенность вакцины, однако развитие иммунологии позволило выявлять такие дефекты, как частичная недостаточность интерферона-γ, предрасполагающая к развитию процессов, вызываемых внутриклеточными возбудителями, в частности БЦЖ и нетуберкулезными миокобактериями (Sasaki Y. и соавт., 2002). Это позволяет отнести не только генерализованный БЦЖ-ит, но и БЦЖ-остеиты (и, возможно, часть БЦЖ-лимфаденитов) к разряду трудно предотвратимых.

В. Мы располагаем фактами, свидетельствующими, что если прививка против гепатита В не будет сделана в родильном доме, то до 17 – 20 тыс. новорожденных заболеют до достижения трехмесячного возраста, на который предлагается перенести вакцинацию. Фактически при таком подходе мы прогнозируем вспышку гепатита В у новорожденных.

• В сложившейся эпидемиологической ситуации с распространностью носительства HBsAg порядка 1 – 2 % и выше оставлять новорожденных без прививки против гепатита В неприемлемо, поскольку даже небольшой процент ложноотрицательных результатов исследований женщин на HBsAg приведет к вертикальному заражению значительного числа новорожденных.

ВОЗ указывает: «Хотя стратегия скрининга всех беременных женщин на HBsAg и вакцинация при рождении только детей, рожденных от таких матерей, может быть применена в областях с низкой эндемичностью вирусного гепатита В, она может оказаться эффективной лишь частично» [2].

Это было продемонстрировано в специальном исследовании, проведенном Союзом педиатров

России в 2006 г. в 4 крупных городах страны. В нем были повторно обследованы на HBsAg 1180 беременных женщин, из которых 98,63 % были обследованы до родов (не обследовались до родов 15 женщин). Всего HBsAg был выявлен у 16 женщин, что свидетельствует о частых случаях носительства 1,35 % (0,9 – 1,67 % в разных городах), из них: из 15 женщин, не обследованных до родов, HBsAg был выявлен у 4 рожениц; при обследовании до родов он был выявлен у 7 рожениц; из числа женщин с отрицательным тестом до родов HBsAg был выявлен у 5 из них (лабораторная ошибка всего 0,5 % по отношению к числу всех обследованных до родов женщин).

Таким образом, даже при столь малой лабораторной ошибке прививки в возрасте трех месяцев не смогут предупредить инфицирование почти у половины детей.

Экстраполируя эти данные на 1717000 новорожденных в год, с учетом той же частоты носительства HBsAg (хотя, вероятно, она выше в ряде регионов) и той же лабораторной ошибки (хотя, вероятно, она выше за пределами больших городов), из числа новорожденных группы риска (1,35 % = 23 180) ложноотрицательный рутинный тест будет получен у 17 – 20 тыс. матерей новорожденных, что сведет на нет результаты вакцинации.

- Неблагоприятный результат вакцинации против гепатита В, с началом в два месяца жизни детей, рожденных от HBsAg-негативных матерей, получен в США: **ежегодно своевременно не прививаются против гепатита В около 2 тыс. детей от неидентифицированных впренатальном периоде матерей-носителей HBsAg**. Новый Национальный календарь вакцинации США с 2006 г. предусматривает введение первой дозы вакцины против гепатита В при рождении всем детям, независимо от HBsAg-статуса матери.

- Вакцинация против гепатита В новорожденных не препятствует использованию комбинированных вакцин типа АКДС-ГВ: после введения первой дозы в роддоме остальные две прививки (детям HBsAg-негативных матерей) проводят комбинированной вакциной в возрасте три и шесть месяцев. Иммуногенность подобных схем доказана.

Таким образом, становится очевидным, что **не прививать от гепатита В в роддоме нельзя**, чтобы не получать к трем месяцам их жизни 20-тысячную популяцию детей, больных гепатитом В.

С другой стороны, прививать в роддоме от туберкулеза можно лишь при условии полной уверенности в том, что у данного ребенка нет иммунодефицита, а это станет явным только ближе к году.

Какие могут быть пути снижения числа случаев осложнений БЦЖ-вакцинации в России?

Проводимое в России расширение использования вакцины БЦЖ-М, повышение охвата привив-

кой не привитых в роддоме недоношенных и больных новорожденных на втором этапе выхаживания, несомненно, будет способствовать снижению числа случаев осложнений. Но эти меры вряд ли существенно сократят число генерализованных БЦЖ-итов и БЦЖ-остеитов, так как они в наибольшей степени связаны с отклонениями в иммунной системе новорожденных. Частые случаи возникновения остеитов (порядка 1:10 тыс. первых доз вакцины, если суммировать диагностированные БЦЖ-остеиты и «изолированный туберкулез костей у детей до двух лет») **неприемлемы** и требуют незамедлительного рассмотрения. Конечно, в сложившихся эпидемиологических условиях заболеваемости туберкулезом нельзя полностью отменять вакцинацию БЦЖ, однако следует изучить возможность переноса вакцинации БЦЖ на конец первого года жизни в более благополучных регионах и (или) группах населения; подобный исследовательский проект позволил бы в течение одного года определить допустимость такого переноса. Обоснованием может служить то, что отсрочка с вакцинацией позволит в течение первого года жизни ребенка выявить первичный иммунодефицит по клиническим проявлениям и отвести его от прививки; за это время произойдет по крайней мере у части детей с «поздним иммунологическим стартом» созревание иммунных механизмов, что предотвратит развитие осложнений. Такое решение недавно было принято во Франции.

2. Об актуальности введения в Национальный календарь бустерной вакцинации против коклюша детей дошкольного (и подросткового) возраста

Известно, что кашель — наиболее частая причина обращений больных к врачу (не только детей, но и взрослых) за амбулаторной помощью [1]. Жалобы на хронический кашель (длящийся более двух недель) чаще всего приводят больных и в стационар. При этом у клиницистов возникает закономерный вопрос, действительно ли коклюш может служить редкой причиной хронического кашля у детей, или этот диагноз необходимо исключать на начальных стадиях диагностического процесса.

Согласно официальной статистике Минздрава, с введением вакцинации против коклюша-дифтерии-столбняка в начале 1960-х годов заболеваемость в стране резко снизилась (рис. 1, а). Однако даже на рубеже веков абсолютные цифры зарегистрированных заболевших продолжают оставаться на неоправданно высоком уровне (рис. 1, б).

В 2004 – 2005 гг. было проведено исследование (Russian Pertussis Study) в целях оценки распространенности коклюша среди детей с хроническим кашлем (рис. 2). Оно проводилось в несколько этапов. На первом этапе был изучен вакцинальный статус у 1500 детей, проживающих в пяти разных регионах РФ (Москве, Санкт-Петербурге, Волго-

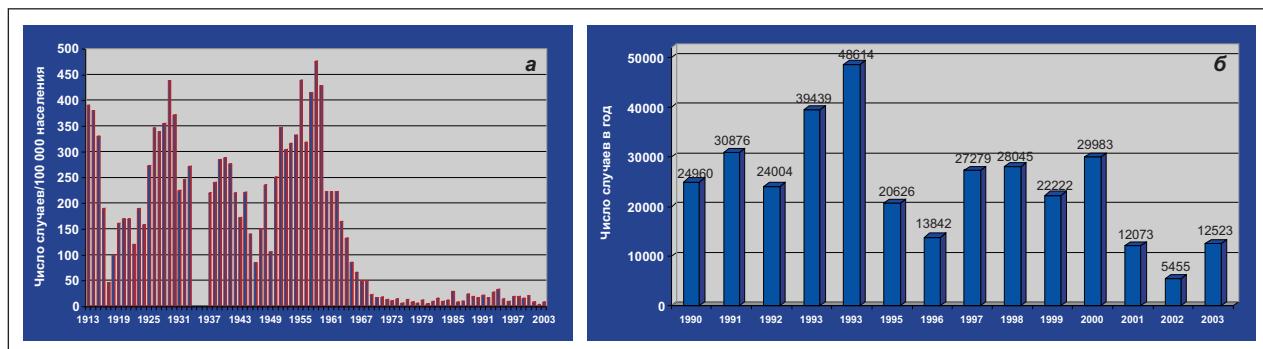


Рис. 1 | Заболеваемость коклюшем: а — снижение заболеваемости; б — неоправданно высокий уровень болезни



Рис. 2 | Российское исследование распространенности коклюша (Russian Pertussis Study), 2004 – 2005 гг.

граде, Томске и Новокузнецке). Случайным образом было отобрано по 300 амбулаторных карт детей разного возраста в каждом из регионов (по 100 для возрастных групп от 2 до 4,5 – 9 и 10 – 14 лет). Для информации о сроках введения всех доз коклюшной вакцины, причинах отказа и/или прекращения вакцинации была специально разработана регистрационная форма. На втором этапе определялись серологические критерии для верификации диагноза коклюша. Были получены среднепопуляционные данные об уровне IgG антител к коклюшному токсину (anti-PT IgG) в сыворотке крови у 360 здоровых детей, обратившихся за плановой амбулаторной медицинской помощью. И наконец, на третьем этапе была оценена распространенность коклюша среди детей, обратившихся за медицинской помощью по поводу хронического/длительного кашля в тех же 5 центрах РФ. В качестве верифицирующего критерия диагностики коклюша были использованы собственные серологические критерии.

Бактериологические критерии постановки диагноза коклюш традиционно считаются высокоспецифичными, но недостаточно чувствительными. В связи с этим все большее применение находят серологические критерии верификации этой болезни. Традиционно используемый метод парных сыворо-

ток (возрастание или снижение титра анти-PT IgG антител в 4 раза и более при двукратном измерении с интервалом в 4 – 6 недель) имеет небольшое клиническое значение и используется нечасто. Ранее была доказана возможность верификации диагноза коклюша по результатам однократного серологического тестирования [3]. При этом пограничное значение уровня анти-PT IgG антител в сыворотке зависит от состава применяемых коклюшных вакцин, схем вакцинации, времени, прошедшего с момента введения последней дозы коклюшной вакцины и других факторов [4].

Итак, на первом этапе исследования был изучен вакцинальный статус у 1500 случайно отобранных детей из указанных регионов России. В зависимости от статуса первичной вакцинации все дети были отнесены к одной из трех групп: 1) вакцинированные в соответствии с Национальным календарем (первичная вакцинация в 3, 4, 5 и 6 месяцев с интервалом между дозами в 4 – 11 недель; 2) вакцинированные с нарушением Национального календаря (интервал между введением доз вакцины не превышал 12 недель); 3) частично вакцинированные/не вакцинированные (получившие одну-две дозы АКДС-вакцины). В зависимости от наличия ревакцинирующей дозы дети были разделены на две подгруппы (получившие бустер и не получившие его).

Выяснилось, что охват первичной вакцинацией АКДС существенно различается у детей в возрасте 10 – 14, 5 – 9 и от 2 до 4 лет. При этом отсутствие ревакцинирующей дозы было наиболее значимым среди детей старшей группы. Следует отметить, что среди отказов от вакцинации среди пациентов 10 – 14 лет наиболее часто указывались неврологические заболевания (в последующем изъятые из списка противопоказаний к вакцинации), а среди детей 5 – 9 и от 2 до 4 лет достоверно увеличилось число отказов в связи с негативным решением родителей или без объяснения причины. При этом примерно у четверти детей вакцина АКДС была заменена на вакцину, не содержащую коклюшного компонента. Что интересно, ни у одного из 1500 де-

тей (даже не полностью или вовсе не привитых от коклюша) в медицинской документации не было зарегистрировано ни одного случая заболевания коклюшем; это представляется мало вероятным!

На втором этапе исследования было проведено определение уровня анти-PT IgG у 360 здоровых детей в возрасте от 2 до 14 лет. При тестировании были использованы образцы сыворотки крови, взятые у «практически здоровых» детей, обратившихся для проведения диспансерного осмотра или планового клинико-лабораторного обследования и сдавших образцы венозной крови на анализ (исследование проведено при одобрении Независимого этического комитета). При этом у детей отсутствовали острые и клинически значимые хронические заболевания дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, а последняя вакцинация против коклюша проводилась более чем за шесть месяцев до тестирования.

Установлено, что у подавляющего большинства детей уровень анти-PT IgG в сыворотке находился в диапазоне от 10 до 80 МЕ/мл (рис. 3). При использовании пограничного значения, равного 150 МЕ/мл, доля ложноположительных значений составила около 5 %. Использование этого пограничного значения анти-PT IgG (150 МЕ/мл) также рекомендовано компанией-производителем тест-систем [5].

На третьем, заключительном этапе исследования было проведено изучение распространенности коклюша среди детей в возрасте от 2 до 17 лет с хроническим кашлем. Это были дети, обратившиеся к пульмонологу или аллергологу по поводу кашля, длившегося более 14 дней, у которых на момент обращения к врачу отсутствовала лихорадка, а также другие очевидные причины хронического кашля. Иными словами, предварительно проведенное обследование исключило диагнозы пневмонии, бронхита, ринита, синусита, аденоидита, бронхиальной астмы и туберкулеза легких. Кроме того, никто из детей не принимал лекарств, способных вызвать хронический кашель (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β-блокаторов). У родителей всех детей было получено письменное информированное согласие на взятие и серологическое исследование двух образцов сыворотки (с интервалом в четыре недели).

В качестве серологических критериев постановки диагноза «коклюш» использовали: 1) повышение уровня анти-PT IgG >150 МЕ/мл в первом образце крови; 2) возрастание или снижение уровня анти-PT IgG в 4 и более раз при двухкратном определении антител с интервалом в четыре недели.

Проведенная серологическая диагностика у обследованных детей выявила в 43 % случаев наличие коклюшной инфекции (табл. 3). При этом у 61,5 % детей диагноз был поставлен по результатам однократного тестирования, у 38,5 % — на ос-

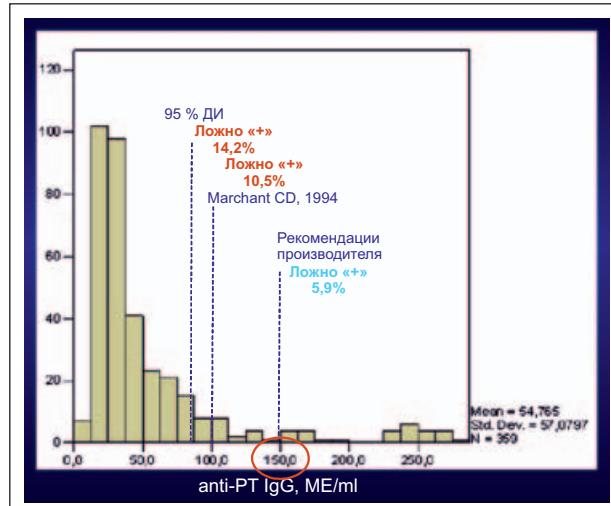


Рис. 3 | Диагностическая значимость уровня противококлюшных антител

новании существенного изменения титра анти-ПТ IgG в парных сыворотках.

При изучении вакцинального статуса у детей с серологически подтвержденным коклюшем установлено (табл. 4), что в возрастной группе от 2 до 4 лет подавляющее число пациентов (6 из 7) не имели завершенного курса вакцинации (т.е. получили три и менее доз вакцины, содержащей коклюшный компонент). В более старших возрастных группах (5 – 9 и 10 – 14 лет) коклюшем болели в равной степени дети, вакцинированные против коклюша и не получившие полного курса вакцинации.

Возможные стратегии профилактики коклюша в свете всего изложенного могут быть следующие:

Таблица 3 | Результаты серологической диагностики коклюша

Центр обследования	Число больных	Число детей с коклюшем	Постановка диагноза на основании	
			первой пробы	изменения титра
Волгоград	40	8 (20 %)	6	2
Новокузнецк	40	34 (85 %)	24	10
Томск	40	10 (25 %)	2	8
Всего	120	52 (43 %)	32 (61,5 %)	20 (38,5 %)

Таблица 4 | Вакцинальный статус детей с установленным диагнозом коклюш

Вакцинальный статус	2 – 4 года (4 – 11,2 %)	5 – 9 лет (20 – 38,4 %)	10 – 14 лет (28 – 53,8 %)
Привитые по календарю	1 (1,9 %)	7 (13,4 %)	12 (23,1 %)
3 и менее доз АКДС-	3 (9,3 %)	3 (9,3 %)	16 (30,7 %)

- Увеличение охвата курсом первичной вакцинации детей с сопутствующими заболеваниями, а также детей, родители которых опасаются применять цельноклеточные вакцины. В обоих случаях это может быть достигнуто за счет более широкого применения бесклеточных вакцин в программах первичной иммунизации детей.

- Замена цельноклеточной коклюшной вакцины на бесклеточную при проведении ревакцинации детей против коклюша, дифтерии и столбняка в возрасте после 1 года, что уже сделано в большинстве стран Европы и США [6]. В нашем центре мы также придерживаемся этой стратегии при введении бустерной дозы детям старшего дошкольного возраста (по просьбе родителей).

- Возможное введение второй ревакцинирующей дозы вакцины против коклюша. Сроки введения второго бустера различаются в разных странах мира, он назначается в 4 – 6, 12 – 13, 15 – 17 лет. Вероятно, в РФ наиболее подходящий возраст для проведения второй ревакцинации 6 лет, что позволит снизить заболеваемость коклюшем в возрастной группе от 6 до 12 лет. В дальнейшем, возможно, надо будет вводить в 15 – 17 лет и вторую бустерную дозу для защиты от коклюша старших подростков и молодых взрослых.

ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО В ОБЛАСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ И ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

В настоящее время Законом об иммунопрофилактике РФ утвержден Национальный календарь вакцинации. Обеспечение иммунизации согласно Национальному календарю является прерогативой государства. Этим же законом утвержден Календарь вакцинации по эпидемическим показаниям. Обеспечение противоэпидемических мероприятий, включая проведение вакцинации, относится к обязанности субъектов Федерации. Такое распределение полномочий вполне понятно и обоснованно в условиях неизменного числа вакцин и постоянства вакцинальных программ. Однако сейчас данная редакция закона является тормозом для расширения Национального календаря и включения дополнительных позиций.

В последние годы появилось значительное число новых вакциновых препаратов, обеспечивших возможность проведения специфической профилактики пневмонии, среднего отита, менингита, кишечных инфекций, ветряной оспы, рака шейки матки и др. На заключительных этапах клинических исследований находится не менее 10 новых вакцин, в том числе вакцины против рака, туберкулеза, герпетической инфекции, малярии. Разработаны и успешно применяются мультиантигенные педиатрические комбинации, упростиившие программы вакцинации и сделавшие ее более безопасной. К сожалению, появление новых вакцин сопровожда-

ется значительным ростом их стоимости. В условиях ограниченного бюджета на здравоохранение и вакцинопрофилактику государство не может обеспечить широкое внедрение новых вакцин в практику здравоохранения. Позиция государства применительно к новым вакцинам и дополнительным программам вакцинации до сих пор не определена. Это влияет на реализацию права гражданина быть информированным о риске инфекционных заболеваний и возможностях их профилактики.

В большинстве европейских стран и США создаются и успешно функционируют Консультативные органы/Советы экспертов в области вакцинации. Цель этих экспертных организаций — изучать целесообразность внедрения в практику новых вакцин и определять, насколько широко они применяются, оптимизировать схемы вакцинации, обеспечивать наблюдение за безопасностью вакцин, формировать общественное мнение в пользу вакцинации, реализовывать образовательные программы и др. Кроме того, эти организации проводят независимые фармакоэкономические исследования, определяющие экономическую обоснованность программ массовой вакцинации и оптимальную стоимость вакцин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawler WR. An office approach to the diagnosis of chronic cough. Am Family Phys 1998;58(9):678–684.
2. WHO — Hepatitis B vaccine. Weekly Epidemiol Rec 2004;79:255–263.
3. de Melker HE, Versteegh F, Conyn M, et al. Specificity and sensitivity of high level of immunoglobulin G antibodies against Pertussis Toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella Pertussis*. J Clin Microbiol 2000;38(2):800–806.
4. Cherry JD. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of pertussis in adults. CID 1999;28(Suppl 2):112–117.
5. Instructions for use PERTUSSCAN PT-G. Euro-Diagnostica. 2003. 16 p.
6. Pertussis vaccines. WHO position paper. Weekly Epidemiol Rec 2005;№ 4:29–40. <http://www.who.int/wer>

Сведения об авторах:

Татченко Владимир Кириллович

главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН, д-р мед. наук, профессор

Баранов Александр Александрович

директор Научного центра здоровья детей РАМН, вице-президент РАМН, академик РАМН, вице-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), председатель Исполкома Союза педиатров России, заведующий кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, главный внештатный специалист Минздравсоцразвития России — главный специалист-педиатр, д-р мед. наук, профессор

Намазова-Баранова Лейла Сеймурновна

заместитель директора по научной работе — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и клинической

иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РГМУ им. Н. И. Пирогова, советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации (IPA), д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон: +7 (499) 134-7001
E-mail: tatovk@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Expert Evaluation

Infectious diseases prevention — vaccination of healthy children and children with the health disturbances

V. K. Tatochenko, A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova

Inoculations against 10 infections are included in the national RF vaccination calendar. In most calendars of the European Union, USA, Canada, Australia, etc. the immunologic prevention includes measures against 15 – 17 diseases. Certainly some positive results in the fight against infections in Russia, compared with the before vaccination period were achieved. However, vaccination resources in our country are far from being fully utilized. The absence of the revaccination against whooping-cough of preschool children in the national vaccination calendar, constant attempts to postpone the first hepatitis B vaccine, inciting myths about the dangers of vaccination and the inability to vaccinate children with certain diseases, as well as persistent misconception that the new vaccine in the calendar are not needed — there are enough for strengthening such situation. Under the aegis of the Union of pediatricians of Russia the efforts of the experts in the field of immunization are now consolidated and the national plan of the vaccination calendar of the Russian Federation enlargement has been worked out.

KEYWORDS: infection, immunoprophylaxis, vaccination, children.

Методология

Рациональная фармакотерапия в педиатрии и педиатрический формуляр лекарственных средств

**А. А. Баранов, В. К. Таточенко, Л. С. Намазова-Баранова,
В. М. Краснов, А. К. Геворкян, К. Н. Баранов**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

Российский национальный педиатрический формуляр лекарственных средств — новый, регулярно обновляемый информационный ресурс для педиатров. В России зарегистрировано огромное число лекарственных средств (ЛС), разрешенных для применения у детей. Однако далеко не все препараты из этого списка имеют доказанную эффективность, безопасны и оправданы для назначения детям. Нерациональное использование ЛС — проблема не только России. По данным Всемирной организации здравоохранения более 50 % всех ЛС назначаются или распространяются нерационально, 50 % пациентов неправильно принимают ЛС, при этом треть населения земного шара не имеют доступа к жизненно важным ЛС. Главная задача Российского национального педиатрического формуляра — обеспечение рациональной фармакотерапии детских болезней. С такой же целью разрабатываются, издаются и регулярно обновляются клинические рекомендации. Они не только содержат информацию по диагностике, профилактике и лечению заболеваний, но и призваны помочь врачам в принятии правильного клинического решения, выборе оптимального лекарственного средства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: формуляр, рациональная фармакотерапия, клинические рекомендации.

В феврале 2006 г. на конгрессе Союза педиатров России было объявлено о начале работ по подготовке Российского национального педиатрического формуляра лекарственных средств — нового регулярно обновляемого информационного ресурса для педиатров, предназначенного для обеспечения рациональной фармакотерапии детских заболеваний [1]. Создание Формуляра заняло около 3 лет, он был издан в 2009 г., что свидетельствует не только о невероятно скрупулезной работе на каждом этапе (сбор первичного материала, проверка достоверности, рецензирование, создание разделов, методология в целом, утверждение Формулярным комитетом), но и об ответственном отношении к данному проекту его создателей.

Возможно, кому-то покажется сомнительной необходимость разработки и внедрения отдельного педиатрического формуляра. Однако к этому моменту именно в педиатрии назрело огромное число вопросов, без решения которых дальнейшее движение вперед к эффективной и безопасной фармакотерапии у детей стало невозможным.

В России зарегистрировано огромное число лекарственных средств (ЛС), разрешенных для применения у детей, но лишь часть из них имеет доказанную эффективность, безопасность и оправданна для назначения детям. Проблема нерационального использования ЛС повсеместна и не характерна

только лишь для России. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 50 % всех ЛС назначаются или распространяются нерационально, 50 % пациентов неправильно принимают ЛС, при этом треть населения земного шара не имеют доступа к жизненно важным ЛС [2].

Рациональное использование означает, что пациенты принимают ЛС надлежащим образом в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, соответствующих их индивидуальным потребностям, в течение адекватного периода времени и по наименьшей цене для пациентов и общества в целом [3].

Основные виды нерационального использования ЛС в педиатрии, так же, как и при лечении взрослых больных:

- использование чрезмерного количества ЛС (полифармация);
- ненадлежащее использование антимикробных ЛС;
- избыточное применение инъекционных ЛС (при наличии пероральных лекарственных форм);
- назначение ЛС вне связи с клиническими рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины;
- ненадлежащее самостоятельное назначение ЛС, в том числе и ЛС, запрещенных для примене-

ния без назначения врача (т.е. отпускаемых только по рецепту).

Отсутствие доступа к жизненно важным ЛС, с одной стороны, и нерациональное назначение с другой — могут приводить к серьезным осложнениям и повышению смертности. Ненадлежащее и избыточное использование ЛС может вызвать развитие побочных реакций и потерю ресурсов — как системы здравоохранения в целом, так и средств пациентов, часто самостоятельно оплачивающих стоимость лекарств (так называемые прямые платежи, или платежи «из кармана»). Избыточное использование антимикробных ЛС приводит к повышению резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Следует отметить, что организационные вмешательства на уровне системы здравоохранения, позволяющие оптимизировать применение ЛС, уже хорошо разработаны ВОЗ и применяются в ряде стран [2].

Ключевые вмешательства для повышения рациональности применения ЛС:

1. Наличие междисциплинарного национального органа, координирующего применение ЛС.
2. Клинические рекомендации.
3. Перечни основных (жизненно важных) ЛС.
4. Формулярные комиссии в регионах и лечебных учреждениях.
5. Проблемно-ориентированное обучение фармакотерапии на додипломном этапе.
6. Обязательное непрерывное повышение квалификации.
7. Надзор, отчетность и обратная связь.
8. Независимая информация о ЛС.
9. Обучение пациентов правильному применению ЛС.
10. Избегание некорректных финансовых стимулов.
11. Ненадлежащее жесткое регулирование в области лекарственного обеспечения.
12. Достаточные финансовые вложения для обеспечения доступности ЛС и персонала, вовлеченного в их назначение.

Каждое из указанных 12 вмешательств, стимулирующих рациональную фармакотерапию, заслуживает отдельного обсуждения. Остановимся чуть более подробно на некоторых из них.

Наличие уполномоченного междисциплинарного национального органа, координирующего политику в области применения ЛС у детей

К сожалению, до настоящего времени в России нет такого органа. Функции междисциплинарной рабочей группы по рациональному применению

ЛС у детей взяла на себя профессиональная общественная организация, объединяющая педиатров — Союз педиатров России, при которой для этих целей сформирован *Педиатрический формулярный комитет*. В его состав вошли ведущие специалисты, представители Минздравсоцразвития России, научно-исследовательских и образовательных учреждений, фармацевтической индустрии, органов, регулирующих лекарственное обеспечение и др.

Клинические рекомендации профессиональных медицинских обществ, основанные на принципах доказательной медицины

Клинические рекомендации — систематически разработанные документы, содержащие информацию по диагностике, профилактике и лечению заболеваний и помогающие врачам принимать правильные клинические решения, в том числе решения, касающиеся выбора ЛС [4]. Внедрение в практику педиатров клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины, имеет ключевое значение для рационального назначения ЛС детям. Клинические рекомендации должны разрабатываться по уровням оказания медицинской помощи (первичная, специализированная, высокоспециализированная) и охватывать приоритетные болезни и синдромы, наиболее распространенные в детском возрасте, имеющие наибольшую долю в структуре смертности и ведущие к наибольшей инвалидизации. В России клинические рекомендации разрабатываются Союзом педиатров и ежегодно обсуждаются на научно-практических конференциях. Первый выпуск клинических рекомендаций по педиатрии Союза педиатров вышел в свет в октябре 2005 г. [5]. А уже с 2008 г. было решено создать специальную серию книг — клинические рекомендации по отдельным разделам педиатрии, так как это удобно для специалистов, а также позволяет более динамично обновлять содержание новыми сведениями и ежегодно переиздавать. В настоящее время уже изданы и пользуются огромным успехом у педиатров клинические рекомендации по аллергологии и иммунологии [6], прошедшие три переиздания (2008–2009, 2010, 2011 гг.), по детской ревматологии [7], лечебному питанию у детей первого года жизни [8], лихорадочным синдромам [9]. Необходимость издания подобной литературы подтверждается огромным спросом на высококачественную медицинскую информацию, содержащуюся в клинических рекомендациях, среди педиатров всех специальностей, демонстрируемым на всех мероприятиях Союза педиатров России, где эти издания появляются.

Этапы разработки педиатрического формуляра

Разработчики формуляра	Составление проектов разделов и клинико-фармакологических статей
Педиатрический формулярный комитет при Союзе педиатров России (междисциплинарная группа)	Рассмотрение и утверждение формуляра
Комитет экспертов	Рецензирование статей Принятие решений по спорным вопросам
Редакторы	Редактирование статей

Независимая информация о ЛС

До недавнего времени основными и иногда единственными источниками информации о ЛС для практикующих врачей, особенно в отдаленных регионах страны, были материалы, предоставляемые фармацевтическими компаниями. При этом обеспечение врачей независимой информацией как о пользе, так и о потенциальном вреде ЛС, играет ключевую роль для их рационального назначения.

Независимая информация для рационального применения ЛС в настоящее время содержится в *Российском национальном педиатрическом формуляре ЛС*, который сообщает информацию о доступных в России, разрешенных для применения у детей и специально отобранных на основании прозрачной методологии ЛС, рекомендованных экспертами для лечения наиболее распространенных детских болезней. По мнению многих региональных представителей нашей организации, Педиатрический формуляр стал национальным стандартом отбора и рационального использования ЛС в педиатрической практике.

Информация, включаемая в педиатрический формуляр:

- общие рекомендации по назначению ЛС у детей;
- информация об отдельных ЛС, рекомендованных для лечения наиболее распространенных заболеваний детского возраста (клинико-фармакологические статьи);
- рекомендации по рациональному использованию ЛС;
- торговые наименования ЛС, зарегистрированные на территории РФ;
- нормативно-правовая информация;
- резюме клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины;
- информация о лекарственных взаимодействиях, назначении при нарушениях функций печени и почек;

- формы для сообщений о побочных эффектах и проблемах с качеством ЛС;

- дополнительные инструменты: графики, формулы для расчета доз и др.

Разработка формуляра осуществляется в несколько этапов (см. таблицу).

Педиатрический формуляр может служить ориентиром для разработки формуляров, предназначенных для различных уровней оказания медицинской помощи (например, территориальный формуляр, больничный формуляр). Так, на основе Российского национального педиатрического формуляра в Научном центре здоровья детей РАМН был создан свой внутренний формуляр, в соответствии с которым сегодня назначаются различные ЛС детям, находящимся на лечении в Центре.

Поскольку информация о действии ЛС постоянно меняется и уточняется, педиатрический формуляр регулярно обновляется. Формуляр рассыпается детскими лечебно-профилактическим учреждениям, Департаментам здравоохранения субъектов РФ, главным педиатрам субъектов РФ, а также распространяется и обсуждается на конгрессах, проводимых Союзом педиатров России.

Формуляр доступен в книжной версии, а также в электронном виде — в сети интернет и на компакт-дисках. В настоящее время готовится новая версия формуляра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационное письмо «О подготовке Российского национального педиатрического формуляра», Союз педиатров России, www.pediatr-russia.ru
2. Promoting rational use of medicines: core components, WHO Policy Perspectives on Medicines, WHO, September 2002.
3. World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Geneva: WHO; 1985.
4. Field MJ, Lohr KN. Clinical Practice Guidelines: Direction of a New Agency. Washington: Institute of Medicine, 1990.
5. Клинические рекомендации. Педиатрия. Под. ред. А. А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
6. www.pediatr-russia.ru

Сведения об авторах:**Баранов Александр Александрович**

директор Научного центра здоровья детей РАМН, вице-президент РАМН, академик РАМН, вице-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), председатель Исполкома Союза педиатров России, заведующий кафедрой педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, главный внештатный специалист Минздравсоцразвития России — главный специалист-педиатр, д-р мед. наук, профессор

Таточенко Владимир Кириллович

главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН, д-р мед. наук, профессор

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

заместитель директора по научной работе — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М.

Сеченова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РГМУ им. Н. И. Пирогова, советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации (IPA), д-р мед. наук, профессор

Краснов Владимир Михайлович

главный врач НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, д-р мед. наук, профессор

Геворкян Анант Казаровна

главный врач Консультативно-диагностического центра НЦЗД РАМН, канд. мед. наук

Баранов Константин Николаевич

главный врач НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон: +7 (499) 134-7001

E-mail: namazova@nczd.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**Methodology****Rational pharmacotherapy in pediatrics and a pediatric formulary of medicines**

A. A. Baranov, V. K. Tatochenko, L. S. Namazova-Baranova, V. M. Krasnov, A. K. Gevorkyan, K. N. Baranov

The Russian national pediatric formulary of drugs is a new, regularly updated informational resource for pediatricians. In Russia there is a huge number of medicines (drugs) allowed for use in children registered. However, not all products in this list have proven effective, safe and justified to be assigned for children. Irrational use of drugs is a problem not only in Russia. According to the World health organization, more than 50 % of all drugs are prescribed or distributed irrationally, 50 % patients incorrectly take drugs, while a third of the world's population lack access to essential medicines. The main task of the Russian national pediatric formulary is providing a rational pharmacotherapy of the childhood diseases. With the same purpose the clinical guidelines are being developed, published and regularly updated. They contain the information not only on the diagnosis, prevention and treatment of diseases, but they are also intended to assist physicians in making appropriate clinical decisions, choosing the optimal drug.

KEYWORDS: formulary, rational pharmacotherapy, clinical guidelines.

Роль здравоохранения как инвестиции в условиях старения населения

Марк П. Коннолли¹, Мартен Постма²

¹ Консалтинговое агентство Global Market Solutions, Швейцария

² Фармацевтический факультет университета Гронингена, Нидерланды

В статье анализируется роль здоровья как важной государственной инвестиции, способной оказывать влияние на экономические показатели и, в частности, на рост налоговых доходов бюджета. Для иллюстрации взаимосвязи между состоянием здоровья и экономикой авторы используют разработанную ими инвестиционную модель для репродуктивного здоровья, с помощью которой описывается связь между вложениями государства в решение проблемы бесплодия и обеспечением роста поступлений бюджета от налогов. В статье также рассматривается влияние инвестиционного подхода к здоровью на эволюцию методологии оценки медицинских технологий (ОМТ) и распределение ресурсов системы здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экономический рост, здоровье как инвестиция, экономика, экономическая оценка, затраты на здравоохранение, старение населения.

ПРЕДИСЛОВИЕ МАРКА КОННОЛЛИ

Спрос на услуги здравоохранения имеет тенденцию к безграничному росту. Это может стать источником проблем для системы здравоохранения, финансируемой из государственной казны, так как ресурсов для оплаты всех необходимых населению медицинских услуг не хватает. В масштабах государственных программ, финансируемых из бюджетных источников, возрастающий спрос на услуги государства, включая здравоохранение, может стать фактором финансовой нестабильности. В странах Европы поддержание стабильности государственных финансов продолжает оставаться важным приоритетом из-за принимающего угрожающие размеры старения населения и негативных последствий недавнего экономического кризиса. Финансовая устойчивость зависит от способности государства увеличивать налоговые поступления и снижать расходы, что и в первом, и во втором случаях предопределается демографическими факторами, такими, как численность работоспособных граждан, объем трудовых ресурсов, а также соотношение между числом работающих и числом пенсионеров. Следовательно, изменения демографической ситуации могут напрямую влиять на доходы бюджета от налогов, а также расходы бюджета, нацеленные на удовлетворение потребностей в государственных услугах, адресованных различным возрастным группам населения.

Взаимосвязь между здоровьем с одной стороны и такими факторами, как производительность труда и экономический рост — с другой, признается и медицинской, и экономической науками. В условиях

старения населения взаимовлияние здоровья и экономического роста выдвигается на передний план в качестве компенсаторного механизма поддержания экономического роста при сокращении притока рабочей силы. Снижение численности трудоспособного населения и одновременное увеличение числа пенсионеров настоятельно требуют максимального использования возможностей каждого работающего для сохранения производительности труда и жизненных стандартов общества. Улучшение здоровья населения приводит к увеличению предложения рабочей силы. Большее количество рабочей силы на рынке может быть результатом снижения смертности, улучшения производительности труда или уменьшения нетрудоспособности. Рост доли работающего населения дает существенный экономический эффект, что благоприятно оказывается на доходах государства, выражаясь в увеличении налоговых поступлений и уменьшении выплат по нетрудоспособности. Описанный в статье подход к здоровью как важной с позиции государства инвестиции не противоречит методологии оценки медицинских технологий (ОМТ), широко используемой для принятия решений в здравоохранении, и не может стать ее заменой. Скорее, такой подход может служить дополнительным аргументом в защиту полезности государственных инвестиций в здравоохранение.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В течение последних десятилетий демографы неоднократно указывали на наблюдавшееся в индустриально развитых странах на протяжении про-

шлого века увеличение среднего возраста населения вследствие повышения продолжительности жизни и снижения смертности [1]. Несмотря на существенные достижения человечества в таких областях, как увеличение продолжительности жизни и преодоление голода, которые были описаны в работах по демографии, стремительное старение населения вызывает целый комплекс проблем для всего общества. Наиболее значительная из них – уменьшение численности трудоспособного населения, за счет которого оплачиваются социальные программы. Старение населения предъявляет всё больший спрос на финансируемые правительством социальные программы; простых политических решений этой проблемы становится все меньше. Очень часто, для того чтобы удовлетворять возрастающие потребности населения в социальных услугах, государству приходится уменьшать бюджетные расходы либо увеличивать налоги, а в некоторых случаях делать и то, и другое одновременно [2 – 4]. По прогнозам, во многих странах Европы доля пожилого населения к 2050 г. достигнет 50 %. Это означает, что двое работающих должны будут содержать одного гражданина старше 65 лет, тогда как в настоящее время на четырех работающих приходится один человек пенсионного возраста [2].

Согласно макроэкономической теории, вместе с уменьшением доли трудоспособного населения сокращается и экономический рост. Вложения в физический капитал (инфраструктуру, технологии) и производительность труда могут частично сгладить последствия старения населения [5]. Однако для поддержания качества жизни темп роста производительности труда должен превышать темп увеличения средней продолжительности жизни. Такое развитие событий выглядит маловероятным, если принять во внимание, что на протяжении последних двух десятилетий во многих странах Европы наблюдается неуклонное снижение производительности труда [6, 7]. Одним из возможных инструментов смягчения негативного влияния старения на доходы бюджета является реформа рынка труда, цель которой стимулировать людей позже выходить на пенсию. Вместе с тем, по данным Manton K. G. и соавт., повышение пенсионного возраста для продолжения трудовой деятельности подходит только людям достаточно здоровым [8]. Демограф Longman P., касаясь этой темы, предполагает, что «с уменьшением трудоспособного населения будущий экономический рост Европы будет возможен только благодаря получению максимума от каждого из оставшихся работающих (многие из которых это неквалифицированные, только что прибывшие в страну иммигранты), даже при условии, что государство будет постоянно повышать налоги на этих работников, покрывая таким образом расходы на пенсионное обеспечение и здравоохранение» [9].

В данной статье рассмотрены концепция здоровья как инвестиции и влияние уровня здоровья

нации на состояние экономики. Эти проблемы анализируются в контексте с увеличением среднего возраста населения, а также с современной методологией оценки эффективности программ здравоохранения. Мы рассмотрим, чьим интересам соответствует улучшение показателей здоровья общества, уделив особое внимание целям государства и влиянию, которое инвестиции в здравоохранение оказывают на будущие налоговые поступления. В качестве иллюстрации использована разработанная ранее инвестиционная модель для репродуктивного здоровья, с помощью которой проанализирована роль инвестиционного моделирования в более широком аспекте — при формировании приоритетов в системе здравоохранения.

ЗДОРОВЬЕ КАК ИНВЕСТИЦИЯ

Вряд ли кто-то сомневается в существовании положительной корреляции между здоровьем нации и экономическим ростом, являющейся одним из краеугольных камней развивающихся экономик, хотя о характере этой связи исследователи не имеют единого мнения. Традиционно считалось, что более богатые нации лучше контролируют ресурсы здравоохранения и, как следствие, более здоровы. Однако эта точка зрения постепенно изменялась, по мере того как здоровье было признано важным экономическим фактором [10]. Вероятно, одна из наиболее известных — теория о взаимозависимости продолжительности жизни и экономического роста [11, 12]. Речь идет не просто об увеличении продолжительности жизни посредством улучшения здоровья, а о том, что экономический рост стимулируется здоровыми людьми, которые обеспечивают приток рабочей силы [13 – 15]. Из этого следует, что, оказывая влияние на рынок труда, производительность труда, инновации, а также на «чистое» рабочее время, здоровье может стимулировать экономику. Это необходимо принимать во внимание при разработке медицинских программ и приоритетов в здравоохранении. Без осознания обществом важности взаимозависимости указанных факторов проблема сохранения уровня благосостояния в условиях сокращения трудоспособного населения представляется трудноразрешимой.

Улучшение здоровья и повышение благосостояния в течение долгого времени оставались в центре внимания таких организаций, как, например, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). В последнее время эти проблемы вышли на передний план в Европе. Так, в опубликованном в 2005 г. независимом докладе Европейской комиссии отмечается, что политикам, стремящимся к улучшению экономических показателей (например, рынка труда или экономики в целом), следует обратить внимание на инвестиции в здоровье как один из методов достижения экономических целей [16]. Утверждая, что богатые нации часто упускают из виду этот аспект, авторы доклада обосновывают важность ин-

вестий в здоровье для достижения экономического роста в условиях старения населения.

Тезис о наличии связи между здоровьем и экономическими показателями взят из теории человеческого капитала, согласно которой, частные лица инвестируют сами в себя для улучшения своего экономического положения [17]. Разные исследователи различно трактуют понятие «человеческий капитал», но в соответствии с наиболее распространенным толкованием оно охватывает знания, навыки и опыт, а также инвестиции в здоровье. Многие из ранних работ по человеческому капиталу принадлежат Becker G. S., который обосновывает высокую отдачу от инвестиций в улучшение профессионального образования, а также затрагивает вопросы здоровья [18]. Другой исследователь, Grossman M., опираясь на указанные исследования, в своих работах описал спрос на здоровье с макроэкономических позиций, используя идеи о человеческом капитале. Он относил здоровье и к потребительскому, и к капитальному благам [19]. По мнению Grossman M., как потребительское благо оно позволяет людям лучше себя чувствовать, а как капитальное — увеличить их доходы.

Для понимания взаимосвязи между здоровьем и сдвигами в экономике необходимо проанализировать факторы, влияющие на макроэкономические показатели, в первую очередь валовой внутренний продукт (ВВП). Важный шаг в этом направлении был сделан после разработки моделей, описывающих экономический рост. Автор одной из наиболее известных моделей Solow R. M., считает, что экономический рост — это результат взаимодействия ряда переменных величин, а именно: развития технологий (A), капитала (K) и предложения рабочей силы (L) [20]. В соответствии с разработанной им моделью, за которую ученый был удостоен Нобелевской премии, экономический рост может наблюдаться при увеличении хотя бы одного из этих факторов — A, K или L.

Хотя Solow R. M. в своей модели экономического роста специально не исследует проблемы человеческого капитала и здоровья в качестве капитала, объективно можно утверждать, что здоровье человека прямым или косвенным образом воздействует на каждый из указанных факторов [21]. Например, здоровьем определяется наличие и рабочей силы как в количественном, так и в качественном аспектах (L). Здоровье также оказывает влияние на образовательный уровень и склонность к инновациям, что, разумеется, в свою очередь воздействует на технический прогресс (A) [22]. Более того, взаимосвязь между улучшением состояния здоровья и ростом продолжительности жизни способствует увеличению личных накоплений, так как люди планируют жить дольше [10]. Таким образом, чем больше размер накоплений и денежных сумм, доступных для инвестирования в физический капитал (K), тем выше рост экономики.

ЧТО ВАЖНЕЕ: ИНВЕСТИЦИИ В ЗДОРОВЬЕ ИЛИ ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ?

Поскольку инвестиции в здоровье положительно влияют на экономику, представляется целесообразным рассмотреть методы оценки этого воздействия. Кроме того, необходимо сопоставить два концептуальных подхода к анализу затрат на здравоохранение — инвестиционный, которому посвящена эта статья, и более традиционный — с позиций «затраты — эффективность». Такой вид анализа используется многими агентствами по оценке медицинских технологий (ОМТ) при разработке программ возмещения затрат на медицинские продукты и принятии решений по финансированию программ здравоохранения из бюджетных средств [23].

В более широком смысле инвестиционный подход призван помочь разобраться, как заболевание и доступные медицинские технологии влияют на экономические показатели, включая предложение рабочей силы, производительность труда, заработную плату или экономический рост. По нашему мнению, в рамках этого подхода может быть использован вид анализа «затраты — полезность», где полезность измеряется уровнем заработка дохода. Методология и подходы к оценке инвестиций в здоровье могут отличаться, но в большинстве случаев расходы на медицинские вмешательства или бремя заболевания рассматриваются с чисто экономических позиций. В литературе по экономике здравоохранения такие затраты часто относят к косвенным. В то время как агентства по ОМТ преимущественно опираются на методологию «затраты — эффективность», нормативных руководств по методологии оценки инвестиций в здоровье не существует.

Для получения общего представления о различных методологических подходах, мы рекомендуем обратиться к докладу, подготовленному для Европейской комиссии Suhrcke M. и соавт. [16]. Для многих исследователей, работающих в области здравоохранения, определение ценности здоровья исключительно с точки зрения экономики не позволяет оценить трудно интерпретируемые выгоды, которые получают люди с хорошим состоянием здоровья. К тому же, оценка пользы здоровья в экономических показателях ставит работающих людей в более выгодное положение по сравнению с неработающими (например, домохозяйками, пенсионерами, безработными) [25]. Обосновывая неприемлемость такой оценки здоровья, Mishan E. J. утверждает, что однобокий подход может быть оправдан только в случае, если полезность программы здравоохранения просчитана с учетом ее вклада в ВВП [26].

Принимая во внимание ограниченность подхода к оценке пользы здоровья в стоимостных показателях, многие исследователи считают более оптимальной методику, базирующуюся на экономике

благосостояния. Согласно ей, ценность здоровья должна определяться с позиций системы ценностей общества в целом, его готовности сознательно жертвовать весьма существенные ресурсы во имя улучшения показателей здоровья его членов. Из-за очевидных недостатков чисто экономического подхода к оценке здоровья он быстро устарел, хотя оценка пользы здоровья с помощью экономических показателей продолжает рассматриваться как важный и существенный критерий оценки положительных сдвигов в системе здравоохранения. Стоит, однако, упомянуть, что лишь в немногих экономических исследованиях содержится оценка косвенных издержек, и у учёных часто нет единого мнения о том, когда и как включать эти издержки в исследование [27].

Последние годы характеризуются повышением интереса к использованию индикатора «лет пролонгированной качественной жизни» (quality adjusted life years — QALY), который интегрирует два компонента — заболеваемость и смертность. Поскольку компонент заболеваемости в QALY оценивался исходя из предпочтений общества по лечению заболевания с применением в ряде случаев нескольких критериев, он стал рассматриваться как адекватный инструмент оценки состояния здоровья. Более того, поскольку с помощью QALY оценивалась так называемая полезность пациента при различных состояниях здоровья, он считался наиболее приемлемым критерием принятия решений по распределению бюджетных средств в целях достижения максимальной общественной выгоды.

В последние два десятилетия QALY стал наиболее широко используемым критерием оценки состояния здоровья и получил одобрение многочисленных агентств по ОМТ, таких как, например, Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании [28, 29]. Хотя QALY отражает общественные предпочтения в отношении лечения тех или иных состояний здоровья, он не может быть использован в качестве экономического индикатора, лежащего в основе управлеченческих решений, о которых говорилось в предыдущем разделе. Ситуация усугубляется тем, что многие государственные агентства, ответственные за оценку технологий в здравоохранении, вынуждены принимать решения без учета общественных издержек, поскольку они полностью игнорируют косвенные затраты [28, 29]. В результате вопросы, касающиеся оценки экономических последствий применения многих технологий, которые являются важной информацией для принятия решений в здравоохранении, остаются без ответа.

Из краткого описания методологических подходов к оценке пользы от здоровья следует, что использование инвестиционного подхода для оценки медицинских технологий порождает ряд проблем. Преждевременный отказ многих фармакоэкономистов от методологии человеческого капитала для

оценки изменений состояния здоровья привел к смещению акцента в пользу повсеместного принятия концепции QALY для оценки здоровья и распределения ресурсов. Необходимо законодательно закрепить инвестиционный подход, так как многие агентства по ОМТ и исследователи либо не понимают его важность, либо вообще не могут оценить более широкие экономические последствия (имеются в виду косвенные издержки), вызванные изменениями заболеваемости и смертности. Как следствие, вопросы, относящиеся к более широкой экономической полезности для общества применения новых технологий в здравоохранении, часто остаются открытыми.

Несмотря на разногласия по поводу оценки здоровья с помощью экономических показателей, мнение исследователей о важности поддержания уровня жизни и экономического роста едино, особенно в условиях старения населения и угрозы финансовой дестабилизации. Совершенно очевидно, что в этих обстоятельствах улучшение здоровья будет стимулировать экономическую ситуацию. Следует признать, что сохранение существующего жизненного уровня важная, но не единственная общественная проблема. Существуют и другие актуальные аспекты. В частности, необходимо разобраться, как здоровье влияет на экономику с позиций теории человеческого капитала. Соглашаясь с утверждением Mishan E. J. о необходимости комплексного подхода к оценке здоровья, мы не вправе отказаться от использования экономических показателей. В действительности выбор методологии не должен исключать многообразие подходов. Наоборот, для принятия решений о распределении средств следует использовать оба подхода — инвестиционный и QALY. Более того, если возникший в последнее время интерес к изучению здоровья и экономики продолжит расти, это поможет возродить интерес к теории человеческого капитала и ее трактовке оценки здоровья.

КТО ВЫИГРЫВАЕТ ОТ ИНВЕСТИЦИЙ В ЗДОРОВЬЕ?

Основываясь на утверждении, что здоровье имеет экономическую ценность, представляется целесообразным рассмотреть, кто выигрывает от улучшения состояния здоровья населения. На уровне отдельного индивидуума, очевидно, в выигрыше будет человек, чьё здоровье улучшилось, независимо от того, в чем это улучшение выражалось — в уменьшении болевого синдрома, улучшении качества жизни или экономического положения. Если же улучшение здоровья затрагивает общество в целом, то и эффект от этого будет другим, распространяясь на гораздо большее число граждан. Такой эффект включает как улучшение общих показателей здоровья общества, так и снижение заболеваемости отдельными видами болезней, в частности, инфекционными, которые могут поражать

здоровых людей. В целом, очевидно, что по мере того, как улучшается здоровье населения, общество оказывается в выигрыше и продуцирует экономический рост.

Более того, если здоровье имеет экономическую ценность, то логично, что эта ценность должна облагаться налогом. Следовательно, государство может получать прибыль от экономического роста независимо от того, чем он вызван: обычным ли развитием экономики, специальными стимулами или оздоровлением населения. В любом случае правительство получает выгоду в форме возросших налогов. Это кажущееся на первый взгляд несущественным утверждение приобретает важный смысл в условиях ограниченности финансирования социальных программ из налоговых источников и сужения налоговой базы. Так, подобная аргументация может быть потенциально использована для оказания влияния на принятие государством решений о распределении бюджетных средств в здравоохранении, подобно тому, как это происходит в сфере технологий и образования.

Согласно общепринятой точке зрения, государство может увеличить налоговые поступления за счёт повышения налоговых ставок. Однако реальная практика свидетельствует, что экономический рост в этом отношении более эффективный инструмент. Исследования показали, что влияние роста налоговых ставок на налоговые поступления ограничено, поскольку более высокие ставки побуждают уклоняться от налогов. Эта точка зрения подтверждается анализом, проведённым в США, согласно которому изменения максимальной предельной ставки налога в диапазоне от 35 до 91 % в течение 40 лет не оказало сколько-нибудь существенного влияния на долю налоговых поступлений государства в процентах к ВВП. Сторонники экономической теории предложения выступают за снижение налогов для стимулирования экономического роста как более эффективного способа для государства добиться увеличения налоговых поступлений [31]. На зависимость между экономическим ростом и увеличением налоговых поступлений указывают отчеты конгресса США [32].

Взаимозависимость между ростом экономики, налогами и здоровьем дает правительствам, в особенности тех стран, где здравоохранение финансируется из налоговых источников, значительно большие возможности влияния на размер налоговых поступлений путем распределения ресурсов в системе здравоохранения. Это значит, что часть дохода, полученного вследствие подъема экономики в результате оздоровления общества, будет изыматься в форме налогов в бюджет по мере продолжения экономического роста [8, 16, 30]. Плохое состояние здоровья может приводить к уменьшению налоговых поступлений. На это обращает внимание недавний доклад ВОЗ, посвященный экономическим последствиям заболеваний и травм [33]. Кроме

того, инвестирование в программы здравоохранения, в результате которого граждане получают возможность работать и после достижения пенсионного возраста, избегать кратковременной и долговременной нетрудоспособности и болезней, будет способствовать увеличению производительности труда и экономических выгод для работающих. Оно может также принести пользу государству как в виде роста налоговых поступлений, так и благодаря сокращению спроса на социальные программы, финансируемые из бюджетных средств.

ЦЕННОСТЬ ЖИЗНИ С ПОЗИЦИЙ НАЛОГООБЛОЖЕНИЯ

Поскольку проблема налоговых доходов всегда имела важное значение для государства, авторы данной статьи в своих более ранних работах проводили подсчет размера налогов, которые отдельный индивидуум уплачивает за свою жизнь. В разработанной нами модели чистых налоговых поступлений в течение всей жизни работающего (Lifetime Net Tax Model — LNT) медицинские затраты, связанные с зачатием одного ребенка методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), рассматриваются в качестве инвестиций в экономическое будущее страны. С помощью этой модели мы рассчитали денежные потоки между государством и гражданином для определения чистого объёма налоговых поступлений в течение жизни работника. Как правило, каждый гражданин получает от государства образование, медицинское обслуживание, социальные пособия и пенсию. Взамен этого государство имеет право на налоговые поступления в течение всей жизни человека, начиная с момента начала его трудовой деятельности [34, 35]. С помощью модели рассчитываются средние дисконтированные чистые налоговые поступления государства от гражданина как разница между суммой ежегодных валовых налоговых платежей индивидуума и выплат в его адрес из бюджета, экстраполированных на весь период жизни.

Используя моделирование налоговых доходов, мы пришли к выводу, что инвестирование средств системы здравоохранения в ЭКО экономически выгодно. Наш анализ показал, что в Великобритании при первоначальном вложении 13 тыс. фунтов стерлингов в ЭКО объём будущих налоговых поступлений приблизительно равен 109 тыс. фунтов стерлингов, что означает восьмикратную рентабельность таких инвестиций [34]. Другим важным результатом стал тот факт, что в 2005 г. в Великобритании, например путем искусственного оплодотворения, родилось 11 тыс. детей [36]. Вместе с тем, поскольку модель подведена под интересы государства, она существенно недооценивает реальную экономическую ценность человека для общества как результат того, что на протяжении всей своей жизни он с одной стороны предъявляет спрос

на материальные блага и с другой — предлагает свою рабочую силу на рынке труда.

Описанный подход нельзя рассматривать в качестве инструмента экономической экспертизы, которую обычно проводят агентства по ОМТ. Отдавая приоритет увеличению налоговых поступлений за счет улучшения состояния здоровья или сокращения смертности, он игнорирует ценность самого здоровья; в результате недооценивается выгода общества от улучшения состояния здоровья его членов. Следует отметить, что упор на обеспечение роста налоговых доходов обусловливает отношение к гражданам исключительно как к экономическим субъектам, при этом улучшение состояния здоровья трактуется лишь как инструмент воздействия на будущую экономическую активность. Что же касается инвестиционной модели здравоохранения, то она призвана решать совершенно иную проблему, а именно влияние изменений в статусе здоровья населения на бюджетно-налоговую систему государства. Такой подход может подойти и для оценки других технологий, поскольку он позволяет в рамках единой методологии и оценивать стоимость медицинских вмешательств, и решать проблему повышения производительности труда и достижения устойчивости бюджета (т.е. налоговых поступлений).

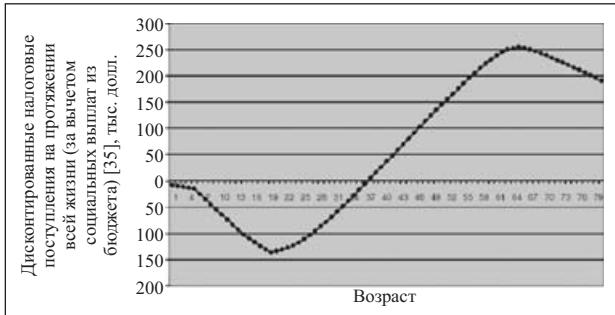
Концепция LNT хорошо обосновывает вмешательства по ЭКО, поскольку они в конечном итоге приводят к увеличению предложения рабочей силы на рынке труда. Однако, чтобы убедить представителей здравоохранения и лиц, принимающих решения, в ее основательности, концепция должна охватывать более широкий спектр медицинских вмешательств. Лечение бесплодия, бесспорно, влияет на предложение рабочей силы (этим способом в некоторых странах на свет появляется 6 % детей); но то же самое можно сказать и о любых других медицинских вмешательствах, которые спасают жизни или дают людям возможность жить дольше [37]. С экономических позиций вложение средств системы здравоохранения для рождения ребенка посредством ЭКО или спасения человеческой жизни анализируются с применением единой методологии оценки жизни человека в зависимости от размера дохода, который он зарабатывает на протяжении своей жизни. Независимо от того, чем учились инвестиции в здоровье — сотворением новой жизни или спасением жизни больного человека, конечный результат одинаков: у нас есть человек, которого не было бы, не будь эффективной медицинской технологии для его спасения или для производства новой жизни. Модель Solow R. M. (см. выше), описывающая макроэкономические последствия динамики трудовых ресурсов или, как в случае с лечением бесплодия, их увеличения, позволяет понять роль инвестиций в здоровье для экономики. То, как в дальнейшем формируются приоритетные группы пациентов и распределяются

средства здравоохранения, может напрямую влиять на экономические результаты.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕСУРСОВ И ПРИБЫЛИ ОТ ИНВЕСТИЦИЙ В ЗДОРОВЬЕ

Модель чистых налоговых поступлений в течение всей жизни работающего человека, признающая экономическую равносценность и человеческого капитала, и человеческой жизни (на примере ЭКО), хорошо иллюстрирует, как принимаются решения по распределению средств и выработка приоритетов в здравоохранении. Во-первых, программы, подобные ЭКО, воспринимаются как медицинские услуги не первой необходимости, требующие дорогостоящего вмешательства. В ходе нашего исследования мы неоднократно подчеркивали, что при более широком взгляде на проблему и с учетом более отдаленной перспективы издержки, связанные с такими программами, реально можно считать инвестициями. Во-вторых, наше исследование совершенно однозначно подтверждает полезность для общества вложений в лечение бесплодия. Однако бесплодие во многих странах не относится к приоритетам здравоохранения и, следовательно, его финансирование, как правило, ограничено. К сожалению, многим странам, где проблема старения населения стоит остро, так и не удается финансировать медицинские услуги, которые могут частично компенсировать последствия старения общества. Из предпринятого анализа вытекает, что в настоящее время очень сложно добиться интеграции достижений экономического роста в систему разработки приоритетов и принятия решений о распределении ресурсов в здравоохранении, которая продолжает по-прежнему формироваться с учетом таких факторов, как тяжесть заболевания, получение результатов от вмешательств и справедливость оказания медицинской помощи [38].

Данные, полученные нами в более ранних исследованиях, хотя отчасти имеют интуитивный характер, могут служить основанием для сопоставления двух различных процессов: расходования денег в здравоохранении и собираемости налогов. Для наглядности мы воспроизводим в этой статье рисунок из нашей предыдущей работы. Кривая на рисунке иллюстрирует денежные потоки между отдельным индивидуумом и государством в течение всей жизни человека. На ранних этапах жизни он лишь получает денежные потоки из бюджета, которые могут также рассматриваться как вложения в человеческий капитал. После начала трудовой деятельности потоки идут в обратном направлении — от него в бюджет, так как работающие граждане начинают платить налоги (подоходные и потребительские, на недвижимость, пошлины и сборы). Наконец, когда человек перестает работать, он переходит в разряд налогоплательщиков с низким уровнем налоговых отчислений, но одновременно у него по-



Фискальный баланс денежных потоков между правительством США и гражданином на протяжении его жизни (за основу взяты денежные выплаты правительства США, прогнозируемые средние доходы и продолжительность жизни)

вышается потребность в объемах потребляемых государственных услуг (таких, как здравоохранение, пенсионное обеспечение и социальные выплаты).

Затраты на услуги здравоохранения, как свидетельствуют многие исследования, достигают наивысшего уровня среди таких категорий, как пожилые граждане и дети [39, 40]. В этих группах, особенно у пожилых людей, потребность в здравоохранении выше, текущие затраты просто отражают спрос на услуги здравоохранения. Однако, когда расходование средств по различным возрастным группам рассматривается в соответствии с моделью чистых налоговых поступлений в течение всей жизни индивидуума, как показано на рисунке, эти две группы оказываются на двух противоположных полюсах экономического жизненного цикла с абсолютно различным уровнем рентабельности инвестиций в здравоохранение. Этим подтверждается, что потенциальный вклад каждой из этих групп в будущее экономическое развитие общества коренным образом отличается. Пожалуй, наиболее важно выяснить, не наносит ли увеличение расходов на одну возрастную группу ущерб другой группе. Более того, важно понять, можно ли достичь одновременного улучшения здоровья при проведении мер, нацеленных на рост будущих налоговых поступлений.

Принятие решений о выработке приоритетов и распределении ресурсов зависят от ряда факторов, содержащих определяемые различными способами нужды медицины, обеспечение справедливого доступа к здравоохранению и увеличение лет продолленной качественной жизни. Если руководители системы здравоохранения хотят повлиять на экономическую ситуацию, то необходимо продумать возможность использования части доступных ресурсов для вложения в перспективные приоритетные направления. Описанная в статье модель чистых налоговых поступлений за человеческую жизнь может дать ответ на вопрос, как инвестирование в программы здравоохранения влияет на экономическую ситуацию. Несмотря на то, что разработанная

модель использовалась для оценки лечения бесплодия, она может легко быть адаптирована для оценки любого медицинского вмешательства. В особенности это относится к затратам на оказание неотложной помощи или тем видам профилактики и лечения, которые имеют легко измеряемый результат, как, например, жизнеспасающие программы по вакцинации или хирургические вмешательства, оказывающие положительное влияние на будущую работоспособность. Однако надо признать, что такой подход не может служить единственным критерием принятия решений. Наоборот, его необходимо использовать только в комплексе с другими критериями, влияющими на разработку приоритетов. Возможно, эта модель в наибольшей степени годится для демонстрации того, куда должны направляться ресурсы и куда их не следует вкладывать, как это сделано на примере ЭКО.

Наиболее существенный недостаток использования данной модели при принятии решений заключается в том, что ее легко приспособить для обоснования инвестиций в молодых и работающих в ущерб старикам и неработающим. Принятие решений о распределении ресурсов только из соображений экономической выгоды многим представляется неприемлемым. В реальности немало прецедентов, когда приоритеты были сформированы с ориентацией на молодых людей. Проведенные опросы общественного мнения показали, что при принятии решений о выборе, кому должна в приоритетном порядке оказываться жизнеспасающая медицинская помощь, предпочтение отдавалось молодым пациентам [41, 42]. Мотивы, которыми должно руководствоваться общественное мнение, создавая более благоприятные условия для молодых по сравнению со стариками, зачастую туманны, но бытует мнение, что в их основе лежат моральные соображения и число оставшихся лет жизни. В отличие от моральных критериев, используемых в большинстве случаев для обоснования решений о перераспределении средств бюджета в пользу молодых, модель чистых налоговых поступлений в течение жизни позволяет подвести экономическую базу под описываемый ею способ распределения ресурсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для многих читателей могут показаться неприемлемыми аргументы в пользу выделения средств для разработки программ по лечению социально значимых заболеваний, продиктованные исключительно соображениями экономической выгоды или будущего роста доходов государства. С другой стороны, мы знаем, что нельзя умалять значение таких важных с позиций общества задач, как стабильность государственных финансов, экономический рост и поддержание уровня жизни. Со временем находить способы поддержания указанных показателей будет всё сложнее из-за уменьшения численности людей

трудоспособного возраста при одновременном увеличении спроса на государственные пенсии, услуги здравоохранения и социальное обеспечение. Многим странам приходится идти на принятие непростых мер для сохранения экономического роста, поддержания на должном уровне программ в сфере здравоохранения и социальной защиты, не перекладывая при этом бремя этих расходов на будущие поколения.

В действительности, каждый аспект проблемы старения населения и все возможные способы её решения не должны рассматриваться изолированно друг от друга. Если страны в состоянии добиться повышения экономической стабильности с помощью улучшения ресурсов системы здравоохранения в условиях старения населения, то, вероятно, это их путь, особенно если результатами экономического роста будут пользоваться все члены общества. Возможно, при этом понадобиться изъятие средств из одних программ здравоохранения и вложение их в другие, экономически более перспективные. Если экономические выгоды получат все члены общества, значит, и общество в целом будет в выигрыше. Напротив, игнорирование возможностей для экономического роста посредством инвестирования в услуги здравоохранения окажется серьезным упущением.

ЛИТЕРАТУРА

- Grant J et al. Low Fertility and Population Ageing: Causes, Consequences and Policy Options. Cambridge, UK: RAND Corporation, 2004.
- Directorate General for Economic and Financial Affairs (DG EFA). The Impact of Ageing on Public Expenditure: Projections for the EU25 Member States on Pensions, Health Care, Long-term Care, Education and Unemployment Transfers (2004 – 2050). Special Report 2006;№ 1.
- Klumpes PJM. The hidden public pension obligations in six European states: A generational accounting perspective. Accounting Forum 2003;27: 185–200.
- European Commission. European Economy: Generational Accounting in Europe. Directorate-General for Economic and Financial Affairs. Belgium, 2000.
- Lazear EP. Productivity and wages: Investment in physical and human capital must be supported by incentives. Business Economics 2006;41(4): 39–45.
- Carone G, Denis C, McMorrow K, et al. Long-term labour productivity and GDP projections for the EU25 Member States: A production function framework. European Commission. Directorate-General for Economic and Financial Affairs 2006;№ 253.
- Braüninger D, Walter N. Productivity miracle in the aging industrial countries. J Finan Transform 2002;6:13–22.
- Manton KG, Lowrimore GR, Ullian AD, et al. Labor force participation and human capital increases in an aging population and implications for US research investment. Proc Natl Acad Sci 2007;104(26):10802–10807.
- Longman P. The global baby bust. Foreign Affairs 2004;83(3):64–79.
- Bloom DE, Canning D. The health and wealth of nations. Science 2000; 287(5456):1207–1209.
- Sala-i-Martin X, Doppelhofer G, Miller RI. Determinants of long-term growth: A Bayesian averaging of classical estimates (BACE) approach. Am Econom Rev 2004;94(4):813–835.
- WHO Commission on Macroeconomics and Health. Health, Economic Growth and Poverty Reduction: The Report of Working Group I of the Commission on Macroeconomics and Health. World Health Organization, 2002.
- Van Zon A, Muysken J. Health as a principle determinant of economic growth. In: Lopez-Casasnovas G, Rivera B, Currais L (eds.) Health and Economic Growth: Findings and Policy Implications. Cambridge, MA: The MIT Press, 2005.
- Bloom D, Canning D, Sevilla J. The Effect of Health on Economic Growth: Theory and Evidence. Cambridge: National Bureau of Economic Research, NBER Working Paper, 2001;8587.
- Strauss J, Thomas D. Health, nutrition and economic. J Econom Lit 1998;36(2):766–817.
- Suhrcke M, McKee M, Arce RS, Tsolova S, Mortensen J. The Contribution of Health to the Economy in the European Union. Belgium: European Communities, 2005.
- Schultz TW. Reflections on investment in man. J Polit Econ 1962;70(5): 1–8.
- Becker GS. Human Capital: A Theoretical and Empirical Analysis, with Special Reference to Education. Chicago, IL: University of Chicago Press, 1964.
- Grossman M. On the concept of health capital and the demand for health. J Polit Econ 1972;80:223–255.
- Solow RM. A contribution to the theory of economic growth. Quart J Econom 1956; 70(1): 65–94.
- Sala-i-Martin X. On the health-poverty trap. In: Lopez-Casasnovas G, Rivera B, Currais L (eds.). Health and Economic Growth: Findings and Policy Implications. Cambridge, MA: The MIT Press, 2005.
- Edwards LN, Grossman M. The Relationship Between Children's Health and Intellectual Development. NBER Working Paper 1980;№ 213.
- Sorenson C, Drummond M, Kanavos P. Ensuring Value for Money in Health Care: The Role of Health Technology Assessment in the European Union. Denmark: WHO Regional Office for Europe on Behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2008.
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, press 2nd edn. Oxford, UK: Oxford University Press, 1997.
- Hauck K, Smith PC, Goddard M. The Economics of Priority Setting for Health Care: A Literature Review. Washington, DC: World Bank, 2002.
- Mishan EJ. Evaluation of life and limb: A theoretical approach. J Polit Econ 1971;79(4):687–705.
- Jacobs P, Fassbender K. Indirect costs in the Health Economics Evaluation Literature: A Survey Article. Edmonton: Institute of Health Economics. Canada Working Paper 1997;97–4.
- Tam TYH, Smith MD. Pharmacoeconomic guidelines around the world. ISPOR Connections 2004;10(4):5–15.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2004) Guide to the methods of technology appraisal, 2004, http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/TAP_Methods.pdf, accessed 23 September 2009.
- Hauser WK. Taxation and Economic Performance. Stanford University, CA: Hoover Institution Press, 1996.
- Laffer AB. The Laffer curve: Past, present, and future. Washington, DC: Heritage Foundation, 2004;№ 1765.
- Saxton J. Taxes and long-term economic growth: A joint economic committee report. United States Congress, 1997, <http://www.house.gov/jec/growth/longterm/longterm.pdf>, accessed 11 June 2009.
- World Health Organization (WHO). WHO Guide to Identifying the Economic Consequences of Disease and Injury. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2009.
- Connolly M, Gallo F, Hoorens S, Ledger W. Assessing long-run economic benefits attributed to an IVF-conceived singleton based on projected lifetime net tax contributions in the UK Human Reproduction 2009;24(3):626–632.
- Connolly M, Pollard M, Hoorens S, et al. Long-term economic benefits attributed to IVF conceived children: A lifetime tax calculation. Am J Managed Care 2008;14(9):598–604.
- Andersen AN et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: Results generated from European registers by ESHRE. Human Reproduction 2009;1(1):1–21.
- Andersen AN, Erb K, Louis B. Register data on assisted reproductive technology (ART) in Europe including a detailed description of ART in Denmark. Int J Androl 2006;29:12–16.
- Goddard M, Hauck K, Preker A, Smith PC. Priority setting in health — A political economy perspective. Health Econom Policy Law 2006;1:79–90.

39. Stanton MW, Rutherford MK. The High Concentration of US Health Care Expenditures. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; Research in Action Issue 19. AHRQ Pub. 2005; № 06–060.
40. Summerfield C, Gill B. Social Trends № 35 Office for National Statistics, 2001;Research Paper 2005; № 01.23.
41. Cropper ML, Ayede SK, Portney PR. Preferences for life saving programs: How the public discounts time and age. J Risk Uncertainty 1994; 8:243–265.
42. Lewis PA, Charny M. Which of two individuals do you treat when only their ages are different and you can't treat both? J Med Ethics 1989;15: 28–32.

Сведения об авторах*:

Марк П. Коннолли

генеральный директор консалтингового агентства Global Market Solutions, Швейцария, д-р эконом. наук, фармакоэкономист

Мартен Постма

профессор фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии фармацевтического факультета университета Гронингена, Нидерланды

*** В подготовке статьи принимала участие**

Максимова Людмила Валериевна

заведующая отделом внешних связей НИИ КЭФ РГМУ, канд. экон. наук

Адрес для переписки:

Dr Mark Connolly, Managing Director, Global Market Access Solutions, St Prex, Switzerland

E-mail: mark@gmasoln.com

В России:

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245-3807.

E-mail: lvm2309@mail.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Management and Health Economics

Health care as investment: implications for an era of ageing populations

M. Connolly, M. Postma

This article analyzes the role of health as important public investment and how health investments can impact economic indicators and specifically tax revenues for government. To illustrate some features of investing in health, the authors draw on their past experience of developing a government perspective health investment model that considers future tax revenues generated by investing in fertility programs. The article also considers impact of health investment framework on evaluation of health technologies assessment (HTA) and the allocation of health-care resources.

KEYWORDS: economic growth, health investment, economics, economic evaluation, health costs, ageing populations.

FOREWORD BY DR. MARK CONNOLLY

The demand for healthcare is without limits. Consequently this can pose problems for publicly financed health systems as insufficient resources are available to pay for all medical services that are demanded. In the broader context of government funded programs, demand for a range of government services, including healthcare, can compromise sustainability of public finances under a range of different situations. Across Europe, sustainability of public finances remains a key priority because of the looming effects of ageing populations and the spending hangover from the recent financial crisis that gripped the world. At the heart of sustainability is the ability of governments to raise revenue, i.e., taxes and decrease expenditure, both of which are driven by demographic factors such as working age population, labour force participation, and the proportion of working-aged people relative to the number of retired persons. Therefore, changes in demographic factors can influence revenue for governments and public spending on different age cohorts.

The relationship between health and economic outcomes such as increased productivity and economic growth is established in both the disciplines of medi-

cine and economics. Increasingly, the reciprocal relationship between health and economic growth has been discussed in the context of aging populations as a compensating mechanism to try and maintain economic growth as the supply of labor starts to contract. As the number of working aged people starts to decline or shrinks proportionally to the non-working aged populations, attempts to maintain productivity will require getting the most of every available worker to try and maintain economic living standards. As population health improves, increasing health status enables more people to supply labor to the market. Increased labor supply could be reflected as either increased survival, increased productivity, or decreased disability. As the proportion of people working increases, the benefits of improved labor force participation will benefit government accounts through improved tax receipts and reduced disability costs. The «government perspective» analytic framework described is not a substitute to the health technology assessment (HTA) framework widely applied to health care, rather as a complementary approach for informing the externalities of health on government finances.

Этапы развития системы доступа новых лекарственных препаратов и медицинских технологий

В. В. Омельяновский¹, М. Ю. Фролов², И. Г. Солдатова¹

¹ НИИ клинико-экономической экспертизы и фармацеекономики РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского ГМУ, Волгоград, Россия

Система возмещения стоимости лекарственных препаратов (ЛП) и медицинских изделий (МИ) относится к существенным факторам определения их доступности. В связи с тем, что здравоохранение в мире становится все более дорогостоящим, последние десятилетия характеризуются внедрением новых подходов к сдерживанию затрат на здравоохранение и ограничению применения неэффективных или недостаточно эффективных технологий, в том числе к повышению требований для включения новых ЛП и МИ в возмещаемые перечни. Требования к предоставлению данных по экономической эффективности медицинских технологий, их влиянию на необходимый суммарный бюджет, оформленные в специальных досье, становятся все более распространенными и регламентированными. В статье рассматривается история подходов и требований к проведению клинико-экономического анализа со стороны регуляторных органов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: система возмещения стоимости лекарственных препаратов (ЛП) и медицинских изделий (МИ), ограничительные списки, эффективность медицинских технологий (МТ), экспертиза новых технологий, анализ влияния на бюджет (АВБ), НТА досье.

63

Следует не говорить что,
А учить мыслить как...

RI CEE & Ph, 2009

Система возмещения стоимости лекарственных препаратов (ЛП) является необходимым условием обеспечения адекватного уровня лекарственной помощи населению. Государство должно гарантировать, что пациентам не придется платить больше, чем они смогут заплатить. Это обеспечивает определенный уровень оказания медицинской помощи и способствует соблюдению принципов социального равенства в обществе в сфере лекарственного обеспечения.

Так как крупные фармацевтические компании, производящие дорогостоящие и инновационные ЛП, заинтересованы в их финансировании со стороны государства (страховых компаний), то именно это делает для них критически важным включение новых препаратов в списки возмещаемых лекарственных средств. «Попадание» в списки во многом определяет успешность и возврат инвестируемых в фармацевтическую индустрию средств.

К основным аспектам лекарственного обеспечения можно отнести: специальные подходы к ценообразованию на лекарственные средства; созда-

ние и систему формирования ограничительных перечней; систему со-платежа на ЛП, что сопряжено с увеличением доли участия пациентов в их оплате; ограничение ставки прибыли в фармацевтической сфере бизнеса за счет снижения оптовых и розничных наценок; ограничение бюджетов на лечение одного пациента с конкретным заболеванием и многие другие. Однако следует отметить, что ни одна из представленных мер самостоятельно не обеспечивает сдерживание растущих затрат на лекарственное обеспечение. Национальные регуляторные органы предпринимают определенные меры ограничения и поощрения, чтобы влиять на предложение фармацевтической продукции и спрос на нее. Регулирование нацелено на ограничение стоимости препаратов льготного отпуска или так называемых возмещаемых препаратов путем контроля цен и (или) организации самой системы возмещения.

К традиционным инструментам регулирования системы лекарственного обеспечения и ценообразования можно отнести:

Ограничительные списки, под которыми понимаются обязательные к применению и рекомендательные списки ЛП, носящие ограничительный характер для использования и закупок; отрицательный и положительный списки, определяющие стоимость каких препаратов возмещается для пациента;

Степень (или доля) возмещения, которая определяет уровень возмещения (доля возмещения от стоимости препарата может колебаться в пределах от 0 до 100 %), что зависит от свойств препарата и установленных правил системы возмещения;

Механизм установления цены характеризует систему ценообразования, которая может формироваться свободно, т.е. независимо (Великобритания, Германия), или в зависимости от результатов сопоставления цен на сходные ЛП — в самой стране или же в других странах на те же самые препараты.

Системы стимулирования врачей к выписке тех или иных ЛП определяются установленной системой выписывания препаратов либо по международному непатентованному названию (МНН), либо по необходимости указывать его торговое название, существованием контроля за расходами путем определения максимального бюджета на ЛП или медицинскую помощь в целом, имеются и другие пути стимуляции врачей к экономии средств.

Руководства и протоколы определяют «свободу» врачей в назначении тех или иных препаратов в зависимости от вида заболевания и его формы, возрастной категории и др.

Традиционный подход по оценке эффективности и безопасности ЛП для его регистрации во многих странах сегодня оказывается недостаточным для включения препарата в списки возмещаемых лекарственных средств и формуляры.

Все ЛП и МИ должны получить разрешение на их реализацию в регулирующих органах. Однако регистрация и, соответственно, получение разрешения на продажу не означает автоматическое покрытие стоимости из бюджета и фондов страхования. Во всех странах ЕС действуют ограничительные списки.

В разных странах действуют различные механизмы определения статуса возмещения (включения в положительный список) и критерии исключения препаратов из числа возмещаемых (включения в отрицательный список).

Национальные системы возмещения стоимости ЛП в странах Западной Европы были сформированы на основе принципов включения или исключения. В тех системах возмещения, которые были построены по принципу включения, механизм возмещения стоимости автоматически начинал работать после регистрации препарата (разумеется, это не гарантировало, что новый препарат будет выписан-

ваться врачами); препараты, на которые не распространяется система возмещения стоимости, т.е. исключенные из системы возмещения, попадали в так называемый «отрицательный список». В тех странах, где действовала исключительная система, фармацевтические компании должны были дополнительно подавать заявку на возмещение стоимости своих ЛП, включая результаты фармакоэкономического анализа, и в случае получения одобрения, эти препараты включались в «положительные списки». Такая система в определенной степени сохранилась и сейчас, однако претерпела серьезные изменения и развитие.

В некоторых странах процесс включения препаратов в категорию возмещаемых может затягиваться с тем, чтобы сдержать рост расходов на фармацевтическую продукцию. Как правило, основным критерием сохраняется терапевтическое преимущество ЛП, однако все больше практикуется сравнительный анализ соотношения цена-эффективность с препаратами, уже имеющими статус возмещаемых.

С этой точки зрения основной акцент в деятельности компаний при продвижении препаратов заключался в разработке правильной маркетинговой стратегии и активности компаний, в том числе медицинских представителей. После включения ЛП в ограничительные списки его назначение становилось доступным для потенциальных пациентов и его применение определялось в первую очередь сформированным в медицинском сообществе мнением. «Свобода» врачей в выписке того или иного препарата в амбулаторной практике административно никак не регламентировалась.

В условиях стационара назначение препаратов, как правило, оставалось менее свободным, так как уже в конце 1990-х годов подвергалось контролю со стороны страховых и управляющих компаний, а также непосредственно администрации стационаров, клинических фармакологов, фармацевтов, специалистов по управлению качеством или других специалистов, ответственных за расходование бюджета на ЛП. Для контроля выписки ЛП в госпитальной практике и соответственно расходов на них в каждом стационаре начали создавать и использовать формулярные перечни, определяющие назначение только входящих в них ЛП. В связи с ограничением процесса включения препаратов в больничные формуляры возможностями «лекарственного» бюджета, их цена остается существенным критерием закупок [1].

В 1970 – 1980-е годы в начальный период формирования системы включения ЛП в положительные или возмещаемые перечни строилась на традиционных требованиях, необходимых для регистрации ЛП — безопасность, клиническая эф-

фективность и качество продукта, его производственные характеристики.

Клинические преимущества нового ЛП определяются его клинической эффективностью, безопасностью, переносимостью, простотой назначения и противопоказаниями. Информирование медицинского сообщества о дополнительных клинических преимуществах новых ЛП по сравнению с применяемыми альтернативами было основным инструментом увеличения продаж ЛП.

Возрастание стоимости оказания медицинской помощи населению и отдельно расходов на медикаментозную терапию на фоне периодических экономических катаклизмов **в конце 1990-х годов и позже** привело к необходимости внедрения специальных, более углубленных подходов для разработки критериев включения ЛП в систему возмещения, что представлялось особенно актуальным для новых и дорогостоящих препаратов.

В соответствии с принятой в ряде стран кластерной или референтной системой возмещения, новый ЛП для возмещения его стоимости должен «попасть» в соответствующий кластер либо дополнительно к уже включенным в кластер препаратам, либо «вытеснив» и/или заменив их. Кластер или референтные группы ЛП объединяются по следующим принципам: одно и то же действующее вещество (в одну группу попадают оригинальные препараты и их генерические версии), препараты с единными терапевтическими или фармакологическими сходствами (аналоги или так называемые mee-too-препараты), комбинации нескольких действующих веществ со сходной терапевтической эффективностью (например, комбинированные препараты).

По сравнению с принятыми ранее требованиями для возмещения стоимости медикаментозной терапии возникла необходимость оценки эффективности новых технологий в условиях реальной клинической практики параллельно с анализом изменения качества жизни, традиционного анализа «затраты-эффективность», анализа влияния на бюджет и др.

Анализ влияния на бюджет (АВБ) — это комплексная экономическая оценка медицинских технологий (МТ), проводимая вместе с анализом затратной эффективности для принятия решения по вопросам возмещения и ценообразования или при формировании перечней ЛП [2]. Цель данного анализа состоит в оценке финансовых последствий согласования и внедрения новых МТ (ЛП или МИ) в условиях ограниченного бюджета.

Следует отметить, что АВБ представляет собой более углубленный и практически-ориентированный метод исследования, призванный предоставить информацию для оценки клинической и экономической эффективности собственно ЛП. По

сравнению с традиционными методами данный подход в большей степени ориентирован на понимание, как новая технология влияет на суммарные затраты при лечении заболевания в условиях его ведения в реальной клинической практике, в конкретном регионе при ограниченном финансировании.

В то же время следует осознавать объективные ограничения для применения АВБ, связанные с отсутствием дезагрегированных данных по стоимости заболевания, так как именно при этом анализе необходимо иметь возможность оценить суммарные затраты на заболевание и возможность перераспределения их структуры до и после внедрения новой технологии.

В том случае, когда новый ЛП имеет достаточную высокую стоимость, необходимо предоставлять данные о его дополнительных клинических преимуществах или дополнительной ценности его применения, что базируется на проведении так называемого инкрементального анализа. Этот вид анализа позволяет оценить стоимость единицы приращенного клинического эффекта при применении новой технологии по сравнению со стандартной, доминирующей терапией сравнения.

На основании результатов проведенных исследований соответствующие регуляторные и экспертные органы осуществляют выбор между новой более дорогой опцией с дополнительными клиническими преимуществами (клинической ценностью) и стандартной терапией [3].

Таким образом, последние годы характеризуются повышением требований к проведению специфических исследований по оценке не только клинической, но и экономической эффективности препарата в условиях реальной практики ведения пациентов.

И это может легко быть проиллюстрировано на примерах принятия решений по вопросам возмещения и включения в ограничительные перечни в Великобритании, Швеции, Германии, Италии и других странах Европы [4, 5].

Еще одним инструментом системы контроля расходов на ЛП в последние годы становятся меры по дифференцированному ограничению их выписки. Традиционно решения по возмещению стоимости препарата принимается в соответствии со всеми его показаниями.

В последнее время регуляторные органы стали вводить ограничения на возмещение стоимости ЛП или МИ в зависимости от тех или иных социальных или медицинских критериев. Эти ограничения в первую очередь связаны с отсутствием необходимых средств и направлены на использование МТ в тех случаях, где их применение обеспечивает максимальный и наименее затратно-эффективный результат. Выбор медицинских критериев опре-

деляется существующими рекомендациями и протоколами лечения, научными исследованиями, демонстрирующими наибольшую клиническую эффективность МТ или обязательность ее применения в конкретном сегменте пациентов (форма заболевания, степень тяжести, сопутствующие заболевания). В любом случае эта мера ограничивает возможность назначения препарата, т.е. расходного бюджета (Великобритания, Германия, Франция). Этот подход, фактически как и расширение отрицательного или не возмещаемого перечня, ограничивает и контролирует затраты на ЛП. В то же время ограничения по выписке возмещаемых препаратов тесно связаны с АВБ, так как они должны основываться на результатах проводимого анализа для показаний, серьезно влияющих на затраты. Эта система может варьироваться в разных странах, однако такой подход распознается как основной тренд в развитии системы возмещения в Европе и Америке.

Следует отметить, что внедрение подобных подходов к контролю выписки возможны при существовании «зрелой» системы информатизации лекарственного обеспечения, т.е. с возможностью контроля выписки препаратов по диагнозам, формам и степеням тяжести заболевания.

Экономический анализ, основанный на результатах или проводимый одновременно с клиническими исследованиями, имеет ряд преимуществ. Однако обеспечить проведение контролируемых исследований само по себе достаточно сложно, дорого и требует значительного финансирования. В связи с этим было бы утопичным во всех случаях ожидать проведение клинико-экономической оценки новых технологий на основе проспективных подходов изучения клинической эффективности.

С другой стороны, допускается представление данных моделирующих исследований, использующих реалистичные и эксплицитарные (прозрачные) допущения, основанные на данных клинических исследований с высоким уровнем доказательности и клинической убедительности, а также данных реальной практики и официальных источников [6].

Структура исследования в случае проведения моделирующих исследований представляется математической моделью течения заболевания (обычно в автоматизированной версии), включающей результаты и затраты на лечение.

В дополнение следует отметить, что моделирующие исследования позволяют экстраполировать имеющиеся данные на более длительные временные интервалы, что оказывается полезным при оценке экономической приемлемости лечения пациентов с хроническими заболеваниями.

Последние годы характеризуются повышением требований к представлению данных для их дополн-

ительной экспертизы перед централизованным финансированием, т.е. ЛП или МИ после их регистрации, допуска на рынок и разрешения на продажу должны проходить дополнительную оценку их клинической и экономической эффективности для включения в ограничительные перечни, финансируемые за счет основных плательщиков, государства или страховых компаний. Таким образом, в результате происходящих изменений появляется дополнительный этап между регистрацией препарата в стране и возмещением стоимости при его назначении. С этой точки зрения, в настоящее время доступ на рынок — это не только представление предрегистрационных данных (как для EMEA и FDA), но и подготовка серьезных **HTA** (Health Technology Assessment) **досье** для регуляторных органов, ответственных за принятия решений по возмещению и формированию соответствующих списков [7, 8]. НТА досье или досье по оценке медицинской технологии сегодня сильно различаются в разных странах. Тем не менее все НТА досье в своей основе содержат аргументированное обоснование эффективности предлагаемой новой технологии, ЛП или МИ, включающие распространность и потери государства ввиду заболевания, данные о реальной клинической практике и рекомендации по его ведению, о клинической эффективности и безопасности препарата, включая его сравнительную эффективность с доминирующими походами лечения, о затратной эффективности и результатах АВБ. Эта часть может также содержать сведения по влиянию нового препарата на качество жизни пациентов. Данные об экономической приемлемости препарата могут быть получены параллельно с проведенными клиническими исследованиями в III и IV фазах.

Отдельное внимание в современных подходах к экспертизе новых технологий уделяется их эффективности в реальной клинической практике. Так, если проанализировать эволюцию доказательной базы по ЛП и МИ, можно отметить, что долгое время основным аргументом для регуляторных органов оставался анализ, проведенный на основе принципов доказательной медицины. Этот подход до настоящего времени остается основным при проведении предрегистрационной экспертизы.

Результаты контролируемых исследований могут быть недостаточно типичными с точки зрения анализируемых результатов лечения, так как не всегда отражают реальное положение «существующей» практики ведения и лечения пациентов. Это связано с тем, что такие исследования проводятся по заданному дизайну и протоколу, определяющим повышенную комплаентность лечения, на «рафицированных» пациентах, отобранных на основе жестких критерии включения и исключения, что опять-таки не отражает реальную эффективность и

затраты на лечение больных в клинической практике. В связи с этим при оценке МТ для включения их в систему возмещения необходимо предоставление данных об эффективности новой технологии в реальной практике по сравнению с уже финансируемыми альтернативами. Именно эффективность МТ в реальной практике представляется основным параметром, определяющим ее клиническую ценность. Тем не менее конкретные преимущества могут быть связаны с противопоказаниями к препарату, способом введения и другими его специфическими особенностями.

Современные тенденции в развитии системы возмещения свидетельствуют о регионализации экспертизы и принимаемых решений. Так, в странах Европы и Америки регуляторные органы анонсировали новые инициативы по формированию более эффективной системы медицинской помощи путем децентрализации системы принятия решений и внедрения рыночных механизмов. В большинстве случаев данный подход был реализован в фармацевтическом секторе. Суть происходящих изменений заключается в том, что региональные регуляторные органы получили возможность самостоятельно определять и внедрять политику лекарственного обеспечения и ту «степень свободы», в рамках которой врач может выписывать те или иные препараты с последующим возмещением их стоимости. Все большее число стран внедряют принцип разделения систем поставщиков и плательщиков. Основная идея данного подхода состоит в формировании субъекта, определяющего потребность (т.е. плательщика), отличного от другого субъекта, определяющего логистику обеспечения.

В таком случае при децентрализации процесса традиционно основная целевая аудитория перестает быть единственной — на первый план выходят децентрализованные регуляторные структуры.

Вид и структура таких децентрализованных регуляторных органов может сильно различаться в разных странах. Они могут быть представлены как региональными регуляторными структурами (в Швеции и Испании), как независимыми плательщиками или медицинскими страховыми компаниями (в Германии), так и ассоциациями госпиталей или менеджерами-управленцами клиник. В этом случае положительное решение по возмещению стоимости конкретного препарата, принятное на федеральном или национальном уровне, не является обязательным для децентрализованных или региональных органов и служит некой рекомендательной предпосылкой для последующего процесса принятия решения по созданию формуляра на более «низком» уровне (локальный уровень). При этом формуляр содержит ограниченный перечень ЛП для каждого показания, что и определяет

«степень свободы» практикующих врачей по выбору препарата, вошедших в данный формуляр.

Таким образом, происходящие в Европе изменения выводят на первый план региональные регуляторные органы, определяющие «правила игры» в системе возмещения стоимости ЛП на локальном уровне.

Для повышения прозрачности и объективности принимаемых решений соответствующие органы разрабатывают руководства по созданию специальных «досье» и предъявляемые к ним требования. Как правило, в таком документе должны быть представлены данные об эффективности, безопасности, простоте использования, показаниях и противопоказаниях, данные о затратной эффективности, влиянии технологии на суммарный бюджет и особенно на лекарственное обеспечение.

Формат таких «досье» может сильно изменяться на уровне разных административных органов. В основу могут быть положены национальные требования, однако конечный формат таких документов — это прерогатива локальных органов.

Плательщики в процессе формирования перечней возмещаемых препаратов должны найти оптимальный компромисс как между обеспечением качественного медицинского обслуживания, так и сдерживанием роста затрат на лекарственное обеспечение и всю систему здравоохранения.

Сдерживание затрат представляется серьезной проблемой для оптимизации расходов, однако при наличии конкурирующих плательщиков сохранение определенного качества оказания медицинской помощи становится критическим фактором удержания пациентов в системе. В этом смысле повышается роль осознания ценности медицинской услуги с точки зрения пациентов и общества в целом. При этом может создаваться такая ситуация, когда во главу угла будут ставиться не только критерии качества медицинской помощи, такие, как эффективность и безопасность, но и другие факторы, определяемые предпочтением плательщика, общества или самого пациента. Таким примером могут служить условия пребывания пациентов в клинике, простота логистики оказания медицинских услуг и время, затрачиваемое на диагностику и лечение самого заболевания (т.е. длительность пребывания в стационаре). Для стационаров уменьшение числа койко-дней путем применения более эффективных методик диагностики и лечения оказывается критичным при системе оплаты по «пролеченому случаю» (система DRG) [9]. С этой точки зрения важность осознания того или иного фактора и критерии предпочтения при принятии решений по вопросам выбора видов оказания медицинской помощи и «поставщика услуг» значительно повышается.

Современная система экспертизы новых технологий на основе проведенных многоцентровых рандомизированных клинических исследований в настоящее время требует определенных коррекций с точки зрения необходимости оценки технологий и их эффективности в реальной практике. Так, регуляторные органы ряда европейских стран при рассмотрении досье на новые МТ требуют представления результатов клинических исследований, проводимых через 3–5 лет после появления препарата на рынке или представлять данные по ценности инновации (value of innovation) [10].

Для оценки представляются данные проспективных исследований, регистров пациентов для анализа влияния заболевания на клинические и пациент-специфические исходы лечения.

Информация, содержащаяся в регистре, дополняет данные доказательной медицины. Это подразумевает формирование требований по предоставлению клинических и экономических данных, полученных не только на основе принципов доказательной медицины, но и с учетом исследований реальной практики. Такие данные повышают практическую значимость и приемлемость принимаемых решений в условиях конкретного региона и в условиях конкретного финансового обеспечения системы здравоохранения.

Таким образом, каждое правительство стремится контролировать рост затрат путем внедрения политики и процедур ограничения дорогостоящих технологий, в том числе затрат и на ЛП. В первую очередь это связано с контролем закупочных цен и переговорными технологиями на уровне стационаров, контролем централизованных закупок для амбулаторной помощи посредством ограничения выписки и затрат на конкретные ЛП. Из-за недостаточной эффективности ограничительных мер на федеральном уровне регуляторные органы инициируют дополнительное внедрение требований к проведению оценки предлагаемых к возмещению МТ, их сравнение с другими, применяемыми в реальной практике альтернативными подходами [11].

В настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к усилению роли экспертных, общественных и пациентских организаций в процессе принятия решений по новым технологиям. Именно это требует представления не только результатов клинико-экономических исследований с точки зрения медицинской общественности, но и с позиции их значимости непосредственно для пациентов.

В то же время дополнительные требования к изучению новых технологий представляют собой и дополнительные административные барьеры, повышающие риск для производителей. Это связано со снижением вероятности возмещения стоимости, снижением потенциала рынка, удлинением периода между регистрацией препарата и моментом воз-

мещения его стоимости со стороны государства, а также с дополнительным финансированием исследований по изучению препарата в рамках глобальной стратегии доступа на рынок (market access). Организация дополнительной экспертизы ЛП на уровне национальных и региональных регуляторных органов также способствует ограничению доступности препарата для пациентов, что в свою очередь приводит к снижению «привлекательности» инвестиций в фармацевтическую отрасль и может тормозить дальнейшее развитие биотехнологических наук в целом.

Таким образом, процесс роста расходов на лекарственное обеспечение и другие дорогостоящие технологии должен жестко контролироваться государством и обществом через внедрение институтов независимой и компетентной экспертизы. Однако следует осознавать необходимость обеспечения условий для финансирования научных исследований и новых МТ. Их финансирование создает серьезные преимущества как для здоровья пациентов и развития медико-биологической науки, так и для развития других сопредельных научных немедицинских направлений, повышающих уровень развития общества. Регулирование сферы здравоохранения, как и создание инвестиционной привлекательности фармацевтической отрасли, представляют собой крайне тонкие и чувствительные сферы, требующие очень осторожного и внимательного отношения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Омельяновский В. В., Белоусов Ю. Б., Попова Ю. Н. Что такое фармакоэкономика и существующие методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение. Инфекц. и антимикроб. терапия 1999; № 3: 54–58.
2. Josephine AM, Sean DS, Lieven Annemans, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ispor task force on good research practices—budget impact analysis. Value Health 2007; 10(5).
3. <http://www.has-sante.fr>
4. <http://www.ispor.org>, <http://www.vfa.ge>, <http://www.has-sante.fr>
5. <http://www.tlv.se>, <http://www.agenziafarmaco.it>.
6. Омельяновский В. В., Семенов В. Ю. Экономика здравоохранения: роль моделирующих исследований. Вестн. организ. здравоохран. 2001; № 1:88 – 93.
7. <http://www.fda.gov.com>
8. Авксентьева М. В., Омельяновский В. В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. Мед. технол. Оценка и выбор. 2010; № 1:52 – 58.
9. Вязников В. Е. Введение диагностически связанных групп в России с учетом международного опыта как основа повышения эффективности больничных учреждений Новые лекарственные препараты. Как оценить инновационность? Мед. технол. Оценка и выбор. 2011; № 1(3): 51 – 56.
10. Омельяновский В. В., Сура М. В., Свешникова Н. Д. Новые лекарственные препараты. Как оценить инновационность? Мед. технол. Оценка и выбор. 2011; № 1(3):34 – 41.
11. Семенов В. Ю., Шишкакова Г. Г., Омельяновский В. В., Сура М. В. Опыт работы формулярной комиссии Министерства здравоохранения Московской области по формированию Перечня региональной льготы. Мед. технол. Оценка и выбор. 2010; № 2:33–38.

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович
директор НИИ КЭЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова,
д-р мед. наук, профессор

Фролов Максим Юрьевич
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической
аллергологии ФУВ ВГМУ, заведующий курсом клинической

фармакологии, главный внештатный клинический фармаколог
КЗО Волгоградской области, канд. мед. наук

Солдатова Ирина Геннадьевна
зам. директора НИИ КЭЭФ РГМУ им. Н.И. Пирогова,
канд. мед. наук

Адрес для переписки:
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14
Телефон: +7 (499) 245-3807
E-mail: niikeef@yandex.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Upgrading Healthcare

Developmental stages of market access system for the new drugs and medical technologies

V. V. Omelyanovsky, M. Yu. Frolov, I. G. Soldatova

The reimbursement system for drugs and medical devices is a significant factor that defines their accessibility and affordability. Due to increasing prices in healthcare worldwide, the last decades are characterized by the infusion of innovative approaches to cost-containment in healthcare and by the restriction of the ineffective or insufficiently effective technologies utilization. The requirements for including new drugs and medical devices into reimbursement lists have increased. Evidence of cost-effectiveness and budget impact of new technologies is more and more often required when dossier for health technology assessment (HTA) is submitted. The history of approaches and requirements to clinical and economical analysis from the regulatory authorities' point of view are considered in the article.

KEYWORDS: reimbursement system for drugs and medical devices, restrictive lists, effectiveness of medical technologies, appraisal of new technologies, budget impact analysis, HTA dossier.

Фармакокинетика лекарственных средств у детей разных возрастных групп

С. К. Зырянов¹, А. В. Соколов², Ю. Б. Белоусов¹

¹ Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Испытательный центр экспертизы ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России (ФГБУ НЦ ЭСМП), Москва, Россия

Фармакокинетика у детей разных возрастных групп имеет особенности на различных этапах: всасывание, распределение, метаболизм, выведение. Знание фармакокинетических свойств лекарственных препаратов у детей позволит повысить эффективность и безопасность проводимой лекарственной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственная терапия, фармакокинетика, особенности у детей, всасывание, распределение, метаболизм, выведение.

Пристальный интерес врачей во всем мире к клинической фармакологии и ее составной части — клинической фармакокинетике вызван надеждой клиницистов на то, что это направление позволит создать глубоко научные, а потому объективные основы безопасного и эффективного применения лекарств. Лечение лекарствами в значительной мере остается искусством врача, которое вырабатывалось многолетним применением метода «проб и ошибок». И так же, как другие виды искусства, фармакотерапия не может быть удовлетворительно представлена в виде суммы прописей, верных во всех случаях жизни. Современная клиническая фармакокинетика вносит большой вклад в создание практической науки, как лечить лекарствами.

Термин «фармакокинетика» в 1953 г. предложил F. H. Dost. В первом номере журнала «Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics» было дано такое определение: «Фармакокинетика — это исследование кинетики всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарств в сопоставлении с соответствующим фармакологическим, терапевтическим или токсическим эффектом у человека и животных». Год спустя, во введении к сборнику материалов первого симпозиума по клинической фармакокинетике, дано следующее определение этой дисциплины: «Клиническая фармакокинетика — это отрасль науки о здоровье, которая использует фармакокинетические подходы для безопасного и эффективного терапевтического применения лекарств у конкретных больных».

Таким образом, оптимизация фармакотерапии невозможна без знания фармакокинетических

параметров лекарственного средства (ЛС) и особенностей его фармакокинетики у конкретного больного.

Влияние возраста на распределение и циркуляцию ЛС проявляется в основном в крайних возрастных группах: с одной стороны — у новорожденных и детей 1-го года жизни, с другой — у пожилых людей старше 60 лет. У разных людей возрастные изменения фармакокинетики, так же, как и различных физиологических параметров, происходят с разной скоростью и зависят от многих средовых факторов.

Детский организм имеет ряд существенных отличий от организма взрослого человека. Именно эти отличия и особенности фармакокинетики ЛС в детском возрасте рассмотрены в данной статье.

ВСАСЫВАНИЕ

Особенности всасывания препаратов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) у новорожденных детей и грудных младенцев определяются следующими факторами:

1. pH содержимого желудка в течение нескольких суток после рождения близко к нейтральному и снижается очень медленно, достигая значений pH желудочного сока, характерных для взрослых, после двухлетнего возраста;
2. нерегулярное и обычно медленное опорожнение желудка в течение первых шести месяцев жизни (опасность введения гиперосмолярных растворов — некротизирующий энтероколит);

3. низкая микробная обсемененность кишечника;
4. высокая активность β -глюкуронидазы в кишечнике (повторное всасывание высвобожденного из связи с глюкуроновой кислотой неполярного, легко реабсорбирующегося исходного вещества — энтерогепатическая циркуляция);

5. ослабленная желчевыводящая функция.

В результате высоких значений рН желудка младенцев отмечается меньшее расщепление некоторых пенициллинов и их более высокая биодоступность при приеме внутрь. Наоборот, ряд препаратов, имеющих кислотные свойства (фенобарбитал, фенитоин, налидиксовая кислота и др.), более интенсивно ионизируются при нейтральном значении рН, что приводит к уменьшению их всасывания у младенцев. Разнонаправленное влияние физиологических особенностей ЖКТ новорожденных на абсорбцию ЛС приводит к тому, что одни препараты (теофиллин, эритромицин) всасываются быстрее, другие (рифампицин) — медленнее, чем у взрослых. Значительные изменения всасывания наблюдались при введении ЛС внутрь недоношенным новорожденным. Например, максимальная концентрация хлорамфеникола достигалась только через 12 часов после однократного введения препарата.

При пероральном назначении растворов следует учесть, что гиперосмолярные растворы любых веществ (в том числе сахарозы, натрия гидрокарбоната и пр.) относятся к факторам, способствующим развитию некротизирующего энтероколита. Так, сообщалось о случаях развития данного заболевания у недоношенного новорожденного после назначения ему через рот раствора кальция глюконата, добавленного к питательной смеси, введенной через назогастральный зонд.

Для предсказания возрастных особенностей всасывания ЛС в желудке необходимо учитывать, что рН в нем на высоте секреции соляной кислоты составляет у детей месячного возраста 5,8; в возрасте 3–7 месяцев — около 5; 8–9 месяцев — 4,5; а к 3 годам достигает значений 1,5–2,5, как у взрослых.

Если лекарственное вещество при значениях рН, свойственных средам организма, находится главным образом в неионизированном виде, оно лучше растворимо в липидах, чем в воде, и хорошо проникает через биологические мембранны. Если вещество ионизировано, оно плохо проникает через мембранны клеток в различные ткани и органы, но обладает лучшей водорастворимостью.

Каждое лекарственное вещество характеризуется своим показателем рKa — значением рН, при котором в ионизированном (диссоциированном) виде находится половина введенной дозы вещества (табл. 1).

Для того, чтобы увеличить всасывание ЛС, называемых перорально, а значит, и их биодоступность, необходимо руководствоваться следующими принципами:

1. лекарства — слабые кислоты — тем лучше всасываются, чем более кислой является среда в желудке, так как при этом они меньше диссоциируют; лекарства — слабые основания — наоборот, лучше всасываются из более щелочной среды, поэтому их часто рекомендуют запивать щелочными минеральными водами, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка в двенадцатиперстную кишку;

2. наиболее кислой среда желудка бывает во время и сразу после еды, наименее кислой — за 1 час или через 1,5–2 часа после еды;

3. чем быстрее лекарственный препарат поступает в кишечник (с очень большой всасывающей поверхностью), тем скорее он всасывается, создавая большие концентрации в крови.

В связи с последним положением необходимо помнить, что характер пищи также влияет на опорожнение желудка. Так, при вскармливании грудным молоком опорожнение желудка происходит через 2–3 часа, коровьим молоком — через 3–4 часа, существенно возрастая при увеличении количества жира и белка в пище.

Всасывание через кожу у новорожденных детей и грудных младенцев протекает значительно более интенсивно, что связано с малой толщиной рогового слоя кожи и с ее увеличенной гидратацией. В результате у младенцев могут наблюдаться системные проявления при контакте с кожей некоторых препаратов для наружного применения (мази с салициловой кислотой, присыпки с борной кислотой, препараты йода, глюкокортикоиды).

При назначении ЛС путем ингаляции следует учитывать, что у детей, особенно младшего возраста, слизистая оболочка дыхательных путей легко подвергается раздражению, реагирует на него обильным отделением секрета и набуханием, что

Таблица 1 | Константы ионизации некоторых лекарственных средств

Слабые кислоты	pKa	Слабые основания	pKa
Ампициллин	7,2	Пропранолол	9,4
Парацетамол	7,2	Дифенгидрамин	9,0
Теофиллин	8,8	Диазепам	3,3
Фенобарбитал	7,2	Тербуталин	10,1
Фуросемид	3,9	Тиоридазин	10,5
Фенитоин	8,3	Хлордиазепоксид	4,6
Гидрохлоротиазид	6,8; 9,4	Эфедрин	10,6
Пеницилламин	1,8	Хлорпромазин	9,3

может нарушить проходимость дыхательных путей. Особенно большую осторожность нужно соблюдать при вдыхании кислорода, который вызывает не только раздражение, но и повреждение слизистых оболочек, а у недоношенных новорожденных угнетает синтез сурфактанта.

При закапывании растворов в полость носа ребенку необходима осторожность, поскольку:

- раздражающее вещество (протаргол) может вызвать рефлекторную (с поверхности глотки и верхних дыхательных путей) остановку дыхания;

- повышенная проницаемость слизистой оболочки может привести к возникновению системного эффекта (α -адреномиметики — необходима более низкая концентрация);

- жирорастворимые вещества (фентанил, кетамин, мидазолам) хорошо всасываются со слизистой оболочки носа, быстро попадая в церебро-спинальную жидкость (ЦСЖ) и мозг, так как существует прямой контакт подслизистой оболочки носа с субарахноидальным пространством обонятельной доли мозга.

Всасывание после внутримышечного (в/м) введения у младенцев отличается от такового у взрослых под влиянием ряда факторов, основные из которых:

- периферическая вазомоторная нестабильность
- изменчивость кровоснабжения различных мышц
- низкая активность мышечных сокращений
- малая относительная масса скелетных мышц и подкожного жира
- высокий процент воды в мышцах.

Часть этих факторов может ускорять всасывание после в/м введения, а другая часть — наоборот, замедлять. В результате для различных препаратов по-разному изменяется скорость всасывания из мышц младенцев по сравнению со взрослыми. Судя по времени достижения максимальной концентрации после однократного в/м введения, фенобарбитал, канамицин и амикацин всасываются у новорожденных быстрее; а диазепам — примерно с такой же скоростью, как у взрослых. Особенно резко снижается всасывание некоторых препаратов из мышц недоношенных новорожденных: максимум концентрации пенициллина в наблюдается через 4–6 часов после введения (при массе тела недоношенного новорожденного менее 2 кг), тогда как у детей первых месяцев жизни после срочных родов — через 0,5 часа. Скорость всасывания многих ЛС, в частности антибиотиков, у новорожденных заметно меньше, чем у детей месячного возраста, у которых она примерно сопоставима с этим показателем у взрослых.

Из-за нестабильности гемодинамики у новорожденных детей, особенно при токсикозах, обезвоживании, нарушениях дыхания и сердечно-сосу-

дистой деятельности, вещество может задержаться на месте введения, создавая в нем депо. Необходимо отметить, что повторные в/м инъекции не ускоряют всасывание, более того, они могут привести, после восстановления гемодинамики, к высокой концентрации ЛС в плазме крови, способной вызвать чрезмерный, даже токсический эффект. Поэтому при коматозном состоянии, обезвоживании, нарушении сердечно-сосудистой деятельности необходимо избегать в/м введения, вещество должно вводиться только внутривенно (в/в).

Некротизирующий энтероколит может развиться не только при введении гиперосмолярных растворов регос, но и при введении их в/в. В связи с этим нельзя использовать 10 %-ные и более концентрированные растворы глюкозы для разведения веществ, вводимых в/в. Не следует использовать в качестве растворителя и многокомпонентные растворы; следует предпочитать изотонический раствор натрия хлорида, так как почки новорожденных детей еще не способны быстро удалять различные ионы, что может привести к задержке ионов и воды, к развитию дисионии.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И СВЯЗЫВАНИЕ С БЕЛКАМИ И ФОРМЕННЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ

У новорожденного ребенка и грудного младенца относительное содержание воды в организме выше, а отношение количества внутриклеточной и внеклеточной воды — ниже, чем у взрослых. Поэтому вещества, хорошо растворимые в воде (строфантин), оказавшись в большем ее объеме, создают у детей меньшую концентрацию в плазме. Жировой ткани у младенцев относительно меньше (15 % массы тела), меньше и масса скелетных мышц (25 % массы тела). В результате в плазме крови новорожденных отмечается большая концентрация липидорастворимых препаратов. Ярким примером этому служит дигоксин, концентрация которого после введения равной дозы на единицу массы тела в плазме крови новорожденных младенцев больше, чем у старших детей и взрослых. В то же время относительная масса мозга и печени у новорожденных и грудных детей значительно ниже, чем у взрослых. Эти анатомические особенности могут значительно сказаться на распределении лекарств в первые дни и месяцы после рождения. У новорожденных младенцев отличаются и некоторые физиологические параметры, влияющие на распределение препаратов: pH крови, параметры КЩС и гемодинамики.

Распределение препаратов у новорожденных детей может существенно зависеть от массы тела ребенка при рождении — у детей 2,5 кг и ниже увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), снижается скорость элими-

нации и растет уровень препарата в крови по сравнению с новорожденными с массой тела около 3 кг (тобрамицин).

У новорожденных и грудных детей отмечается недостаточная зрелость гистогематических барьера. Наибольшее значение имеет незрелый ГЭБ, через который ЛС поступают в большем количестве в мозг, создавая в нем более высокие концентрации, чем у взрослых. Это необходимо учитывать при назначении препаратов как центрального (особенно угнетающих центральную нервную систему), так и периферического действия. Например, осмотически активные вещества у новорожденных и грудных детей легко проникают в мозг и препятствуют созданию осмотического градиента между плазмой крови и ЦСЖ, что затрудняет выведение воды из мозговой ткани при отеке мозга. К тому же назначение осмотически активных растворов повреждает ГЭБ (происходит его «раскрытие»), что облегчает попадание в мозг других экзогенных и эндогенных (например, билирубин) веществ.

У детей грудного возраста, как правило, снижено связывание с белками большинства ЛС (табл. 2).

Это обусловлено уменьшением содержания общего белка в плазме крови и изменением соотношения плазменных белков — более низким количеством γ -глобулинов и липопротеинов. У новорожденных детей, как и у плода, альбумины в течение долгого времени обладают пониженной способностью связывать молекулы ЛС. Это объясняется следующими факторами:

1. в плазме крови новорожденных меньше содержание белков вообще и альбуминов в частности;
2. в плазме крови у них содержится фетальный альбумин, который количественно и качественно иначе связывает вещества по сравнению с альбумином крови взрослых;
3. на первой неделе жизни у младенцев отмечается увеличение липолиза и в связи с этим повышение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови, препятствующих связыванию с белками многих веществ.

Связывание с белками кислотных препаратов снижено у младенцев еще и вследствие высокого содержания в плазме крови некоторых эндогенных веществ, конкурирующих с препаратами за места связывания в молекулах белков; к таким веществам прежде всего относятся свободные жирные кислоты и неконъюгированный билирубин. Причем вытеснение билирубина из мест связывания с белками под действием некоторых препаратов может привести к образованию в мозге новорожденного токсических уровней свободного билирубина. Более низкое значение pH крови, часто наблюдаемое у младенцев, может привести к изменению недиссоциированной части препарата и повлиять

тем самым на распределение и связывание препаратов, особенно тех, которые имеют значение рKa, близкое к pH крови; к таким, например, относится фенобарбитал.

Связывание ЛС с белками остается на сравнительно низком уровне у детей в течение нескольких лет. Связывание кислотных препаратов достигает у детей уровня, характерного для взрослых, к 2–3 годам. Препараты, связывающиеся в значительной степени с γ -глобулином, только к 7–12 годам жизни детей имеют показатели связывания, аналогичные таковым у взрослых. Уменьшенное связывание имипрамина наблюдается у детей вплоть до 10 лет.

У детей любого возраста связывание ЛС с белками плазмы снижается при гипотрофии, заболеваниях печени (снижение синтеза белка), почек (потеря его с мочой).

Лекарства могут связываться с мембранными форменными элементами крови и проникать в них. Окисляющие вещества при этом способны вызывать гемолиз (при недостатке фермента Г6ФДГ), а попав в эритроцит — привести к образованию метгемоглобина, что нарушит доставку кислорода к тканям. Особое значение это имеет для новорожденных младенцев, в эритроцитах которых присутствует фетальный гемоглобин, поскольку содержащееся в нем железо легко окисляется до трехвалентного, а восстанавливающих ферментов недостаточно. Гемолиз и метгемоглобинемию могут вызвать парацетамол, викасол, метиленовый синий, нитриты, а у недоношенных новорожденных детей — даже аскорбиновая кислота (вернее, ее метаболит — монодегидроаскорбиновая кислота, для восстановления которой обратно в аскорбиновую у них не хватает глутатиона).

Таблица 2 | Связывание некоторых препаратов с белками плазмы у новорожденных детей в сравнении со взрослыми

Препарат	Процент связывания	
	новорожденные дети	взрослые
Бупивакайн	50 – 70	85 – 90
Лидокаин	52	68
Дигоксин	14 – 26	23 – 40
Индометацин	95 – 98	98
Теофиллин	32 – 48	53 – 65
Вальпроат натрия	85	85
Диазepam	84	86
Фенитоин	71 – 86	90
Фенобарбитал	28 – 43	36 – 38
Ампициллин	8 – 12	19 – 24

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

Ферментативный гидролиз сложных эфиров происходит в организме при участии эстераз. Эстеразная активность у новорожденных детей, особенно у недоношенных, значительно ниже, чем у взрослых. Это относится к различным эстеразам: ацети-холинэстеразе, арилэстеразе, псевдохолинэстеразе и др. Активность данных ферментов постепенно возрастает до уровня взрослого человека в течение первых 12 месяцев жизни ребенка. Сниженная у новорожденных детей скорость гидролиза прокалина и других анестетиков со сложноэфирной связью может стать причиной снижения у них сердечной и дыхательной активности в случае введения этих ЛС роженице.

Активность окислительных ферментов печени у новорожденных детей снижена. Скорость окисления с участием цитохрома Р-450 составляет у них примерно 50 % скорости этого процесса у взрослых, также примерно в 2 раза снижена активность НАДФН-цитохром С редуктазы. Активность упомянутых ферментов, а также анилингидроксилазы возрастает у детей с возрастом. Однако это увеличение для разных субстратов может проходить с различными скоростями, что приводит к получению противоречивых данных при сравнительном исследовании скоростей биотрансформации различных ЛС у детей первых месяцев жизни. Например, препараты из группы диметилксантинов практически не дезалкилируются, а этилморфин подвергается окислительному дезалкилированию. В печени новорожденных детей, как и у плода, один из диметилксантинов — теофиллин не только не деметилируется, а наоборот, подвергается метилированию, превращаясь в триметилксантин — кофеин. Курсовое лечение теофиллином может вызвать у младенцев нежелательные психостимулирующие и гемодинамические сдвиги.

Малая скорость биотрансформации лекарств приводит к экскреции с мочой значительных количеств препаратов, которые у взрослых обычно элиминируются путем метаболизма. Так, кофеин у взрослых экскретируется почками в неизмененном виде в очень малой степени — около 2 % от дозы, остальная часть превращается в различные метаболиты, в то же время у новорожденных с мочой выделяется 85 % исходного препарата. Деметилирование кофеина ускоряется с возрастом и достигает скорости, сравнимой с таковой у взрослых, примерно к 8 месяцам. Кроме того, следует иметь в виду возможность индукции ферментов во время внутриутробного развития за счет воздействия препаратов, принимаемых беременной женщиной. Причем эффекты индукции у новорожденных детей более выражены и сохраняются дольше, чем у взрослых.

Снижение скорости гидроксилирования у них отмечено для лидокаина, фенитоина, фенобарби-

тала и др. В то же время скорость окислительного дезалкилирования у новорожденных одних препаратов (диазепам, лидокаин) такая же, как у взрослых, а других (теофиллин, кофеин) — значительно снижена. Ослабленная интенсивность биотрансформации наблюдается у младенцев не только вследствие уменьшенной ферментативной активности, но и как результат менее интенсивного захвата препаратов печенью.

Реакции конъюгации с сульфатом и глицином протекают у новорожденных с интенсивностью, близкой к таковой у взрослых. Однако глюкуронизация у детей значительно снижена и достигает уровня взрослых после 3-летнего возраста (хлорамфеникол). В то же время в возрасте 3–5 лет биотрансформация отдельных ЛС в связи с активизацией биосинтетических процессов в растущем организме ребенка может проходить даже быстрее, чем у взрослых.

ЭКСКРЕЦИЯ С МОЧОЙ

Несмотря на то, что отношение массы почки у новорожденного к массе его тела в 2 раза выше, чем у взрослого, все функции почек при рождении значительно снижены и экскреция большинства ЛС с мочой происходит медленнее, чем у взрослых. Особенно на низком уровне находится канальцевая секреция (например, пенициллина), в то время как клубочковая фильтрация более развита. Однако в связи с тем, что висцеральный листок капсулы почечного клубочка (капсулы Шумлянского – Боумена) выстлан высоким цилиндрическим эпителием, а не низким плоским, как у взрослых, процесс фильтрации затруднен. Кроме того, у новорожденных детей всего 5–8 % (вместо 15–25 % у взрослых) минутного объема крови попадает в почки. Этот дисбаланс наблюдается вплоть до шестимесячного возраста. Скорость клубочковой фильтрации у ребенка сразу после срочных родов составляет примерно 1 мл/мин/кг, у недоношенных — 0,5 мл/мин/кг, для сравнения у взрослых она равна 1,7 мл/мин/кг. Снижена у новорожденных и способность к реабсорбции лекарств, что в принципе может привести к ускорению экскреции препаратов с высокой долей реабсорбции. Сниженная функция почек определяется у детей с низким почечным кровотоком, незрелостью механизмов активного транспорта, низкой относительной долей рабочих клеток. Все это особенно сильно отражается на фармакокинетике тех ЛС, которые элиминируют в основном за счет почечной экскреции.

В результате снижения метаболизма и экскреции с мочой периоды полуэлиминации большинства лекарств у новорожденных оказываются в несколько раз больше, чем у взрослых (табл. 3 и 4). Это может иметь разное значение для эффективности ЛС в зависимости от места его действия. Если оно оказывает влияние на внепочечные ткани, то длитель-

Таблица 3 | Период полувыведения (ч) антибиотиков у детей разного возраста и у взрослых

Антибиотик	Возраст детей				Взрослые
	менее 1 нед.	1 – 2 нед.	2 – 4 нед.	3 – 6 мес.	
β-Пенициллин	3,2	1,7	1,4	0,62	0,4 – 0,6
Ампициллин	4,0	2,3 – 2,8	1,0 – 1,7	0,78	0,6 – 1,0

но сохраняющаяся в крови эффективная концентрация вещества может способствовать возникновению чрезмерного и даже токсического эффекта. Если вещество воздействует на почки, то медленное накопление его в почечной ткани задерживает развитие диуретического эффекта, и сам эффект может быть слабее. Примером служат замедленное развитие и большая длительность мочегонного эффекта фуросемида у новорожденных.

Из сказанного следует, что вещества, преимущественно элиминирующиеся путем почечной экскреции, у новорожденных выводятся медленнее, чем у взрослых, поэтому их надо вводить реже.

К лекарственным средствам, выводящимся преимущественно почками, относятся: ампициллин, карбенициллин, цефазолин, гентамицин, канамицин, ванкомицин, тобрамицин, дигоксин, метотрексат.

Особенно замедлено выведение лекарств почками в первые 7 – 10 дней жизни. Но здесь следует подчеркнуть, что даже на протяжении первого месяца жизни скорость выведения разных веществ увеличивается неодинаково.

Необходимо отметить интересную закономерность выведения с мочой лекарств со свойствами слабых кислот у новорожденных и грудных детей. Во время сна, длительность которого в данной группе детей наибольшая, pH мочи ниже, чем во время бодрствования. Поэтому упомянутые препараты меньше диссоциируют в моче и легче реабсорбируются, что приводит к уменьшению их экскреции. Лекарства со свойствами слабых оснований, наоборот, выводятся у детей первого года жизни лучше, чем у более старших.

В связи с тем, что клубочковая фильтрация у грудных детей значительно снижена, а клиренс эндогенного креатинина практически равен показателю клубочковой фильтрации, показатель клиренса креатинина можно использовать для корректировки режима дозирования ЛС.

Клиренс креатинина можно рассчитать, исходя из его содержания в плазме крови данного больного. Для детей существует следующая эмпирическая

Таблица 4 | Период полувыведения лекарств (ч) из плазмы крови новорожденного ребенка и взрослого человека

Лекарство	Новорожденные	Взрослые
Индометацин	14 – 20	2 – 11
Диазепам	25 – 100	15 – 25
Фенитоин	21	11 – 29
Карбамазепин	8 – 28	21 – 36
Толбутамид	10 – 40	4,4 – 9
Теофиллин	24 – 36	3 – 9

формула расчета клиренса эндогенного креатинина (формула Шварца):

$$KK = \frac{\text{Длина тела (см)}}{\text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \cdot 11,3} \cdot K,$$

где K — возрастной коэффициент пересчета:

- 0,33 — недоношенные новорожденные младенцы в возрасте до 2 лет;
- 0,45 — доношенные новорожденные младенцы в возрасте до 2 лет;
- 0,55 — дети в возрасте 2 – 14 лет;
- 0,55 — девочки старше 14 лет;
- 0,70 — мальчики старше 14 лет.

Поскольку все больше рождается недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела, следует напомнить несколько особенностей выделительной функции их почек. Они заключаются не только в очень небольшой скорости клубочковой фильтрации и неэффективности канальцевой реабсорбции. Это существенно сказывается на содержании и выведении натрия из организма. Экскреция его в первые дни очень высока. Вследствие интенсивной экскреции натрия повышается выведение воды, снижается объем внеклеточной жидкости, что отражается на фармакокинетике водорастворимых ЛС и приводит к созданию более высоких их концентраций как в плазме крови, так и во внеклеточной жидкости. Введение больших количеств жидкости таким детям сопровождается необычной реакцией, характеризующейся в отличие от доношенных новорожденных детей задержкой воды в организме несмотря на увеличение скорости клу-

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Drug Provision

Pharmacokinetics in children of different ages

S. K. Zyryanov, A. V. Sokolov, Yu. B. Belousov

№ 2

ОЦЕНКА И ВЫБОР

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Pharmacokinetics in children have some peculiarities in the different stages: absorption, distribution, metabolism, excretion. The knowledge of pharmacokinetics' characteristics in medication for children will allow to improve the effectiveness and safety of the pharmacotherapy.

KEYWORDS: pharmacokinetics, children, absorption, distribution, metabolism, excretion, pharmacotherapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия (3-е изд.). М.: МИА, 2010.
2. Маркова И. В., Шабалов Н. П. Клиническая фармакология новорожденных. СПб.: Сотис, 1993.
3. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.
4. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общ. ред. А. Г. Гилмана. М.: Практика, 2006. — 1648 с.
5. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М.: Ремедиум, 2006.

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович

кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

Соколов Андрей Владимирович

Испытательный центр экспертизы ФГБУ НЦ ЭСМП, главный эксперт, д-р биол. наук

Белоусов Юрий Борисович

зав. кафедрой клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ им. Н. И. Пирогова, член-корр. РАМН, профессор

Адрес для переписки:

105066, Москва, ул. Новая Басманская, д. 26, корп. 4, ГКБ № 6
Телефон: +7 (499) 261-2590; (499) 261-6510
E-mail: belouspharma@mtu-net.ru

Профессиональный рост и карьера в здравоохранении: приоритеты и проблемы

О. А. Манерова

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

В современных условиях развития здравоохранения чрезвычайно важна проблема профессионального развития медицинских кадров. Решение этой проблемы включает развитие личного потенциала сотрудника, его профессиональный рост, развитие его карьеры. В учреждениях и организациях здравоохранения широко распространено мнение врачей и среднего медицинского персонала, что карьера для медицинского работника нужна, но она обозначает в основном служебный рост. Однако в рамках выполнения своих профессиональных обязанностей лишь отдельные врачи и средние медицинские работники имеют возможность такого роста. Аналогичное мнение отмечается и при опросе главных врачей учреждений, их заместителей, заведующих отделениями. В то же время необходимо формирование более широкого представления как среди руководителей, так и среди врачебного и сестринского персонала о карьере медицинского работника, которая может рассматриваться не только как должностной рост, но и рост профессионализма, а также возможность горизонтальной карьеры — продвижения сотрудника внутри организации, которая может способствовать удержанию перспективного специалиста в том случае, когда возможностей для роста по карьерной лестнице в ближайшее время в организации не предвидится. Профессиональному развитию персонала, включая карьерный рост, может способствовать личный индивидуальный план развития сотрудника.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинские кадры, профессиональное развитие, профессиональный рост, карьера медицинского работника, индивидуальный план развития.

В современных условиях развития здравоохранения система подготовки специалистов и практика управления персоналом медицинских организаций должны быть ориентированы на формирование компетентного, конкурентоспособного специалиста, развитие потенциала сотрудников.

Особое место в профессиональном развитии занимает карьера. Планирование карьеры и управление ее развитием требует от сотрудника и организации (если она поддерживает этот процесс) определенных должностных усилий, но в то же время предоставляет целый ряд преимуществ как самому сотруднику, так и организации, в которой он работает.

Для **сотрудника** это означает:

- потенциально более высокую степень удовлетворенности от работы в организации;
- более четкое видение личных профессиональных перспектив, возможность планировать другие аспекты своей жизни;
- возможность целенаправленной подготовки к будущей профессиональной деятельности;
- повышение конкурентоспособности на рынке труда.

Учреждение при этом получает:

- мотивированных и лояльных сотрудников, связывающих свою профессиональную деятель-

ность с данной организацией, что повышает производительность труда и снижает текучесть рабочей силы;

- возможность планировать профессиональное развитие работников и всей организации с учетом их личных интересов;
- планы развития карьеры отдельных сотрудников в качестве важного источника определения потребностей в профессиональном обучении;
- группу заинтересованных в профессиональном росте, подготовленных, мотивированных сотрудников для продвижения на ключевые должности.

Осознание этих и других преимуществ побудило руководство многих организаций создать формальные системы управления развитием карьеры своих сотрудников.

Однако можем ли мы в здравоохранении полностью перенести все названные параметры на медицинских работников? Какую карьеру им можно и нужно планировать? О какой карьере можно говорить, если далеко не каждый из врачей или представителей сестринского персонала обязательно будет в дальнейшем руководителем, ведь они, в принципе, могут и не иметь такой возможности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» было проведено выборочное исследование вопросов управления медицинскими кадрами в медицинских учреждениях ряда областей Российской Федерации. Исследованием были охвачены 343 главных врача учреждений здравоохранения, 1368 врачей ЛПУ (в том числе 162 заведующих отделениями и 1206 врачей-специалистов) и 3204 средних медицинских работника (СМР) Центрального (Москвы, Тульской, Московской, Орловской, Рязанской областей), Сибирского (Оренбургской области) и Южного федеральных административных округов. Исследование было репрезентативным как с количественной, так и с качественной стороны, что дает возможность учесть полученные результаты в работе с медицинским персоналом. В процессе исследования использовались аналитический, социологический и статистический методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование свидетельствует об отсутствии указанных подходов в медицинских учреждениях и организациях. Анализ показал, что $41,3 \pm 1,3\%$ врачей, включая зав. отделениями, и $60,3 \pm 0,9\%$ СМР не планируют свой профессиональный рост на будущее. Основными причинами нежелания врачи чаще называют отсутствие возможности занять более высокую должность ($55,6 \pm 2,3\%$) (табл. 1). Интересен тот факт, что $7,4 \pm 1,1\%$ врачей, по их мнению, уже достигли определенного профессионального уровня.

У среднего медперсонала причины различаются в зависимости от занимаемой должности. Так,

88,0 % старших медсестер полагают, что уже достигли определенного профессионального уровня, 36,1 % считают, что им не позволяет возраст, а 18,5 % не видят возможности занять более высокую должность в своем учреждении. Следует отметить, что последняя причина — основная для 52,4 % медицинских сестер, 37,8 % акушерок и 88,9 % фельдшеров.

В числе других причин по 14,2 % врачей указали отсутствие перспектив для улучшения состояния здравоохранения, а также состояние своего здоровья.

Свой профессиональный рост на будущее планируют только $58,7 \pm 1,3\%$ лиц с высшим образованием, в том числе $59,1 \pm 1,4\%$ врачей (табл. 2), и $39,7 \pm 0,9\%$ — со средним медицинским образованием. Из числа СМР чаще планируют свой профессиональный рост старшие медсестры — $45,5 \pm 3,5\%$ ($p > 0,05$), значительно реже других — акушерки ($28,6 \pm 2,8\%$) ($p < 0,01$).

Но при этом $33,3 \pm 1,8\%$ врачей в целом и $50,4 \pm 1,4\%$ СМР планируют свой профессиональный рост только лично для себя, «мысленно», никому об этом не рассказывая. Вместе с руководителем в устной беседе планы определяют лишь $19,7 \pm 1,5\%$ врачей и $22,0 \pm 1,2\%$ СМР. Среди фельдшеров этот показатель составил $14,8 \pm 3,2\%$, у медицинских сестер и старших сестер — $22,2 \pm 4,4$ и $24,4 \pm 1,4\%$ соответственно, а среди акушерок таковых не оказалось.

Официально закрепленный план профессионального роста сотрудника, составленный им, утвержденный и подписанный руководителем, есть только у $5,6 \pm 0,9\%$ врачей и $7,3 \pm 0,8\%$ медицинских сестер. Ни старшие медсестры, ни акушерки, ни фельдшера таких планов не имеют.

Таблица 1 | Причины нежелания планировать свой профессиональный рост на будущее (на 100 лиц соответствующей должности)

Должность	Не планируют свой профессиональный рост			
	Всего	Из них по причинам		
		достигли определенного профессионального уровня	не позволяет возраст	нет возможности занять более высокую должность
Врач	$40,9 \pm 1,4$	$7,4 \pm 1,1$	$44,4 \pm 2,2$	$55,6 \pm 2,3$
Старшая медсестра	$54,5 \pm 3,5$	$88,0 \pm 3,1$	$36,1 \pm 4,6$	$18,5 \pm 3,7$
Медсестра	$59,4 \pm 1,0$	$9,9 \pm 0,8$	$26,2 \pm 1,1$	$52,4 \pm 1,3$
Акушерка	$71,4 \pm 2,8$	$62,2 \pm 3,6$	—	$37,8 \pm 3,6$
Фельдшер	$62,5 \pm 0,9$	—	$11,1 \pm 2,3$	$88,9 \pm 2,3$
Главный врач	$68,9 \pm 3,2$	$35,0 \pm 4,0$	$30,0 \pm 3,9$	$15,0 \pm 3,0$
Зам. главного врача	$44,4 \pm 4,4$	—	$87,5 \pm 5,9$	$37,5 \pm 6,4$
Зав. отделением	$44,4 \pm 3,9$	—	$50,0 \pm 5,9$	$27,8 \pm 5,3$

В числе других видов планирования своего профессионального роста зав. отделениями были указаны: повышение знаний, практических навыков, получение квалификационной категории. Врачи помимо этого указали: повышение квалификационной категории, усовершенствование по специальности, учебу в аспирантуре. Медицинские сестры и акушерки отметили курсы повышения квалификации, изучение медицинской литературы и получение категории.

Возраст является помехой для планов на будущее для 23,1 % СМР, однако в эту категорию попадают лица в возрасте старше 40 лет. Интересно, что среди СМР число полагающих, что уже достигли определенного профессионального уровня, в 2 раза больше, чем среди врачей ($18,6 \pm 0,9$ и $9,7 \pm 1,3$ % соответственно). Чаще других данную причину (табл. 1) указали старшие медсестры (акушерки и фельдшера) ($88,0 \pm 3,1$ %) и акушерки ($62,2 \pm 3,6$ %), а среди медицинских сестер эта причина была указана всего в $9,9 \pm 0,8$ % случаев. Это

свидетельствует о том, что для медсестер их представления о профессиональном уровне и профессиональном росте не одно и то же. Ни один из фельдшеров данную причину не указал.

Под словосочетанием «профессиональный рост» в литературе понимается рост в профессиональном плане, приобретение профессионального мастерства, повышение уровня знаний, умений и навыков в своей практической деятельности. Это понятие тождественно словам «профессиональная карьера» в отличие от «должностной карьеры». Однако медицинские работники не подразделяют эти два практически связанных, но в то же время разных понятия.

Большая часть опрошенных врачей, медсестер, акушерок и фельдшеров считают, что медицинскому работнику необходимо планировать профессиональную карьеру (табл. 3). Исключение составляют старшие медсестры, большинство (60,0 %) которых полагает, что планирование карьеры в

Таблица 2 | Виды планирования профессионального роста (на 100 лиц соответствующей должности)

Должность	Планируют всего	Виды планирования профессионального роста				
		Мысленно, никому об этом не рассказывая	Вместе с руководителем		Другое	Не указали
			в устной беседе	есть план		
Врач	$59,1 \pm 1,4$	$33,3 \pm 1,8$	$19,7 \pm 1,5$	$5,6 \pm 0,9$	$22,2 \pm 1,6$	$19,2 \pm 1,5$
Старшая медсестра	$45,5 \pm 3,5$	$60,0 \pm 5,1$	$22,2 \pm 4,4$	—		$17,8 \pm 4,0$
Медсестра	$40,6 \pm 1,0$	$52,7 \pm 1,6$	$24,4 \pm 1,4$	$7,3 \pm 0,8$	$7,1 \pm 0,8$	$8,5 \pm 0,9$
Акушерка	$28,6 \pm 2,8$	$30,6 \pm 5,4$	—	—	$25,0 \pm 5,1$	$44,4 \pm 5,9$
Фельдшер	$37,5 \pm 0,9$	$35,2 \pm 4,6$	$14,8 \pm 3,2$	—		$50,0 \pm 4,8$
Главный врач	$31,1 \pm 3,2$	$11,1 \pm 3,9$	$55,6 \pm 6,3$	—	$11,1 \pm 3,9$	—
Зам. главного врача	$55,6 \pm 4,4$	$40,0 \pm 5,9$	$40,0 \pm 5,9$	—	$10,0 \pm 3,6$	—
Зав. отделением	$55,6 \pm 3,9$	$24,4 \pm 4,5$	$20,0 \pm 4,2$	—	$20,0 \pm 4,2$	—

Таблица 3 | Необходимость планирования профессиональной карьеры для медицинских работников (на 100 лиц соответствующей должности)

Должность	Мнение респондентов о необходимости планирования карьеры медицинскими работниками		
	Убеждены, что нужно планировать	Не согласны	Считают, что нужно планировать не всегда и не в каждой должности
Врач	$51,7 \pm 1,5$	$5,2 \pm 0,7$	$48,3 \pm 1,5$
Старшая медсестра	$40,0 \pm 3,6$	—	$60,0 \pm 3,6$
Медсестра	$54,9 \pm 1,1$	$6,6 \pm 0,5$	$45,9 \pm 1,1$
Акушерка	$71,4 \pm 2,8$	$8,7 \pm 1,8$	$21,4 \pm 2,6$
Фельдшер	$70,6 \pm 2,6$	$17,6 \pm 2,2$	$17,7 \pm 2,2$
Главный врач	$83,3 \pm 2,6$	$3,3 \pm 1,2$	$13,3 \pm 2,3$
Зам. главного врача	$77,8 \pm 3,7$	$5,6 \pm 2,0$	$16,7 \pm 3,3$
Зав. отделением	$66,7 \pm 3,7$	—	$33,3 \pm 3,7$

медицине возможно не всегда и не в каждой должности.

Мнения о сути профессиональной карьеры у медицинских работников неоднозначны — чаще всего практически все они, за исключением врачей и акушерок, указали повышение по должности, служебный рост, ограничившись этим и при планировании своего профессионального роста. Однако служебная карьера, должностная карьера вовсе не должны исключать роста профессионального, в отдельных случаях они взаимосвязаны.

При этом под словами «профессиональная карьера» старшие медсестры ($57,1 \pm 4,0\%$) чаще, чем другие медицинские работники, понимают служебный рост и повышение в должности ($p < 0,01$). Врачи и акушерки чаще всего под словами «профессиональная карьера» подразумевают рост профессионального уровня, повышение профессионализма, рост профессионального мастерства, профессиональных навыков, умений, знаний, а также профессиональный рост, отдельно выделяя именно это понятие ($37,8 \pm 1,7\%$ и $62,5 \pm 4,0\%$ соответственно). Достаточно большая часть старших медсестер склоняется к такому же определению ($42,8 \pm 4,0\%$).

В понятие «профессиональная карьера» $28,6 \pm 4,0\%$ фельдшеров включают и такие составляющие, как сочетание профессионального роста, материального благополучия, успеха и уважения в коллективе, а $25,0 \pm 3,6\%$ акушерок указали власть, стремление к власти.

Сроки планирования собственной карьеры соблюдаются только у $38,7\%$ из тех, кто считает необходимым ее планирование, соблюдаются они и у $18,8\%$, полагающих, что планировать карьеру нужно не всегда и не в каждой должности. Интересно, что сроки планирования карьеры соблюдаются даже у тех лиц, кто указал, что медицинским работникам планировать карьеру вообще не надо. Причинами, мешающими срокам карьеры, были названы те же, которые препятствуют планированию профессионального роста.

Таким образом, мнения о необходимости планирования карьеры медицинскими работниками сильно различаются. Как врачебный, так и средний медицинский персонал, в большинстве случаев не дифференцирует понятия «профессиональная» и «должностная» карьера, не планирует повышение своего профессионального роста. Индивидуальных планов роста ни у врачей, ни у СМР нет, руководители не проводят работу по планированию развития медицинского персонала.

Карьера — это результат осознанной позиции и поведения человека в области трудовой деятельности, связанный с должностным или профессиональным ростом. Планирование карьеры осуществляется в следующие этапы (табл. 4).

Этап карьеры не всегда связан с этапом профессионального развития. Человек, находящийся на этапе продвижения, в рамках другой профессии может не быть еще высоким профессионалом. Поэтому важно разделять, во-первых, этап карьеры — временной период развития личности и, во-вторых, фазы развития профессионала — периоды овладения деятельностью.

Карьеру — траекторию своего движения — человек строит сам, сообразуясь с особенностями внутри- и внеорганизационной реальности и главное — со своими собственными целями, желаниями и установками.

Выделяют несколько принципиальных траекторий движения человека в рамках профессии или организации, которые приведут к разным типам карьеры.

Профессиональная карьера — рост знаний, умений, навыков. Профессиональная карьера может идти по линии специализации (углубление в одной, выбранной в начале профессионального пути линии движения) или транспрофессионализации (овладение другими областями человеческого опыта, связанное, скорее, с расширением инструментария и областей деятельности).

Внутриорганизационная карьера — связана с траекторией движения человека в организации. Она может идти по линии:

Таблица 4 | Краткая характеристика этапов планирования карьеры

Этап карьеры	Возрастной период	Краткая характеристика	Особенности мотивации (по А. Маслоу)
Предварительный	До 25 лет	Подготовка к трудовой деятельности, выбор области деятельности	Безопасность, социальное признание
Становление	До 30 лет	Освоение работы, развитие профессиональных навыков	Социальное признание, независимость
Продвижение	До 45 лет	Профессиональное развитие	Социальное признание, самореализация
Завершение	После 60 лет	Подготовка к переходу на пенсию, поиск и обучение собственной смены	Удержание социального признания
Пенсионный	После 65 лет	Занятие другими видами деятельности	Поиск самовыражения в новой сфере деятельности

- вертикальной карьеры — должностной рост;
- горизонтальной карьеры — продвижение внутри организации, например работы в разных подразделениях одного уровня иерархии;
- центростремительной карьеры — продвижение к ядру организации, центру управления, все более глубокое включение в процессы принятия решений.

Однако как показало настоящее исследование, есть существенные различия в отношении карьеры медицинского работника с точки зрения персонала медицинских учреждений и организаций и их руководителей. Роль руководителей в развитии персонала чрезвычайно важна. Насколько сам руководитель заинтересован в повышении своего профессионального уровня, настолько он будет стремиться к развитию своих подчиненных.

Говоря об управлении развитием персонала, следует рассмотреть мнение самих руководителей о возможности карьеры для медицинского работника (табл. 5). При этом $83,3 \pm 2,6$ % главных врачей считают, что медицинскому работнику необходимо планировать профессиональную карьеру, $13,3 \pm 2,3$ % из них полагают, что такое планирование возможно не для каждой должности, а $3,3 \pm 1,2$ % убеждены, что медицинскому работнику планировать профессиональную карьеру не требуется.

Среди зав. отделениями за планирование профессиональной карьеры медицинскими работниками высказались $66,7 \pm 3,7$ % респондентов, это существенно меньше по сравнению с ответами руководителей учреждения ($p = 0,01$).

Сроки планирования собственной профессиональной карьеры не сбываются у $63,2$ % руководителей, чему препятствуют, по мнению главных врачей, возраст, семейные обстоятельства и личные проблемы. Заместители главных врачей указали в качестве таких причин семейные обстоятельства, психологические перегрузки, утомляемость и собственную лень.

При этом под словами «профессиональная карьера» главные врачи и зав. отделениями чаще понимают повышение в должности, служебный рост, а заместители руководителей — повышение в должности, служебный рост и рост профессио-

нального уровня, профессионального мастерства, профессиональных навыков, умений, знаний, повышение профессионализма, т.е. профессиональный рост.

Таким образом, только $53,5$ % главных врачей, $38,9$ % их заместителей и $44,4$ % зав. отделениями включают в понятие «профессиональная карьера» профессионализм медицинского работника, который обеспечивает ему также и рост в должности.

Говоря о профессиональном росте и планировании карьеры для медицинского работника, $57,1 \pm 2,7$ % руководителей учреждения (главные врачи чаще, чем заместители, $p < 0,01$) и $44,4$ % зав. отделениями свой профессиональный рост на будущее не планируют.

Свой профессиональный рост не планируют $64,5 \pm 3,2$ % главных врачей ЛПУ. В качестве наиболее частой причины этого ими было указано достижение определенного профессионального уровня, т. е с учетом $29,6$ % главных врачей, понимающих под словами «профессиональная карьера» профессиональный рост, можно сказать, что для этой части руководителей профессиональный рост с момента вступления в должность главного врача завершился. Подтверждением сказанному служат и ответы $15,0 \pm 3,0$ % главных врачей, указавших в качестве еще одной причины — отсутствие возможности занять более высокую должность (см. табл. 1).

Отсутствие возможности занять более высокую должность, т.е. нереальность служебной (внутриорганизационной) карьеры отметили также $37,5 \pm 6,4$ % заместителей главных врачей и $27,8 \pm 5,3$ % зав. отделениями.

Возраст мешает планированию профессионального роста — считают $30,0 \pm 3,9$ % главных врачей, $50,0 \pm 5,9$ % зав. отделениями и $87,5 \pm 5,9$ % заместителей главных врачей. Однако среди них отмечается только $36,7$ % лиц пенсионного и предпенсионного возраста, остальные — моложе 50 лет.

В числе иных причин главными врачами были указаны нестабильность учреждения, его возможная реорганизация, низкая оплата труда и спокойное отношение власти к здравоохранению.

Таблица 5 | Мнение руководителей о необходимости планирования профессиональной карьеры медицинскими работниками (на 100 лиц соответствующей должности)

Должность	Мнение руководителей		
	Убеждены, что нужно планировать	Не согласны	Считают, что нужно планировать не всегда и не в каждой должности
Главный врач	$83,3 \pm 2,6$	$3,3 \pm 1,2$	$13,3 \pm 2,3$
Зам. главного врача	$77,8 \pm 3,7$	$5,6 \pm 2,0$	$16,7 \pm 3,3$
Зав. отделением	$66,7 \pm 3,7$		$33,3 \pm 3,7$

Планируют свой профессиональный рост (см. табл. 2) лишь $31,1 \pm 3,2\%$ главных врачей, среди их заместителей и зав. отделениями этот показатель значительно выше ($55,6 \pm 4,4$ и $55,6 \pm 3,9\%$ соответственно).

Планируют только для себя, «мысленно», никому не рассказывая, $40,0 \pm 5,9\%$ заместителей главных врачей и $24,4 \pm 4,5\%$ зав. отделениями, вместе с руководителями в устной беседе составляют планы $40,0 \pm 5,9$ и $20,0 \pm 4,2\%$ соответственно. Наличие письменного плана, подписанного и утвержденного руководителем, не указал ни один из опрошенных.

В числе других видов планирования своего профессионального роста главными врачами были указаны повышение своего профессионального уровня, а зав. отделениями — повышение знаний, практических навыков (50 %), получение квалификационной категории (50,0 %).

Обращает на себя внимание факт, что $15,4 \pm 2,7\%$ главных врачей, $22,2 \pm 3,7\%$ их заместителей и $23,5 \pm 3,9\%$ зав. отделениями не видят перспективы роста врачей в своем учреждении. Для оценки возможности роста для медицинских сестер эти показатели еще выше и составляют соответственно 41,7 %, 22,2 % и 29,4 % (табл. 6).

В то же время 73,5 % руководителей ЛПУ считают, что перспективы такого роста для врачей в своем учреждении есть, различия в ответах главных врачей и их заместителей незначительны. Зав. отделениями убеждены в этом в еще большей степени ($76,5 \pm 3,9\%$, $p < 0,05$). На возможность роста для медсестер в учреждении указали 61,3 % главных врачей, 77,8 % заместителей и 70,6 % зав. отделениями. При этом данные перспективы, по их мнению, заключаются именно в должностном росте. Так считают 27,3 % главных врачей, 30,8 % заместителей и 44,4 % зав. отделениями. Такими перспективами являются: возможность профессионального роста, получение или повышение квалификационной категории, получение смежной специальности, профессиональной узкой подготовки, освоение новых методик для врачей, повышение

Таблица 6 | Мнение руководителей о перспективах роста медицинских работников в своем учреждении (на 100 лиц соответствующей должности)

Должность руководителя	Считают, что нет перспектив роста в руководимом ими учреждении	
	Для врачей	Для медицинских сестер
Главный врач	$15,4 \pm 2,7$	$41,7 \pm 5,4$
Зам. главного врача	$22,2 \pm 3,7$	$22,2 \pm 3,7$
Зав. отделением	$23,5 \pm 3,9$	$29,4 \pm 4,2$

квалификации и расширение услуг (так считают только 27,3 % главных врачей, 38,5 % их заместителей и 66,7 % зав. отделениями).

ВЫВОДЫ

1. Профессиональное развитие персонала является важнейшим условием успешной деятельности любой организации. Оно оказывает положительное влияние и на самих сотрудников, повышая их конкурентоспособность на рынке труда и давая дополнительные возможности для профессионального роста как внутри своей организации, так и вне ее. К сожалению, как показывают исследования, в отечественной практике медицинских учреждений эти вопросы рассматриваются не часто.

2. В медицинских учреждениях и организациях распространено мнение, что карьера — это рост в организации по вертикали: повышение в должности, увеличение заработной платы. Это мнение характерно как для непосредственно работающих врачей и средних медицинских работников, так, к сожалению, и для руководителей медицинских организаций, которые не видят возможности роста медицинских работников в своем учреждении.

3. Однако существует еще и горизонтальное продвижение, которое может способствовать на какое-то время удержанию перспективного специалиста на работе в том случае, когда возможностей для роста по карьерной лестнице в ближайшее время не предвидится. Не продвигая сотрудника «вверх», но позволяя ему развиваться в профессиональном плане, работодатель удерживает ценного специалиста. А сотрудник, в свою очередь, приобретает знания и умения, которые могут способствовать его последующему росту в должности по вертикали.

4. Среди приоритетных задач развития сотрудников чрезвычайно важны планирование личной карьеры и разработка плана профессионального развития. Они лежат в основе успешной карьеры, качественного и добросовестного выполнения своих обязанностей, а также достижения высоких результатов и кроме того именно они на первых этапах вызывают наибольшее число психологических и технических вопросов — планирование карьеры, составление плана, его использование и др.

5. Личный план развития необходим сотруднику для тщательного обдумывания и планирования собственных целей, а также способов их достижения и реализации. Он позволяет ему отчитываться перед самим собой и контролировать свою работу, дает возможность человеку быть самому себе хозяином и определять самому себе задачи. С другой стороны, план профессионального развития помогает сотруднику во взаимоотношениях с непосредственным руководителем при обсуждении проделанной работы, подготовке отчетов и постановке

целей на следующий период, делает труд более плодотворным и заставляет проявлять инициативу, способствует продвижению новых идей, стимулирует новые подходы к решению возникающих проблем, позволяет увидеть, справляется или не справляется сотрудник с работой. Таким образом, план является эффективным инструментом личного и профессионального роста и развития, а также основой для проведения оценки деятельности сотрудника и его аттестации.

6. Планирование карьеры — одно из направлений кадровой работы в организации, ориентированное на определение стратегии и этапов развития и продвижения специалистов. Грамотно разработанная карьерная политика обеспечивает повышение производительности труда персонала путем углубления его мотивации; способствует рациональному использованию кадрового потенциала, разработке и осуществлению планов подготовки кадрового резерва.

ЛИТЕРАТУРА

- Манерова О. А. Нужны ли инвестиции в профессиональное развитие медицинских кадров XXI века. Эконом. здравоохран. 2008;128(4): 5–12.
- Манерова О. А. Качество кадрового потенциала здравоохранения в условиях реформы: формирование, сохранение и развитие. М.: ООО «Цифровичок», 2005;83–115,132–176.
- Туватова В. Е. Карьерная политика предприятия — его резерв: Менеджмент в России и за рубежом. 2005;№ 3. URL: <http://www.dis.ru/im/article.shtml?id=3576>
- Управление персоналом: Учебник для вузов. Под ред. Т. Ю. Базарова, Б. Л. Еремина. М.: ЮНИТИ, 2006; 272–279.

Сведения об авторе:

Манерова Ольга Александровна

кафедра общественного здоровья и здравоохранения ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, д-р. мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: +7 (499) 248-1766
E-mail: manerova-olga@rambler.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Professional Development

Professional advancement and career in healthcare: priorities and problems

O. A. Manerova

The issue of professional development of healthcare personnel is extraordinary important in the contemporary environment of healthcare development. The problem may be solved through the development of the employee's personal potential, his professional advancement, and a career path elaboration. The necessity of career building for healthcare personnel is widely recognized by doctors and paramedical personnel in healthcare institutions and organizations, nevertheless, career generally means, progressing up the career ladder. However, within the context of professional duties only some of the doctors and paramedical personnel have an opportunity for this development. A survey conducted with the chief doctors of healthcare institutions, their deputies and chief of departments indicated a similar view. At the same time, it is essential to form a solid (mindset) image/perception of healthcare personnel career both among chiefs, doctors and nursing staff. The healthcare personnel career can be deemed not only as a business growth, but professional development, and horizontal career path (promotion of an employee/ within the organization) as well. With this, a horizontal career can contribute to the retention of a prospective employee within the organisation in case the opportunities for progressing up the career ladder in the organization are not expected in the nearest future. The plan for individual professional development can aid the professional development of personnel, including career path elaboration.

KEYWORDS: healthcare personnel, professional development, professional growth, career, healthcare personnel career, plan of individual development.

Развитие правовых и этических норм проведения клинических исследований с участием детей

Е. А. Вольская

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

Дан анализ регулирования педиатрических клинических исследований в государствах — членах ЕС, мер стимулирования инвестиций в разработку лекарственных препаратов для детей, введенных Постановлением парламента и совета ЕС № 1901/2006. Показана система защиты прав детей — участников исследований на основе этических принципов проведения клинических исследований лекарственных препаратов, сформулированных в Руководстве Американской академии педиатрии (2010 г.) и Руководстве для членов исследовательских этических комитетов Руководящего комитета по биоэтике Совета Европы (2010 г.).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические исследования, дети, правовое регулирование, этика.

В последние десятилетия XX века быстрыми темпами развивалась сфера клинических исследований лекарственных средств (ЛС): на глобальном и национальном уровнях формировалась нормативно-правовая база, совершенствовалась методология, детализировались подходы в области обеспечения прав субъектов, накапливался опыт международных мультицентровых клинических исследований (КИ), увеличивалось и продолжает расти их число. Однако вплоть до середины первого десятилетия нового века фактически в стороне от этого бурного развития оставались КИ лекарственных препаратов с участием детей в качестве испытуемых субъектов.

Дети и подростки — особо уязвимый контингент, поэтому клинические исследования ЛС с участием детей долгое время считались зоной повышенной опасности для субъектов-участников и сферой повышенного риска для спонсоров и врачей-исследователей. Защищая несовершеннолетних от потенциальных рисков, которыми неизбежно чреваты клинические исследования новых ЛС, международное сообщество разработало ряд норм, закрепленных в законодательных и других нормативных актах.

Суть этих норм сводится к ограничению участия детей в клинических исследованиях ЛС, хотя в то же время теоретически возможность участия детей в клинических исследованиях признается. Например, в Директиве 2001/83/ЕС говорится: «...У детей необходимо проводить клинические исследования для того, чтобы улучшить лечение этой популяции. Дети представляют собой контингент,

нуждающийся в особой защите. Они отличаются от взрослых в своем развитии, физиологически и психологически, поэтому на благо этой возрастной группы важны исследования, учитывающие возраст и стадию развития. Лекарственные средства для детей, включая вакцины, должны быть изучены до применения в широкой медицинской практике. Этого можно достичь, только тщательно исследовав лекарства, которые могут иметь важное клиническое значение в лечении детей. Необходимые для этого клинические исследования должны проводиться при условии оптимальной защиты участников, поэтому необходимо определить критерии защиты детей при клинических исследованиях» (п. 3 преамбулы) [1].

Однако на практике действует положение: КИ лекарственных препаратов для детей с участием несовершеннолетних возможны только после соответствующих КИ на взрослом контингенте и только в том случае, если исследуемый препарат предназначается для лечения детей. Такая норма закреплена и в российском законодательстве, во вступившем в силу 01.09.2010 г. Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» (ч. 5 ст. 43): «...Дети могут рассматриваться в качестве потенциальных пациентов такого исследования, только если его проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте либо если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей. В этих случаях такому исследованию должно предшествовать КИ ле-

карственного препарата для медицинского применения на совершеннолетних гражданах» [2]. Общепринятые нормы запрещают также включение в исследование детей-сирот, а обязательным условием участия ребенка в исследовании является добровольное информированное согласие родителя (усыновителя, в некоторых странах также опекуна).

РЕГУЛИРОВАНИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЕВРОСОЮЗЕ

Действовавшие в течение десятилетий ограничения в области педиатрических КИ, направленных на защиту детей, привели к противоположному результату: ЛС с доказанной эффективностью и безопасностью, предназначенных специально для лечения детей, в арсенале врачей оказалось столь мало, что вместо них медики вынуждены применять препараты для взрослых.

В начале 2000-х годов перед медицинской общественностью и государственными регуляторными органами со всей остротой всталася проблема несанкционированного применения ЛС у несовершеннолетних пациентов. В амбулаторной практике педиатры назначают лекарственные препараты *off label* (вне инструкции) примерно в 40 % случаев. В детских стационарах по показаниям или по возрасту применяется примерно 60 % препаратов, не указанных в инструкции, причем в детской реаниматологии — около 70 %, а в неонатальных отделениях — почти 90 % [3]. Международная группа экспертов провела специальное исследование по выявлению ЛС, применяемых у детей в педиатрических отделениях больниц. Результат исследования оказался поразительным: 986 ЛС, которые применяются у детей, либо не имеют показаний, соответствующих реальной педиатрической практике, либо не предназначены для пациентов моложе 18 лет [4].

Стала очевидна необходимость изменения ситуации. Но это было невозможно без отказа от концепции защиты детей путем ограничения их участия в КИ. Именно эта концепция обусловила фактически систематическую и повсеместную практику вовлечения несовершеннолетних в эксперименты, проводимые лечащими врачами на свой страх и риск, грубо нарушая этические нормы медицины в целом и КИ, в частности.

В начале 2000-х годов рабочие группы при Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA) начали разработку нормативного акта прямого действия, т.е. Постановления о педиатрических ЛС. В 2006 г. вступило в силу под полным названием «Постановление ЕС № 1901/2006 Европейского Парламента и Совета от 12 декабря 2006 г. о лекарственных средствах для применения в педиатрии и об изменениях в Постановление

№ 1768/92, Директив 2001/20/ЕС и 2001/83/ЕС, а также Постановления № 726/2004» (дополнения в 2006 г. и в 2008 г.) [5]. Таким образом, Европейский парламент и Евросовет пошли по пути США, где соответствующий законодательный акт, направленный на стимулирование разработки ЛС для детей, впервые был принят в 1997 г. (обновлен в 2002 и 2007 г.) [6].

В Постановлении основной акцент сделан именно на педиатрические КИ. Оно призвано решить следующие проблемы:

- побудить фарминдустрию инвестировать в исследования и разработки ЛС, специально предназначенные для детей;
- активизировать исследования II и III фаз с участием несовершеннолетних субъектов в рамках этических норм и при высококачественной обработке данных;
- способствовать получению новых научных данных, не допуская при этом каких-либо затяжек в процессе регистрации ЛС для взрослых;
- снизить в перспективе расходы здравоохранения за счет более эффективной и безопасной лекарственной помощи педиатрической популяции.

Постановление предусматривает основополагающую обязанность проводить педиатрические клинические исследования всех ЛС с новыми активными веществами (ст. 8), а также лекарств, по которым поданы заявки на регистрацию новых показаний, дозировок и/или лекарственных форм, если срок их патентной защиты не кончился. Для всех этих препаратов компании должны вместе с другими документами, необходимыми для заявки на регистрацию, представлять педиатрические исследовательские программы (*paediatric investigation plan* — PIP). Они рассматриваются в качестве одной из фундаментальных составляющих регистрационного досье, без этого документа не будут регистрироваться новые препараты для взрослых, за исключением особых случаев отсрочки или освобождения от педиатрического плана. Такая норма направлена на стимулирование разработок детских лекарств как обязательного фрагмента получения новых ЛС вообще, интегрированного в общую программу исследований.

Постановление предусматривает также обязательно представлять в досье, наряду с результатами КИ у взрослых, имеющиеся данные по детским исследованиям. Однако это положение вряд ли соответствует этическим нормам, поскольку оно может обусловить преждевременное начало исследований на несовершеннолетних.

Третье существенное требование заключается в обеспечении прозрачности в сфере педиатрических КИ. В соответствии с Постановлением, все педиатрические КИ должны регистрироваться в базе данных по клиническим исследованиям

EudraCT, которую с мая 2004 г. ведет EMA (ранее EMEA). Только в отношении педиатрических исследований требуется вводить дополнительные данные по сравнению с общей информационной схемой EudraCT, а именно будут регистрироваться текущие и законченные КИ с участием детей, проводимые не только в ЕС, но и в третьих странах. Собственно, для фарминдустрии в этом требование нет ничего невыполнимого: уже несколько лет крупнейшие компании-спонсоры Европы по собственной инициативе вводят данные о начинавшихся КИ, в том числе педиатрических, в открытые базы данных (например, <http://clinicaltrials-dev.ifrma.org>).

Помимо обязательных требований к фарминдустрии, которые должны стимулировать развитие педиатрических КИ, Постановление предусматривает ряд поощрительных мер. К ним относится продление патентной защиты на препарат сроком на полгода в случаях, если компания проводит программы в соответствии с утвержденным РИР. Надо сказать, что такая практика с успехом действует в США. Увеличение срока патентной защиты является существенной мотивацией для проведения клинических исследований, поскольку продлевает монополию препарата на фармрынке и, соответственно, позволяет возместить спонсорские затраты, а также хотя бы частично покрыть затраты на доработку препарата, если, например, потребуется разработать педиатрическую лекарственную форму и т.п.

Особые поощрения в случае проведения педиатрических клинических исследований получат лекарства от редких болезней. Для них вместо шестимесячного продления срока патентной защиты предусмотрено продление монополии на рынке на два года дополнительно к максимальному 10-летнему сроку, который они получают как сиротские лекарства.

Для регулирования сферы педиатрических КИ, в соответствии с Постановлением, в структуре EMA появится новый комитет — по лекарствам для детей (Pediatric Committee — PECO). Комитет в основном будет заниматься оценкой и одобрением поданных заявителями на регистрацию ЛС педиатрических исследовательских программ (PIP). Кроме того, он будет решать вопросы отсрочки и освобождения заявителей от обязанности проведения педиатрических КИ в особых случаях. В Комитет входят члены комиссии EMA по регистрации ЛС, представители регуляторных органов государств ЕС, врачи-педиатры и представители пациентских организаций.

Не будет преувеличением сказать, что Постановление является поворотным документом в европейском фармацевтическом праве, провозглашает новые принципы разработки и внедрения ЛС для

педиатрии. Теперь фармкомпании обязаны озабочиться проблемой проведения КИ с участием детей и, в принципе, должны проводить такие исследования. Отказ от их проведения — скорее исключение, чем норма. Кроме того КИ у детей могут проводиться одновременно с исследованиями у взрослых.

Принятые регуляторные меры оказали воздействие на сферу КИ с участием детей. С 2007 по 2010 г. в ЕМА и педиатрический комитет было подано для одобрения около 800 исследовательских программ, часть которых была одобрена. Число педиатрических КИ лекарственных препаратов постепенно увеличивается, что позволяет в скором времени ожидать появления в арсенале врачей препаратов с доказанной в педиатрической популяции эффективностью и безопасностью.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ

Либерализация нормативной базы проведения педиатрических КИ и регуляторные меры по их стимулированию потребовали особого внимания к этическим аспектам вовлечения несовершеннолетних в такие программы.

В целом этические нормы включения несовершеннолетних в КИ базируются на общих принципах и правилах приглашения добровольцев в исследование. Основой служат Хельсинкская декларация ВМА, положения ICH GCP (в России, соответственно, Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379–2005).

Однако в педиатрических исследованиях требуются дополнительные меры обеспечения безопасности и благополучия детей. В последние годы специалистами в области этики КИ разработаны рекомендательные документы, подробно рассматривающие этические вопросы проведения исследований в педиатрической популяции.

Один из наиболее полных документов — «Руководство по этичному проведению исследований по оценке применения лекарственных препаратов у детей» Американской академии педиатрии (AAP), впервые разработанный в 1995 г. (актуальная версия 2010 г.) [7].

В Руководстве сформулированы требования к дизайну исследования. В частности:

- КИ должны быть научно обоснованными и важными, ценными для детей в целом и, по возможности, для конкретных детей-участников исследования;
- они должны проводиться под руководством главных исследователей, которые действуют в состоянии научной неопределенности, т.е. действительно не уверены в том, какой из вариантов

лечения, сравниваемых в научном исследовании, лучший;

- должен быть разработан и внедрен надежный план мониторинга безопасности на протяжении всего исследования;

- протокол должен учитывать особенности физиологии, анатомии, психологии, фармакологии, социальной ситуации и особые потребности детей и их семей.

Эксперты AAP отмечают, что, как правило, педиатрические КИ могут быть начаты после получения достаточных данных по безопасности исследуемого препарата, т.е. на уровне III фазы исследований во взрослой популяции или даже позже. Однако они допускают возможность более раннего начала исследований с участием детей при определенных обстоятельствах. В частности, если заболевание является тяжелым или представляет собой угрозу для жизни ребенка, и в отношении такого заболевания не существует проверенного варианта лечения, или в случаях, когда в исследование планируется включать детей с тяжелым или опасным для жизни заболеванием, для которого все приемлемые варианты лечения оказались неэффективными.

В Руководстве особо отмечено, что «необязательное повторное проведение КИ лекарственных препаратов на педиатрической популяции является неэтичным. Поэтому все КИ следует регистрировать до начала их проведения (www.clinicaltrials.gov), и все результаты (включая отрицательные) следует публиковать или иным образом предоставлять для сведения всех исследователей и общественности».

Важную роль в обеспечении безопасности и благополучия детей при их участии в исследованиях в Руководстве отведена этическим комитетам/экспертным советам организации (IRB). В соответствии с Руководством, в свою очередь опирающимся на законодательные акты США, этический комитет может одобрить КИ с участием детей только в трех случаях:

- 1) если риск участия в исследовании минимален;

- 2) если риск превышает минимальный, однако есть основания надеяться на прямую пользу для участников;

- 3) если несмотря на то, что риск превышает минимальный и надежды на прямую пользу конкретным участникам исследования нет, все же протокол обеспечивает достаточный уровень мониторинга безопасности, и исследование обещает выявить новые знания, без которых прогресс в лечении данного заболевания невозможен.

Руководство выдвигает требования разработки надежного плана мониторинга данных по безопасности в любом проекте с участием детей. При этом

для исследований III фазы должны создаваться соответствующие специальные комитеты.

Отдельный раздел Руководства затрагивает вопросы получения добровольного информированного согласия законного представителя несовершеннолетнего, а также самого ребенка. Согласно рекомендациям AAP, активное согласие несовершеннолетнего на участие в КИ могут выражать дети, умственное развитие которых соответствует как минимум семилетнему возрасту. В то же время этическим комитетам предложено в зависимости от конкретных обстоятельств определять, с какого возраста врач-исследователь должен получить согласие детей-участников. Если этический комитет определит необходимость выражения согласия ребенком для исследования, и ребенок откажется принимать в нем участие, решение ребенка имеет доминирующее значение, даже если его или ее родители или законный представитель дали свое разрешение.

В качестве дополнительной меры защиты прав особых групп несовершеннолетних пациентов (например, детей, находящихся в учреждениях опеки, или детей с хроническими прогрессирующими или смертельными заболеваниями) рекомендуется на добровольной основе формировать группы защитников. Такие группы могут состоять из родителей детей, находящихся в учреждении, в котором проводится исследование, специалистов-медиков, юристов, священников и других представителей общества. Группа защитников может помогать в общем планировании исследования в части, касающейся прав, клинических условий, потребностей особой группы детей, облегчить общение с участниками исследования и их родителями.

Руководство допускает проведение плацебо-контролируемых исследований с участием детей, если участники не подвергаются повышенному риску.

Помимо указанных пунктов в Руководстве содержатся рекомендации по этической оценке исследований в ситуациях, требующих оказания неотложной помощи; по получению согласия/разрешения на исследования в случае заболеваний, опасных для жизни; по рассмотрению платы за участие детей в исследовании; по предупреждению конфликта интересов и пр. [8].

В настоящее время названное Руководство представляет собой наиболее полные рекомендации по этическим вопросам педиатрических КИ для спонсоров, врачей-исследователей и этических комитетов.

Другим документом, затрагивающим этические проблемы педиатрических КИ, является «Руководство для членов Исследовательских этических комитетов», разработанное Руководящим комитетом по биоэтике Совета Европы и утвержденное после обсуждения с этическими комитетами раз-

ных стран 3 декабря 2010 г. [9]. В Руководстве членам ИЭК аспекты этической экспертизы КИ с участием детей рассматриваются в разделе 7 «Лица, неспособные дать свое согласие». Акцент делается на трех положениях:

- законное представительство несовершеннолетнего может быть различным в разных государствах, и все, что его касается, должно быть проверено со ссылкой на национальное законодательство. Так, в России, в соответствии с законом «Об обращении лекарственных средств», согласие на участие ребенка в исследовании могут давать родители или усыновители (ч. 5 ст. 43) [2];
- несовершеннолетнего следует вовлекать в процесс принятия решения об участии в исследовании с учетом степени его зрелости, которая не всегда строго определяется возрастом, при этом также признается фактически право ребенка на отказ от участия;
- использование плацебо у детей должно быть предметом тщательного анализа в процессе этической экспертизы проекта.

Таким образом, этические подходы к проведению педиатрических КИ в двух рассмотренных руководствах весьма близки и исходят из общих принципов этики клинических исследований. Детализация отдельных этических вопросов позволяет более четко представить допустимые границы и возможности включения несовершеннолетних в исследования лекарственных препаратов с учетом разных аспектов обеспечения их безопасности и благополучия.

Следует также отметить, что четкое понимание этических проблем, связанных с педиатрическими КИ, и строгие подходы к этической экспертизе являются необходимым балансом, обеспечивающим

защиту прав детей-участников исследований в условиях либерализации регуляторных норм проведения этих исследований и их стимулирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richtlinie 2001/83/EG des Europaeischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes fuer Humanarzneimittel. Amtsblatt Nr. L 311 vom 28/11/2001. S. 0067–0128.
2. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-фз «Об обращении лекарственных средств».
3. Kurz R. Ethik in der paediatricischen Forschung. Monatsschrift Kinderheilkunde 2003; № 12:1276–1281.
4. Schuch T. EU gegen Off-Label-Einsatz. Med Tribune 2010;42(24).
5. Regulation (EC) № 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for pediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Offic J Eur Union 2006;378:1–18.
6. US Food and Drug Administration (FDA) Modernization Act in 1997 (Pub L No. 105–115).
7. Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations. Pediatrics 2010;125(4):850–861.
8. Shaddy RE, Denne SC. Clinical Report: Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/125/4/850>
9. Guide for Research Ethics Committee Members. [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/default\\$en.asp](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/default$en.asp)

Сведения об авторе:

Вольская Елена Алексеевна

доцент кафедры управления здравоохранением и лекарственного менеджмента ФУЭЗ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, канд. историч. наук

Адрес для переписки:

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Телефон: +7 (499) 242-9514
E-mail: volskaya@mma.ru

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Development legal and ethical standards of clinical trials in pediatric population

E. A. Volskaya

The analysis of regulation of pediatric clinical Trials in EU member states, measures of stimulation of investments into Research and Development of pediatric medicinal products for pediatric use, Norms of the Regulation No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. The system of protection of the rights of children-participants in clinical Trials on the basis of ethical principles formulated in the Populations Guidelines for the Ethical Conduct from American academy of pediatrics (2010) and guide for Research Ethics Committee Members of Steering Committee on Bioethics of the Council of Europe (2010) is shown.

KEYWORDS: clinical trials, children, legal regulation, ethics.

«Достоверность» или «статистическая значимость» — 12 лет спустя

Н. А. Зорин

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ им. Н. И. Пирогова,
Москва, Россия

Изложены последствия неправильного употребления термина «достоверность» в российских медицинских публикациях. Проверяется гипотеза о том, что замена термина «статистическая значимость» на широко распространенный термин «достоверность» в зависимости от контекста способна приводить к искажению восприятия работы в целом. Показано, что механизмы этого процесса могут быть описаны в терминах теории образования мифологических конструктов французской школы структурализма, а также на основе представлений меметики. Даны рекомендации для исследователей и редакторов медицинских изданий по правильному и наиболее оптимальному употреблению упомянутых терминов и языка контекста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: научная терминология, достоверность, статистическая значимость, наукометрия, лингвистический анализ, семантика, мифообразование, меметика.

Известному французскому психиатру и психоаналитику Жаку Лакану принадлежит высказывание: «Бессознательное структурировано как язык» [1]. Думается, что еще более строго это относится и к сознанию. При этом язык не просто средство выражения неких суждений и отсюда не только материал для анализа, который позволяет судить о структуре психического мира субъекта, выражающего свои мысли в устном или письменном виде. Еще Ф. Бэкон, а позднее С. Уорф, утверждали, что языки и схемы реакций, содержащиеся в них, представляют собой не просто инструменты для описания событий (фактов, положений дел), а являются также их формообразующими матрицами. Их «грамматика» содержит некоторую космологию, всеобъемлющее возврзение на мир, общество и положение в нем человека, которое оказывает влияние на мышление, поведение и восприятие людей [2].

Все сказанное относится и к научным текстам, которые не только отражают научные представления их авторов, но и одновременно служат формообразующими матрицами их представлений, не говоря уже о представлениях их читателей.

В естественных языках (на которых мы разговариваем в обыденной жизни) слова, в зависимости от контекста, и сами по себе имеют множество смыслов; их совокупность получила название семантического поля. Именно в силу многозначности слов мы можем выразить неисчерпаемое количество оттенков их смысла. Это же создает не только взаимопонимание сторон, но и является источником взаимных заблуждений и даже целенаправленных манипуляций. Как часто можно слышать говорящих одни и те же слова, и вроде бы в одних и тех

же контекстах, но говорящих о разном (например «демократия»). Язык, воистину, становится инструментом скрытия мыслей. Но то, что нормально в обыденной речи, совершенно недопустимо в научных текстах, где слово превращается в термин, семантическое поле которого в идеале сужено до одного единственного понятия. Чрезвычайно важно заботиться о более точном и единообразном употреблении научной терминологии, так как расширение семантического поля термина неизбежно приведет к недопустимой неоднозначности его толкования. «Невинная» на первый взгляд небрежность в употреблении языка в специальных текстах оборачивается искажением смысла, осознаваемым в разной степени.

Давно известно, что в отечественных медицинских публикациях вместо правильного термина «статистическая значимость» (*significance*) очень часто используется термин-неологизм «статистическая достоверность» (часто без прилагательного «статистическая»). Интерес к этому вопросу, прежде никого не волновавшего, возник в 1990-е годы, с приходом в Россию доказательной медицины, где термин «достоверность» означает отсутствие в исследовании систематических ошибок, а не статистическую значимость.

Исследование (результаты которого с дополнениями 2010 г. представлены в статье) было проведено в 1998 г. Материалы не были опубликованы в печати, но были размещены на сайте «Биометрика» с дополнительными комментариями его редактора В. П. Леонова [3]. Спустя 12 лет стало ясно, что в российских публикациях по существу ничего не изменилось, поэтому мы посчитали полезным вновь

Использование терминов и слов «значимость» и «достоверность», а также их заменителей, в текстах статей российских медицинских журналов*

Годы выхода журналов	Число отобранных статей	Употребление термина «достоверность» («недостоверность»)	Употребление термина «значимость»	Использование обоих терминов как синонимов	Отсутствие термина рядом со значением «р» и наоборот, отсутствие «р» рядом с терминами	Употребление других терминов как синонимов термина «значимость»	Употребление слов «достоверность», «значимость» или их заменителей в тексте статьи еще и в обыденном смысле	Употребление вместо термина других слов рядом с числовым значением «р»
1997 – 1998	96	86	21	14	6	13	23	6
2010	10	25	13	35	42	—	13	—
Итого:	106	111	34	49	48	13	36	6

* С подробным вариантом таблицы 1989 г. читатель может ознакомиться на сайте «Биометрика» [3].

вернуться к этому вопросу. Поскольку проделанный прежде анализ никак не зависит от хронологии материала, а анализируемый феномен не претерпел к сегодняшнему дню никаких качественных изменений, мы просто добавили в материал этой статьи ссылки на журналы 2010 г., где содержались интересующие нас лингвистические обороты, которые лишь частично включили в более ранний текст.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- выяснить, как часто встречается упомянутая замена в российских медицинских статьях;
- определить, в каких контекстах используются данные термины;
- проверить гипотезу о том, что произвольное изменение термина «статистическая значимость» в зависимости от контекста способно приводить к искажению восприятия работы в целом;
- попытаться объяснить механизмы этого процесса;
- дать рекомендации для исследователей, а также редакторов медицинских изданий, по правильному и наиболее оптимальному употреблению упомянутых терминов и языка контекста.

КРИТЕРИИ ОТБОРА И СТРУКТУРА МАТЕРИАЛА

В 1998 г. были отобраны 96 оригинальных и обзорных статей, которые содержали данные статистической обработки материала с критерием различий сравниваемых групп, и были опубликованы в выбранных наугад 18 номерах восьми ведущих российских медицинских научно-практических журналов за 1997 – 1998 гг.: «Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова» (далее — ЖНПК. № 9 – 11/1997 и № 1, 2 и 4/1998); «Социальная и клиническая психиатрия» (далее — СКП. № 1 – 3/1997 и № 2,3/1998); «Кардиология» (№ 4, 5/1998); «Российский вестник перинатологии и пе-

диатрии» (№ 2/1998); «Проблемы эндокринологии» (№ 2/1998); «Акушерство и гинекология» (№ 2/1998); «Терапевтический архив» (№ 3/1998); «Клиническая медицина» (№ 4/1998).

В 2010 г. к ним прибавились 10 статей, наугад выбранных из девяти журналов разного профиля, издаваемых издательским холдингом Медиа-медиака¹ [4]: «Пульмонология» (№ 1/2010); «Гастроэнтерология» (№ 1/2010); «Дermatология» (№ 2/2010); «Педиатрия» (№ 3/2010); «Болезни сердца и сосудов» (№ 3/2010); «Психиатрия и психофармакотерапия» (№ 5/2010); «Гинекология» (№ 4/том 12/2010); «Системные гипертензии» (№ 3/2010).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использовались три вида научедческого анализа: наукометрический, лингвистический и семиологический. Общие количественные результаты представлены в таблице.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

I. Наукометрический анализ. Частота употребления терминологии

Неизвестно, кто и когда впервые начал некорректно использовать слово «достоверность» вместо термина «значимость» (возможно, это была небрежность перевода английского слова «significance»), но оно так прочно вошло в отечественную научную ментальность, что в 1987 – 1988 гг. в статистическом контексте только четырех статей (4,2 %) использовался лишь один правильный термин «значимость», как с прилагательным «статистическая»: «статистически значимая корреляция... статистически значимое различие...», так

¹ Учитывая, что издания данного холдинга распространяются среди медицинских работников бесплатно, т.е. наиболее широко читаемые, ссылка на них особенно актуальна.

и без него: «уровень значимости различий» (СКП/1997; СКП/1998 и ЖНПК/1998).

В 2010 г., напротив, нашлась лишь одна статья, в которой правильный термин отсутствовал, но при этом только в одной статье он употреблялся как единственный. В девяти оставшихся работах он сочетался с неправильным для статистики термином «достоверность». Однако такое положение дел могло оказаться случайным, равно как и то, что в 2010 г. нам не встретилось употребления иных терминов, кроме «достоверности», как синонимов термина «значимость», а также не было употреблений других слов рядом с числовым значением *«р»*. Все это лишь позволяет строить гипотезы о том, как часто в реальных публикациях употребляются правильные и неправильные термины. Мы отказались от подсчета как абсолютных, так и относительных случаев частого употребления терминов и слов, представленных в таблице. Он был бы бесполезен, поскольку псевдорандомизированные выборки журналов разных лет представляют интерес лишь с точки зрения *самого факта встречаемости* неверных употреблений терминов и различного рода лингвистических ухищрений. Самое важное, что следует из таблицы:

- слова «достоверность» и «значимость» так и продолжают употреблять как взаимозаменяемые, и нередко в одном и том же тексте, наделяя их функцией термина (что недопустимо, ибо у термина не может быть синонимов);
- их по-прежнему используют наряду с терминами как обыденные слова.

II. Лингвистический анализ.

Контексты терминологии

Неисчерпаемое многообразие сочетаний, в которых встречается неверный термин «достоверность» всем хорошо знакомо. Значительно чаще термин использовался рядом с числовым значением *«р»*, но без прилагательного «статистическая»: «Достоверность определялась по критерию Стюдента... высокая достоверная корреляционная связь.. высоко достоверное увеличение (скорости кровотока... активности *<...>* фактора)... статистически достоверно большими были... размер *<...>* достоверно увеличился... высокая достоверность регрессии... коэффициент корреляции (*r*) считали достоверным при *p < 0,01* границы достоверности... коэффициенты достоверно отличались друг от друга... наблюдалась недостоверная тенденция к росту...». «Достоверно преобладали... *<...>*» (ЖНПК. № 11:23,25/1997) и т.д. и т. п. Если первоначально в последней работе слово «достоверно» еще сопровождается «статистическим атрибутом» (*p < ...*), то на последующих страницах происходит разрыв этой связи и слово начинает употребляться уже самостоятельно, вне всякого

статистического контекста. Вследствие такого разрыва оно приобретает (или уже имеет) чисто обыденный смысл: «...обеспечение достоверной объективной информацией врачей и населения...» («Педиатрия» № 3/2010); «...иногда сложно достоверно оценить, каким будет ответ яичников на стимуляцию...» («Гинекология» № 4/том 12/2010).

Можно встретить употребление как правильно-го, так и неправильного термина в тексте одной статьи, что заставляет воспринимать их как синонимы. Например: «...снижение индекса PASI было также достоверным, *<...> p ≤ 0,05...*»; и, в том же тексте: «...зафиксировано статистически значимое (*p < 0,001*) улучшение...» («Дermatология» № 2/2010).

Аналогичная картина была и в переводах русскими научными переводчиками английского слова «significance» — значимость. Например, в двух статьях иностранных авторов в СКП. Оказалось, что в одной статье термин переводился как достоверность (СКП. № 2:123 – 145/1998), в другой (СКП. № 2:83/1997) — двояко, и как значимость («...statistically significant separation...» с. 83) и, тотчас, как достоверность («...statistical significance...» ibid). Видно, что так же, как в российских публикациях, оба термина использовались как синонимы.

В некоторых статьях переводчики проявляют изрядную изобретательность. Например, в одном тексте встретилось восемь употреблений слова «достоверность» без упоминания *«р»* и 12 раз слова «значимо», из которых несколько раз верно, несколько раз без *«р»*, один раз в сочетании «клинически значимо», и, наконец, в обыденном значении, но в современном контексте «...значимыми с фармакоэкономической точки зрения...» («Психиатрия и психофармакотерапия» № 5/2010). Можно только догадываться, что будет в голове читателя после прочтения такого текста.

Феномен «семантической глобализации научности» применительно к понятию «достоверность»

В более общем плане этот феномен представляет собой осознанное и/или неосознанное стремление распространить понятие «научности» на все исследование или на некоторую его часть. Механизмы этого явления, по видимому, могут быть многообразными, и по большому счету должны стать предметом изучения психологии научного творчества. Мы же касаемся этого обстоятельства в той степени, в которой оно выявляется в связи с употреблением терминов «достоверность» (или «значимость»), составляющих только часть современных представлений о «научности».

Удалось проследить несколько механизмов «семантической глобализации научности».

Механизмы «семантической глобализации научности»

Для удобства анализа, эти механизмы получили следующие рабочие обозначения:

A. Понятийно-мировоззренческие (реализуемые в результате логически и методологически ошибочных установок мышления);

B. Лингвистические, внутри которых просматриваются два варианта:

- стилистические (здесь — «онаучивание» ненаучного текста);
- структурно-лингвистические (путем замены и перестановок в языке).

Их разделение условно, так как в тексте (а значит, и в мышлении) они тесно переплетаются. Так, сам факт подмены терминов — одновременно и структурно-лингвистическая и понятийно-мировоззренческая манипуляция. Различие же состоит в том, что, в отличие от не всегда очевидных мировоззренческих установок, ошибки стиля и структурных лингвистических манипуляций хорошо видны и могут устраниться научными редакторами медицинских публикаций.

Понятийно-мировоззренческие механизмы

Уже сам факт замены терминов почти магически менял смысл (одно дело какая-то значимость, а совсем другое — достоверность). Однако дело заменой не ограничивалось. Например, есть косвенные подтверждения того, что корреляции неких параметров, имеющие «статистическую значимость», некорректно осознаются некоторыми исследователями как подтверждение их прямой причинно-следственной или патогенетической связи. Последняя обычно обозначалась авторами словосочетанием «достоверная связь»: «...тесная достоверная взаимосвязь» («Кардиология» № 4, 5/1998), но к правильному факту связи еще добавлялись слова, обозначающие воздействие: «...не обнаружили статистически достоверного влияния» («Проблемы эндокринологии» № 2:20/1998). «Достоверно снизилось влияние боли на жизнь и аффективный дисстресс...» (ЖНПК. № 11:34/1997). «Препарат достоверно ускоряет регресс <...> расстройств» (ЖНПК. № 10:28/1997). «...обнаружил достоверную связь с осознанием наличия хронических болезней...» (СКП. № 3:23/1997).

Не случайно, что большая часть этих примеров представляют собой также стилистические перлы («...влияние боли на жизнь...», «...ускоряет регресс...»), т.е. научообразие, попытки придать «научный вес» банальности, что уже обозначено нами как стилистический вариант лингвистических механизмов глобализации «научности» (resp. «достоверности»). По принципу: «достоверно» то, что

«научно», и наоборот — логику этого мифа см. ниже).

Вот другой пример, опять понятийно-мировоззренческого варианта «семантической глобализации» статистических результатов: «Определение границ статистически достоверного прогноза» («Акушерство и гинекология» № 2:52/1998). Здесь неслучайные различия неких параметров (размеров таза) как бы экстраполируются на такое интегральное и клиническое понятие, как прогноз.

Причинно-следственная связь там, где ее еще только требуется доказать, «научность» там, где ее быть не может, непосредственное увязывание статистики с клиникой (т.е. влияние «круглого на кислое») — все это примеры смысловой глобализации «достоверности» исследования, свидетельствующие о следующих причинах таких «вербальных узоров»:

- незнание или непонимание основных принципов и понятий статистики;
- нарушение принципов формальной логики (неслучайная связь не есть прямая причинно-следственная связь, «после того, не значит по причине того»);
- неразличение части и целого (размеры чего-либо лишь часть глобального понятия «клинический прогноз», а клинический и статистический прогнозы — разные вещи);
- непонимание и/или нежелание знать то, что научный результат не всегда бывает положительным, а отрицательный результат может и должен быть опубликован и т.д.

Наличие первого фактора во многом способствует появлению всех остальных, в особенности последнего, который, по-видимому, и является главным побудительным мотивом такой «глобализации».

Структурно-лингвистические механизмы

Наиболее многочисленны и трудно распознаемы структурно-лингвистические механизмы, с помощью которых происходило «размывание» понятия «достоверность» или «значимость» на все исследование. Оно происходило за счет взаимоперекрывания семантических полей различных терминов и понятий с термином или его заменителем. Это достигалось путем использования вместо исходного термина других слов в сочетании с «р». Использовались бытовые определения, как то: «...значительно чаще наблюдалось... «р...»» («Терапевтический архив» № 3:18 – 22/1998). Наиболее многочисленны такие примеры в журнале «Кардиология» (№ 4, 5/1998): «...существенное влияние... существенно не различалось... Существенное (различие, повышение)... Закономерные изменения» («Кардиология» № 5:50 – 51/1998).

Интересно соединение правильного прилагательного со словом-заменителем термина или числовым значением «р»: «...статистически существенное влияние»; «...увеличивалась представленность медленных ритмов ($p < 0,05$)», (ЖНПК. № 11:26/1997). «...удельный вес пациентов был ниже», «...намного большие средние сроки... ($p < 0,05$)», (ЖНПК. № 11:62/1997). «...возрастала значительно... ($p < 0,001$)», (ЖНПК. № 10:29/1997); «...существенно отличалось от случайного» (СКП. № 1:52/1997); «Период запоя был существенно продолжительнее ($p < 0,05$)» (СКП. № 2:111/1997).

Нечто нетипичное: «Вероятность случайности различий соответствует достоверности».

Семантический анализ этого и ему подобных оборотов свидетельствует о непонимании их авторов трансформации смысла таких слов, как «вероятность», «случайность» и «достоверность» при использовании их в роли терминов. Ниже мы более подробно проведем семиологический анализ таких вербальных конструкций. Сейчас же отметим только основное их противоречие. Когда рядом с цифровым значением «р» говорится о «более частом», «существенном», «закономерном» и т.п., то читателю навязывается тенденция в дальнейшем наделять эти обыденные слова силой и значением термина, который должен там быть на самом деле.

Практикуется использование в том же тексте слов (например, однокоренных или синонимов), чье семантические поля пересекаются со смысловыми полями терминов, или слов, эти термины заменяющих. В том числе, использование терминов в обыденном смысле: употребление слова «существенно» в качестве синонима «достоверно», а в последующем, использование слов, чье семантическое поле пересекается со словом «существенно», например, «значительно». Или, когда в статье приводится правильный термин «значимость», а в тексте (как правило, в выводах) его однокоренные аналоги: «значительно», «значительность». Это также должно вводить читателя в заблуждение по поводу выводов. Последним как бы придается сила статистической значимости («Терапевтический архив» № 3:28/1998; ЖНПК. № 1, 4/1998). Например: «Как наиболее значимые рассматривались следующие критерии...»; «Значение последних перестало быть столь очевидным.» (ЖНПК. № 11:62/1997). Очень показательно, как пример пересечения семантических полей, когда сначала слово-заменитель используется вместо термина рядом с числовым показателем «р»: «...уровни адаптации <...> существенно различались ($p < 0,001$)», а затем, на той же странице, в обыденном смысле и по другому поводу: «...отмечались существенные

вариации этого параметра...» (СКП. № 3:43/1997).

Иногда использование слов типа «существенно» перемежается с использованием слов «достоверно» («недостоверно»), и при этом становилось совершенно непонятно, то ли это «терминологический синоним» достоверности, то ли это обыденное употребление слова. Или термин «достоверность» вмонтирован в контекст, где встречаются такие слова, как «более значительное увеличение... более интенсивная экспрессия», которые употребляются в повседневном, обыденном смысле, но в соседстве с достоверностью как бы «окрашиваются» ею в «достоверные» цвета. («Терапевтический архив» № 3:16/1998). Такое расширение семантических полей всех этих слов размывало их смысл, и, тем самым, как бы экстраполировало терминологическое значение слова «достоверность» на весь описываемый контекст.

Более сложными разновидностями этого механизма являются:

- Присоединение к термину другого прилагательного (чаще, слова «клинический»), с использованием его вне статистического контекста: «Не было случаев клинически значимого кандидоза» («Терапевтический архив» № 3:22/1998); или «...борьбы с социально значимыми инфекциями...» («Педиатрия» № 3/2010); «...обнаружены статистически и клинически значимые различия в пользу флуокситина...» (в оригинале иностранной статьи: «...statistically significance, clinically meaningful treatment» СКП. № 2:38/1997) и там же: «различия были статистически достоверными <...>, но по оценкам исследователей не достигали степени клинической значимости».

Именно доказательная медицина различает недрко смешиваемые термины — статистическая и клиническая значимость. А в приведенных примерах используемому слову придается «вес» термина, перенесенного в иной, нестатистический контекст, где слово «значимость» паразитирует на своем прежнем, терминологическом значении — якобы есть некая клиническая значимость, по своей «силе» как бы равная статистической.

Еще показательнее взаимное усиление: «...достоверно большее клиническое значение имело...» (ЖНПК. № 1,4/1998). «...Спрей достоверно и статистически значимо помогает уменьшить выраженность...» («Пульмонология» № 1/2010). Здесь все не только значимо, но еще и достоверно... Отчетливо видна непоколебимая вера в достоверность клинического метода. Безусловно, что это еще и мировоззренческая замена.

- Устранение одного или нескольких составляющих статистического выражения неслучайности

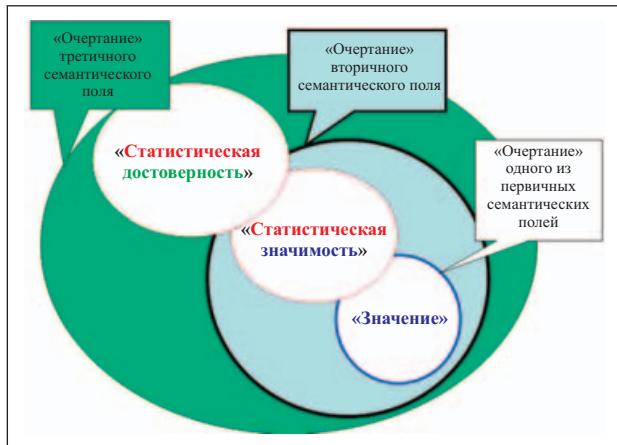


Рис. 1 | Схема семантических полей

различий (самого термина, прилагательного «статистическая», символа или значений p).

Иногда слово «достоверность» или «значимость» использовались в тексте, где не указывались ни числовые значения p , ни прилагательное «статистическая». Требовалось много усилий, чтобы понять, что «значимость» используется здесь именно как термин, а не обычное слово. Ситуация еще более запутывалась когда в тексте отсутствовала система: слово то сопровождалось цифрами, то нет. Было непонятно, используется оно в обыденном смысле или как термин: «*Достоверное снижение частоты развития сердечной недостаточности после проведения <...> отмечалось и другими авторами*» (кстати, без ссылки на этих авторов — проверить, что там имелось в виду, невозможно) («Кардиология» № 4:22/1998). «*Достоверно снизился уровень депрессии...*» (ЖНПК. № 11: 34, 35/1997); «*Субъективная оценка сна <...> была достоверно ниже...*» (ЖНПК. № 1:37/1997).

В некоторых статьях вообще не содержалось ни термина «достоверность», ни термина «значимость», к тому же их авторы избегали приводить какие-либо числовые значения p (ЖНПК. № 10:27/1997; СКП. № 3:46/1998; СКП. № 2:12/1998). Встречалась и обратная картина: неверный термин «статистическая достоверность» на протяжение всей статьи употреблялся авторами без ссылок на какие-либо числовые значения (СКП. № 2:23/1998). Этим же грешит и один из иностранных авторов (СКП. № 2:123 – 145/1998).

III. Как работают механизмы «глобализации достоверности»?

Семиологический анализ

Из изложенного видно, что мы имеем достаточно произвольное употребление терминологии вперемежку с обыденными значениями тех же слов, их

однокоренными словами и синонимами. Из приведенных выше примеров можно выделить два вида частично перекрывающихся манипуляций с термином «статистическая значимость»:

1. Его разрыв и отдельное использование частей.

2. Замену его части «значимость» на используемое как синоним слово «достоверность» с образованием термина-неологизма «статистическая достоверность», который в последующем также может разрываться на части.

Слово «достоверный», в словаре С. И. Ожегова определяется как «не вызывающий сомнений, надежный» [5]. Замена слова «значимость» на «достоверность» — говорит о том, что существует, возможно, не до конца и/или не всегда осознаваемое стремление некорректно отождествлять неслучайность различий неких параметров («статистическую значимость») с достоверностью полученных результатов (здесь — «не вызывающих сомнений», «надежных»), неявно декларируя тем самым обязательность и неизбежность именно этих выводов исследования. Иными словами, неявно декларируется обязательное взаимно-однозначное соответствие изучаемого комплекса условий и описываемого результата как следствия этих условий. Эти произвольные манипуляции — замену и разрыв — можно смело назвать смысловой инженерией. После этого отдельные части термина, подобно вирусам или химическим соединениям со свободными валентностями, начинают жить самостоятельной жизнью, перенося участки носимой ими информации (смысла) в иные контексты, безгранично расширяя свой первоначальный смысл. В результате такой операции мы имеем так называемый рекомбинантный мем, состоящий из двух отдельных частей [6]. Причем новый смысл этого мема, изменяющий истинное исходное значение, позволяет отнести его к камуфляжным мемам [7]. С помощью такой рекомбинации смысл части присваивается смыслу нового целого: «статистическая достоверность», «клиническая значимость» или «статистически достоверно» или «статистически существенно». Происходит слияние статистического и нестатистического (научного и не-научного) контекстов: «Как наиболее значимые рассматривались следующие критерии...», «...достоверно большее клиническое значение имело...». Добавление же в контекст синонимов, однокоренных и/или других слов, чьи семантические поля перекрываются с первоначальным термином, еще больше «размывают» границы этих полей превращая их в единое семантическое поле, имя которому — «Достоверность» (рис. 1).

Все приведенные механизмы могут быть поняты и описаны также в рамках известной в классической лингвистике схемы образования мифа, предложенной французским лингвистом Роланом Бартом [8]. В ней миф рассматривается как особая семиологическая (знаковая) структура (не путать с обыденным пониманием термина «миф» как сказки, вымысла и т.п.). В основе такого мифа лежит знак (в понимании Ф. Соссюра [9]), представляющий собой единство означающего (материального носителя, например, слова) и означаемого (например, одного из смыслов этого слова). Собственно же миф представляет собой вторичную семиологическую (знаковую) структуру, в которой знак первого порядка становится означаемым для нового, вторичного означающего (рис. 2).

Описанная выше процедура «размывания» семантического поля достигается присвоением «означающему» сразу нескольких «означаемых», разбросанных по разным контекстам одного текстового поля, или присвоением каждому последующему «означающему» все новых и новых «означаемых». Система из двухступенчатой превращается в многоступенчатую, где по «принципу домино» с целью скрытия «убийства первоначального смысла» каждый последующий ликвидатор также уничтожается. В результате миф, как амеба, «заглатывает» весь текст. Внутри его обширной оболочки потребитель может найти любые мифологические значения: «Надежность»... «Добротность», «Несомненность» и даже, если надо, «Истина»...

Особенность мифа состоит в том, что мысленно-му взору его неискушенного потребителя представляются либо его оболочки (в нашем случае слова), либо его смысл (в нашем примере «несомненность», «надежность» и пр.) Но без специального мифологического анализа нельзя одновременно увидеть и то и другое (и стекло, и пробегающий за окном пейзаж — пример Р. Барта). Именно это свойство мифа позволяет говорить о неосознаваемости его как языковой (знаковой) структуры и, на наш взгляд, является непсихоаналитической моделью работы бессознательного. Эта «невидимость» связи формы мифа с его содержанием лишает мифологическое значение его истории. Миф предстает перед потребителем, как вневременная природная данность. В нашем примере, достоверность исследования становится его едва ли не «природным свойством», приобретенным им в результате «труда ученого», а не созданным с помощью языка (как это происходит на самом деле). Вот почему в научных текстах так важно отслеживать и ликвидировать все механизмы мифообразования.

Подобным же образом может быть описана замена термина «значимость» на «достоверность».



Рис. 2 | Схема образования мифа понятия «несомненности»

Есть все основания думать, что эта замена произошла из очень распространенной среди медиков мифологической веры в точность, «непогрешимость» и «истинность» математики, олицетворяющей эти понятия. Поскольку статистика так и называется математической, она как бы автоматически несет в себе ее, математики, точность.

Процесс подмены или присвоение все новых «означаемых» цепочке «означающих» в мифе (рис. 2) можно также записать в виде цепочки силлогизмов:

Силлогизм первого порядка:

- Посылка первая: Математика — точная наука, ее выводы всегда достоверны.
- Посылка вторая: Статистика — отрасль математики.
- Вывод: Статистика — точная наука, чьи выводы также достоверны.

Силлогизм второго порядка:

- Статистика — точная наука с достоверными выводами.
- « $p < ...$ » — математический символ, выражający точность прогноза статистики.
- Значит, « $p < ...$ » — символ точности (истинности, достоверности и пр.), точнее, « p » — сама эта овеществленная «достоверность».

Силлогизм третьего порядка:

- Если « $p < ...$ » — символ точности (истинности, достоверности и пр.)
- и « p » называется «статистической значимостью», то
- можно смело говорить о «статистической достоверности».

Перефразировав известные слова поэта, можно сказать: «Мы говорим «статистика», подразумеваем — «математика». Мы говорим « $p < ...$ », подразумеваем — «достоверность». Впрочем, некоторые из авторов останавливаются на восприятии « p » как некоего показателя точности, не делая следующего шага в этом силлогизме.

Итак, в мифе, как уже говорилось, проанализированная цепочка скрыта от сознания в силу «невидимости» связи формы (цифр, слов) и содержания (смысла, значения этих слов и цифр), поскольку конечный продукт цепочки рассуждений отдален во времени и пространстве от начального. Миф также обладает свойством «материализации» понятий. Достоверность нельзя «потрогать», «материализовать» или увидеть иначе, как в форме p .

ВЫВОДЫ

- Авторы отечественных медицинских статей достаточно произвольно употребляют статистическую терминологию наравне с обыденными значениями тех же слов, их однокоренными аналогами и синонимами.

- Слова «достоверность» и «значимость» как употребляли в 1997 – 1998 гг., так и продолжают употреблять в 2010 г. как взаимозаменяемые, нередко в одном и том же тексте, наделяя их функцией термина, и по-прежнему используют наряду с терминами и как обыденные слова.

- Поскольку тот же изъян встречался и в переводных статьях, можно утверждать, что мы имеем дело с общемедицинским явлением.

- Подтвердилась гипотеза об искажении смысла публикации в результате такой подмены и в зависимости от языка контекста. Это искажение может быть названо «семантической глобализацией достоверности», механизмов которой реализуются вследствие низкой статистической культуры авторов публикаций и не исчерпываются только подменой терминов.

- Представляется, что главным побудительным мотивом такой «глобализации» является непонимание (и/или неприятие) отечественными исследователями, а весьма вероятно, и редакциями журналов, того, что результаты научного исследования могут быть в широком смысле отрицательными (здесь — недостоверными для принятия тех или иных гипотез), однако содержащими полезную информацию, и, следовательно, заслуживающими публикации.

- Механизм «семантической глобализации достоверности» может быть понят и описан в рамках известной в классической лингвистике схемы образования мифа Р. Барта, а также с позиций дисциплины меметики.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Исходя из изложенного, для авторов и редакторов научно-медицинских журналов можно сформу-

лировать требования к научным текстам, в которых должен употребляться термин «статистическая значимость»:

- Все запреты, вытекающие из нашего исследования, могут быть сведены к двум основным: недопустима замена слова «значимость» на «достоверность»; недопустим разрыв слов в термине «статистическая значимость».

- Еще в описании методов исследования нужно требовать от авторов раскрыть наименование и смысл величины p , ибо «...смысл выражений типа $p < 0,05\dots$ понимается исследователями по-разному и подчас неверно» (например, как уровень значимости, или же как уровень доверительной вероятности и др.) [10]. Если речь идет о «значимости», нужно настаивать на том, чтобы всегда рядом со значениями p употреблялся именно термин «статистическая значимость», и не допускать упоминаний значений p просто так, без термина, или, что хуже, с другими словами (если речь не идет, к примеру, о доверительной вероятности).

- Нужно избегать использования слова «значимость» в нетерминологическом, обыденном смысле в тех текстах, где он употребляется (или должен был бы употребляться) как термин. Учитывая, что неправильный термин «достоверность» столь прочно вошел в употребление вместо правильного термина «статистическая значимость», данное замечание относится и к нему.

- Нежелательно в одном тексте с термином употреблять близкие ему по значению слова (синонимы, однокоренные слова, и т.п.).

- Чтобы избежать «стилистической глобализации научности», необходимо стремиться максимально «развязать» научный и обыденный языки (принцип «развязывания контекстов»). Этого можно добиться жестким требованием употреблять только там где надо именно термины, а не их изобретенные авторами сурrogаты, и одновременно вообще не употреблять наукообразные обороты, приводящие к феномену «ложного узнавания» научного там, где его нет (под «наукообразным» надо понимать не только латинизмы, англизмы, греческие слова и пр., из которых выросла современная медицинская терминология, но и всякое неестественное искажение стиля «под научный дискурс», этакое мольеровское «говорение прозой»)² [11].

² К сожалению, в жизни приходится сталкиваться с обратным. Как часто научные редакторы безжалостно удаляют из текста автора все «ненаучные» слова, заменяя их научными канцеляризмами и приговаривая: «Так в научных статьях писать не принято...! Тем самым они способствуют «семантической глобализации научности», делают текст «семантически размытым», трудным для понимания. По нашему глубокому убеждению, размыщения о том, «как принято» писать, надо заменить на понимание того, как писать должно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лакан Ж. Функция и поле речи и языка в психоанализе. М.: Гнозис, 1995.
2. Фейерабенд П. Против методологического принуждения. Очерк анархистской теории познания, в кн.: Избранные труды по методологии науки. М.: Прогресс, 1986.
3. Зорин Н. А. О неправильном употреблении термина «достоверность» в российских научных психиатрических и общемедицинских статьях. <http://www.biometrika.tomsk.ru/let1.htm>
4. Consilium Medicum. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/>
5. Ожегов С. И. Словарь русского языка. М.: Советская энциклопедия, 1973.
6. Меметика — аналог генетики. <http://www.biometrika.tomsk.ru/lis/index18.htm>
7. Камуфляжные мемы. <http://www.biometrika.tomsk.ru/lis/index21.htm>
8. Барт Р. Миф сегодня. Избранные работы. Семиотика. Поэтика. М.: Прогресс, 1989.
9. Соссюр Ф. Заметки по общей лингвистике. М.: Прогресс, 1990.
10. Леонов В. П., Ижевский П. В. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Часть I. Описание методов статистического анализа в статьях и диссертациях. Междунар. ж. мед. практики. 1998;4:7 – 12.
11. Бащинский С. Е. Статистика умеет много гипотез. Междунар. ж. мед. практики. 1998;4:13 – 15.

Сведения об авторе:

Зорин Никита Александрович

зав. лабораторией доказательной медицины НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

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

DEBATE CLUB

«Validity» and «significance» — 12 years later

N. A. Zorin

The hypothesis that terms replacement, depending on a context, is capable to lead to distortion of perception of work as a whole is checked. It is shown that mechanisms of this process can be described on the basis of the myth-creation theory, by the French structuralistic school, and also on the basis of memetics. Recommendations for researchers and editors of medical editions on the correct and optimal use of the mentioned terms and context language are made.

KEYWORDS: scientific terminology; internal validity; significance; scientometrics; linguistic analysis; semantics; myth-creation process; memetics.

Клинические исследования лекарственных средств у детей — история и современное состояние проблемы

Л. С. Намазова-Баранова¹, С. С. Завидова²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

² Ассоциация организаций по клиническим исследованиям, Москва, Россия

Преобразование нового химического вещества в лекарственное средство (ЛС) с доказанной эффективностью — сложный, дорогой процесс, длительность которого составляет порой 12 – 15 лет. Положительные результаты клинических исследований ЛС позволяют зарегистрировать препарат. В настоящее время крайне мало лекарственных средств, разрешенных к использованию в детском возрасте. Дефицит фармацевтических средств, предназначенных специально для детей, вынуждает педиатров рисковать, используя препараты, не зарегистрированные для лечения маленьких пациентов. Вместе с тем продолжается нерациональное использование препаратов и не предназначенных для детей лекарственных форм, применяются средства сомнительной эффективностью. Разработка безопасной и эффективной фармакотерапии для детей требует проведения клинических исследований с участием несовершеннолетних. Результаты этих исследований призваны способствовать постепенному заполнению достоверной информацией существующих пробелов в педиатрической фармакотерапии. Авторы статьи пытаются ответить на вопрос: что более приемлемо для цивилизованного общества — участие детей в тщательно спланированном, этически одобренном клиническом исследовании или назначение препарата, не предназначенного для лечения ребенка? Законодательно многие страны (США, страны Евросоюза) поддерживают первую позицию. Совершенствование и рационализация фармакотерапии маленьких пациентов — основная цель проведения клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные средства, применение, клинические исследования, дети.

98

№ 2

ОЦЕНКА И ВЫБОР

Преобразование научных достижений в ЛС для практической медицины представляет собой очень сложный и крайне дорогостоящий процесс. Путь нового препарата от фармакологической лаборатории до аптечного прилавка долг и тернист: примерно 1 из 10 тыс. химических соединений проходит полный цикл — от его открытия до внедрения на рынок [1, 2]. Из всех синтезированных соединений отбирают приблизительно 250 «кандидатов»; их необходимо изучить экспериментально, чтобы получить примерно пять претендентов на дальнейшие клинические исследования (КИ) у человека и в конечном счете предложить на рынок хотя бы один лекарственный препарат [2]. Данный процесс продолжается в среднем 12 – 15 лет, причем фаза КИ занимает около половины этого времени [1, 2].

Создание новых ЛС невозможно без соответствующих научных исследований и разработок. Однако такие исследования — чрезвычайно «дорогое удовольствие». По информации Департамента торговли и промышленности Великобритании, фармацевтическая отрасль занимает 2-е место в мире по объемам инвестиций в исследования и разработки ЛС, опережая такие наукоемкие направления, как электроника и автомобилестроение [3]. Затраты на новое лекарство от синтеза молекулы до выхода готового препарата на рынок составляют от 500 до

2 млн долл., причем приблизительно одна треть этой суммы расходуется на КИ [2].

Исследования новых препаратов в классическом варианте проходят следующие фазы:

- доклиническая — продолжительностью до 3,5 лет (лабораторные исследования, включая тесты на животных, для оценки безопасности и биологической активности лекарственного вещества);
- фаза I — продолжительностью около одного года (исследования на здоровых добровольцах для оценки безопасности препарата и определения его дозы);
- фаза II — продолжительностью примерно два года (исследования на пациентах для оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата и определения его терапевтических доз);
- фаза III — продолжительностью до трех лет (исследования на большом числе пациентов для подтверждения эффективности препарата и уточнения профиля его безопасности) [1, 2].

Собранные в ходе КИ информацию анализируют, после чего подают документы на регистрацию ЛС. Прежде чем зарегистрировать препарат, регуляторные органы, например Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA), тщательно рассматривают

ют результаты, полученные в ходе КИ, при необходимости проверяют качество проведения исследования и достоверность представленных данных. При отрицательной оценке результатов исследований препарат не может быть зарегистрирован. После регистрации ЛС КИ могут быть продолжены: проводят пострегистрационные исследования IV фазы, основная цель которых выявить и определить ранее неизвестные или неправильно оцененные побочные эффекты ЛС, а также факторы риска на популяционном уровне [2]. Следует отметить, что в настоящее время наблюдается тенденция к стиранию границ между различными фазами КИ наряду с одновременным проведением исследований разных фаз.

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИИ И НЕОБХОДИМОСТЬ ИХ СПЕЦИАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ

В настоящее время педиатрия не располагает достаточным арсеналом ЛС, официально разрешенных к применению в детском возрасте. Так, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для 75 % детских заболеваний не существует пока еще специальных педиатрических препаратов, чрезвычайно мало данных по безопасности применения препаратов у детей и явно недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм [4]. При отсутствии КИ подавляющее большинство маленьких пациентов получает незарегистрированные для данного возраста препараты. Дефицит ЛС, предназначенный специально для детей, вынуждает педиатров рисковать, используя препараты, не зарегистрированные для лечения детей. Этот риск особенно возрастает при заболеваниях раннего детского возраста, а также при тяжелых, редко встречающихся у детей болезнях. Так, до 90 % препаратов, назначаемых новорожденным, не зарегистрированы для применения в данной возрастной группе; в целом же доля использования незарегистрированных ЛС в педиатрии колеблется от 45 % при их назначении в стационаре до 10 – 20 % при амбулаторном лечении [5]. В результате в большинстве областей педиатрии применяют ЛС, обладающие сомнительной эффективностью, или даже небезопасные препараты, поскольку их начинают применять еще до оценки эффективности и безопасности в соответствующих КИ. Вместе с тем использование некоторых потенциально эффективных препаратов у детей необоснованно откладывают на неопределенные сроки.

Следует также отметить, что свыше половины лекарственных препаратов назначается в педиатрии нерационально, при том что около 20 % детей получают долговременную медикаментозную терапию по поводу хронических или инвалидизирующих заболеваний; более чем у половины паци-

ентов детского возраста препараты применяются неправильно, а 10 % всех госпитализаций сопряжены с побочным действием ЛС. В целом такая ситуация может быть связана с тем, что 70 – 80 % лекарств, применяемых в педиатрии, не проходили КИ у детей, тогда как у взрослых до регистрации лекарственных препаратов проводят их самое тщательное исследование [5]. При этом, большинство сведений о действии ЛС, применяемых в педиатрии, заимствованы из исследований с участием взрослых, однако переносить эту информацию в полном объеме на ребенка далеко не всегда возможно [6].

Необходимо всегда иметь в виду, что ребенок — это не «маленький взрослый», что младенец — «не маленький ребенок», тем более новорожденный — не просто «маленький младенец». Существуют патологические состояния, характерные только для детей или только для детей определенного возраста. Кроме того метаболизм, в том числе лекарственных препаратов, у детей значительно отличается от аналогичных процессов у взрослых [7]. Физиологические особенности ребенка на каждом этапе его развития и роста обусловливают особенности эффективности, токсичности и подбора дозировок ЛС, используемых у детей. Так, у детей от одного года до двух лет клиренс лекарственных препаратов выше, чем у взрослых, поэтому нередко требуется назначать их в более высоких дозах (в пересчете на килограмм массы тела) [7]. У новорожденных и младенцев содержание плазменных белков, способных связывать ЛС, снижено. Это ведет к повышению концентрации «свободного» вещества в плазме крови и нередко к развитию токсических эффектов [7]. Лекарственные формы для детей и взрослых в ряде случаев заметно различаются; очень часто ребенку невозможно назначить лекарство только потому, что оно неприятно на вкус или его невозможно проглотить [8].

Разработка безопасной и эффективной фармакотерапии для детей требует проведения КИ с участием несовершеннолетних — особо уязвимых групп пациентов. Отсутствие целенаправленных исследовательских разработок в этой области создает предпосылки для возникновения немалого риска при лечении детей; в то же время научная ценность получаемых в ходе КИ результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого участника подобных исследований [6, 8]. При проведении КИ у детей очень важно постоянно следовать древнему принципу *non nocere* (не навреди) и не забывать об уважении человеческой личности независимо от ее возраста. Подход к таким исследованиям у детей должен быть еще более осторожным извешенным, чем у взрослых, в связи с анатомо-физиологическими особенностями ребенка и отсутствием у него психологического и социального

опыта [6, 8]. Следует учитывать также участие родителей (или близких родственников) в процессе лечения ребенка.

Сравнительно небольшое число КИ в педиатрии обусловлено не только более жесткими этическими и методологическими требованиями к ним, но и более высокой их стоимостью и большей продолжительностью [5, 8, 9]. Широко распространено мнение, что ребенок не может выразить своего отношения к исследованию и поэтому попадает в разряд уязвимых категорий, для которых участие в исследовании нежелательно. Наряду с этим родители больных детей нередко не понимают, что означает информированное согласие и каковы его юридические последствия, а поэтому не способны принять осознанное решение [5]. В итоге многие полагают, что любое исследование с участием детей — это всегда опасно.

Что же этичнее: назначать детям ЛС, которые в педиатрии вообще не исследовали, или проводить КИ препаратов с участием детей?

Необходимо вспомнить те *исторические события*, которые обозначили жизненную необходимость проведения КИ, и тот нелегкий путь, который прошла эта важная область медицины за последний век.

2007 год ознаменовался двумя значительными событиями в области педиатрических КИ. В Европе с 26 января 2007 г. вступили в действие две новые директивы Европейского Союза (№ 1901/2006 и 1902/2006). В США 27 сентября 2007 г. был подписан закон FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)¹, продлевавший действие двух основных законов, регулирующих КИ у детей — Best Pharmaceuticals for Children Act² 2007 и Pediatric Research Equity Act 2007³. Оба законодательства имеют своей целью установление требований к проведению педиатрических КИ, направленных на улучшение безопасности и эффективности ЛС для детей, содействие разработке и широкому доступу к детским ЛС, обеспечение этических КИ высокого качества, улучшение информации по применению ЛС в детской популяции без излишних детских КИ и задержек в регистрации ЛС для других возрастных групп.

Путь к законодательству 2007 г. начался более 100 лет назад в США, и его причинами были детские трагедии, которые вызывали возмущение общества и последующие коррективные действия законодателей. В 1902 г. в США после того, как несколько детей умерли от введения противодифтерийного антитоксина, загрязненного живыми столбнячными бациллами, был принят закон US

Biologics Control Act⁴. В 1906 г. в США был принят закон Pure Food and Drug Act⁵, основной целью которого было введение этикеток (*labels*) на пищевые продукты и ЛС с правдивой информацией о продукте, что позволяло ограничить продажи небезопасных продуктов, содержащих яды, алкоголь и наркотики. Этот закон проложил путь к появлению в 1930 г. Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA).

В 1937 г. в США 105 пациентов, из них 34 ребенка, умерли после того, как приняли сульфаниламид в форме эликсира на основе диэтиленгликоля⁶. В результате конгресс США принял, а президент Рузвельт 25 июня 1938 г. подписал Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)⁷, который давал FDA право контролировать безопасность пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств. Для получения разрешения на продажу производители должны были проводить исследования безопасности ЛС, вносить данные по безопасности в инструкцию по применению и подавать данные на проверку в FDA. Таким образом, впервые возникло требование доказывать безопасность лекарств перед разрешением их широкого использования. FDCA действует и до настоящего времени, и все модификации законодательства вводятся поправками к этому основному закону о ЛС.

В конце 1950-х годов в Европе невзирая на отсутствие систематических исследований и доказательств безопасности и эффективности начал продаваться талидомид, который использовался как седативное средство для облегчения засыпания и как лекарство для уменьшения утренней тошноты у беременных женщин. Несмотря на то, что талидомид не был одобрен FDA⁸, производитель талидомида предоставлял врачам в США бесплатные образцы для «исследования препарата», и врачи, горя желанием быстрее оценить эффективность нового ЛС, начали назначать талидомид своим пациентам. В результате с 1956 по 1962 г. более

⁴ Закон США о контроле над биологическими препаратами.

⁵ Закон о чистых продуктах питания и лекарственных средствах, закон Уайли (названный в честь Гарри Вашингтона Уайли, который был главным химиком Министерства сельского хозяйства, добивался государственного контроля над содержанием консервантов в продуктах питания и внес немалый вклад в принятие Закона о «чистых» продуктах питания и лекарствах).

⁶ Токсичная для людей жидкость, аналог антифриза, сладковатая на вкус.

⁷ Закон о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах, также называемый Title 21, Chapter 9 of the United States Code (21 CFR, 21 USC 9) — раздел 21 главы 9 Свода федеральных законов США.

⁸ Талидомид не был одобрен в США благодаря эксперту FDA Френсис Олхэм Келси, которая несмотря на то, что это была ее первая экспертиза, и на оказываемое давление 6 раз отвергла регистрационное досье талидомида, требуя дополнительных данных по исследованию у животных, механизму действия, хронической токсичности и метаболизму. Подаваемые американским производителем данные были более похожи на рекомендательные свидетельства врачей, чем на результаты научных исследований, так как образцы «для исследования» распределялись отделом маркетинга и продаж.

¹ Закон о поправках к закону о Федеральном управлении по контролю за продуктами и лекарствами 2007 г.

² Закон о лучших лекарствах для детей 2007 г.

³ Закон о справедливости в области педиатрических исследований 2007 г.

10 тыс. детей от матерей, принимавших талидомид во время беременности в более чем 40 странах мира, появились на свет с врожденными пороками развития, включая фокомелию⁹. Первым ребенком, родившимся без ушей, была дочь сотрудника производителя талидомида, который принес домой несколько образцов «чудесного» лекарства для своей беременной жены. В США в ходе такого «исследования образцов» у более чем 20 тыс. американских пациентов включая несколько сотен беременных женщин родилось 17 детей с врожденными деформациями конечностей. Талидомидная катастрофа получила широкое освещение в прессе. Как следствие, законопроект Эстеса Кефовера, сенатора от штата Теннеси, и Орена Харриса, представителя от штата Арканзас, был одобрен конгрессом США, подписан президентом Кеннеди 10 октября 1962 г. и стал поправкой Кефовера-Харриса к Закону о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах¹⁰.

В соответствии с этим законом производители отныне должны были доказывать не только эффективность, но и безопасность ЛС. Впервые было введено требование информированного согласия пациента на участие в КИ, что положило начало эре контролируемых КИ и введению принципов надлежащей клинической практики при проведении КИ, в том числе и подача точных и своевременных сведений о нежелательных явлениях.

Закон вступил в действие с 1966 г. и оказал огромное влияние на фармацевтическую индустрию. С 1966 г. ни один производитель не мог зарегистрировать ЛС без подробного регистрационного dossier с данными преклинических и клинических исследований. Фармацевтические компании уже не могли делать рекламных заявлений об эффективности ЛС, которые не были бы подкреплены научными доказательствами и не были бы включены в инструкцию по применению ЛС!

В результате назначение ЛС взрослым пациентам стало более безопасным и предсказуемым. Однако парадоксальным образом ЛС для детей от этого пострадали, так как КИ у детей с целью включения данных по безопасности и эффективности в инструкцию по применению ЛС в то время практически не проводились.

Причины нежелания фармацевтических компаний проводить КИ у детей, были в основном те же, что и в настоящее время. Основная причина — экономическая, это — малый размер рынка ЛС для детей по сравнению с рынком ЛС для взрослых и меньший размер возврата на инвестиции в ЛС для детей. Среди других причин — трудности набора детей в КИ, так как даже те родители, которые понимают необходимость детских КИ, не всегда готовы

дать согласие на участие в них своего ребенка. Это также необходимость инвестиций в создание специальных детских лекарственных форм с меньшими дозировками в виде сиропов и таблеток с улучшенным вкусом. Это дополнительные этические ограничения, связанные с тем, что согласие за ребенка дают его родители, поэтому права ребенка следует охранять более строго, дополнительные медицинские и юридические риски, технические и логистические трудности (например, для забора образцов крови нужны специальные детские иглы). Длительность КИ для выявления эффектов ЛС на растущий организм может быть очень велика, и результаты могут ожидаться более чем через 10 лет, когда уже истечет срок патентной защиты ЛС. Существуют также этические ограничения, связанные с тем, что ребенок должен иметь доступ к ЛС, которое принесло ему пользу в КИ, или к приемлемой по медицинским показаниям альтернативной терапии и после окончания КИ. В 1960-х годах эти трудности усугублялись отсутствием специфических руководств и требований к организации проведения педиатрических КИ и определения возрастных групп.

Из-за перечисленных проблем дети исключались практически из всех КИ. В инструкции по применению ЛС производитель просто указывал, что имеющиеся данные относятся только к взрослым пациентам и что безопасность и эффективность применения у детей не установлена. В то время FDA не обладало законной властью требовать проведения педиатрических КИ и могло только просить производителей проводить такие исследования, на что производители резонно отвечали, что они не собираются продавать свои лекарства для использования у детей.

Это привело к ситуации, когда в инструкции по медицинскому использованию ЛС отсутствовали данные по применению у детей (*pediatric label*), и доктор Гарри Ширки, председатель комитета по лекарственным средствам Американской педиатрической академии, охарактеризовал это термином «терапевтические сироты». Многочисленные обзоры¹¹ показывали, что более 80 % ЛС не имеют никаких данных по применению у детей.

В таких обстоятельствах у врачей педиатров оставался выбор — или не назначать лекарство вообще, или назначать лекарство *«off-label»*, т.е. в отсутствие разрешенных показаний к применению, на свой страх и риск, опираясь только на собственный опыт, рекомендации коллег, ограниченные данные академических научных исследований.

Особенно остро эта ситуация переживалась крупными медицинскими детскими центрами, в которые попадали дети с редкими болезнями, напри-

⁹ Фокомелия — недоразвитие или отсутствие конечностей.

¹⁰ Kefauver – Harris Amendments to the Food, Drug, and Cosmetic Act 1962.

¹¹ Gilman JT et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. Clin Pharmacokinet 1992;23:1–9.

мер с аритмией, для лечения которых существовали только взрослые таблетированные и капсулированные лекарственные формы. Аптекам таких центров приходилось крошить таблетки, раскрывать капсулы и создавать жидкие лекарственные формы, для того чтобы маленькие дети смогли бы их проглотить. Такие «домашние» лекарственные формы обладали неизвестными биодоступностью, эффективностью и сроком хранения, не были известны их оптимальные дозы, которые создавали бы в крови детей уровень препарата, необходимый для достижения терапевтического действия без существенных побочных эффектов.

Конечно, американские педиатры не могли оставить такую вопиющую ситуацию без внимания и начали активно работать с законодателями, FDA, фармацевтической индустрией, чтобы увеличить число детских КИ. В 1974 г. Американская педиатрическая академия впервые опубликовала «Руководство по оценке препаратов, регистрируемых для использования у беременных, младенцев и детей», в 1977 г. было опубликовано «Руководство по этическому проведению исследований лекарственных средств в детской популяции»¹², обновленное в 1995 г. Федеральные рекомендации по защите детей, участвующих в КИ, были опубликованы в 1983 г. и впоследствии стали частью Свода федеральных законов США¹³.

Доминирующей идеей этих руководств было то, что участие ребенка в тщательно спланированном и контролируемом КИ, которое проводится по единому протоколу под надзором этического комитета значительно безопаснее и этичнее, чем «off-label» лечение, представляющее практически эксперимент, в котором участвует один ребенок без должного контроля и сбора данных. В Руководстве по этическому проведению исследований ясно сказано: «Существует моральный императив к формальному изучению лекарственных средств у детей, чтобы они могли получить равный с взрослыми доступ к существующим и новейшим видам терапии».

В 1984 г. была принята еще одна судьбоносная поправка к Закону о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах — поправка представителя от штата Калифорния Генри Ваксмана и сенатора от штата Юта Оррина Хатча, которая ввела современную систему регистрации воспроизведенных (генерических) ЛС и установила отчаянную гонку производителей инновационных брендовых ЛС за новыми патентами в стремлении убежать от производителей препаратов-дженериков. С другой стороны поправка Ваксмана —

Хатча¹⁴ предусматривала для производителей инновационных ЛС вознаграждение в виде продления срока эксклюзивности данных¹⁵ на три года, если в регистрационное досье добавляются данные по безопасности и эффективности ЛС для новых популяций пациентов. К сожалению, на разработку ЛС для детей это не оказалось практически никакого влияния, так как фармацевтические компании предпочитали выбирать для продления срока эксклюзивности не детские популяции из-за сложностей проведения педиатрических исследований.

Поворотный пункт в отношении педиатрических КИ был пройден в 1990 г. после трехдневного семинара по разработке ЛС в педиатрических популяциях, организованного Форумом по разработке ЛС Института медицины Национальной академии наук. В семинаре участвовали представители педиатров-клиницистов, академической науки, фарминдустрии и FDA. Участники приняли следующие рекомендации: FDA должно было разработать правила, призванные облегчить включение педиатрических данных в инструкцию по применению, конгресс должен разработать законопроекты, улучшающие экономический эффект педиатрических КИ, фарминдустрия должна была более активно проводить КИ, а Национальные институты здоровья — предоставлять инфраструктуру и финансирование для проведения эффективных детских КИ.

В 1994 г. глава FDA Дэвид Кесслер предпринял попытку улучшения существующих инструкций по применению ЛС, обязав производителей пересмотреть имеющиеся инструкции в отношении данных применения у детей и представить соответствующие добавления (Педиатрическое правило Кесслера)¹⁶. Самое важное изменение состояло в том, что применение у детей могло быть основано на экстраполяции данных взрослых, если патогенез заболевания и ответы на терапию были одинаковы у детей и взрослых. При этом требовалось проведение только фармакокинетических исследований и сбор данных по безопасности. Но это Педиатрическое правило принесло только ограниченный успех в виде обновления примерно 100 инструкций (15 % представленных добавлений).

¹⁴ Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act 1984.

¹⁵ Эксклюзивность данных — один из двух основных механизмов защиты временной монополии обладателя прав на интеллектуальную собственность, основанный на статье 39.3 Trade Related aspects of Intellectual Property rights (TRIPS) Всемирной торговой организации, которая обязывает государственные органы стран-участниц защищать от несправедливого коммерческого использования конфиденциальные данные производителя нового ЛС. Поправка Ваксмана-Хатча позволяет регистрировать дженерики на основе доказательств биоэквивалентности с брендовыми ЛС без объемных преклинических и клинических исследований после истечения пятилетнего срока эксклюзивности данных, во время которого государственный орган не может использовать данные брендового ЛС для регистрации дженерика.

¹⁶ Kessler's Pediatric Rule 1994.

¹² Guidelines for the Evaluation of Drugs to Be Approved for Use During Pregnancy and for Treatment of Infants and Children» и «Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations».

¹³ «Common Rule» codified in CFR 45 Part 46, subparts A–D.

Прорыв в разработке детских ЛС наступил с принятием Закона о модернизации и ответственности Федерального управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDAMA)¹⁷. Разработка идеи этого закона началась в 1994 г., когда сенатор Нэнси Кассебаум начала продвигать законопроект «О лучших лекарствах для детей». В 1997 г. на волне давления на FDA с целью ускорения рассмотрения и регистрации препаратов для лечения СПИД аналогичный законопроект, лоббируемый сенаторами Кристофером Доддом и Майком Де Вином, был подписан президентом Клинтоном. Основной идеей FDAMA было предоставление шестимесячного продления срока эксклюзивности данных в качестве награды производителю за проведение детских КИ и разработку детских лекарственных форм («педиатрическая эксклюзивность»). В соответствии с FDAMA FDA могло направлять письменный запрос производителям о проведении педиатрических КИ конкретного ЛС. Но FDAMA имел срок действия до конца 2001 г., после чего законодатели должны были снова оценить его эффективность.

Закон о модернизации и ответственности Федерального управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDAMA) получил подкрепление в виде Педиатрического правила¹⁸ 1998 г. В соответствии с этим правилом FDA требовало от всех производителей под угрозой отказа в регистрации включения оценки безопасности и эффективности у детей во все заявки на регистрацию новых ЛС, новых дозировок, новых показаний и способов введения, если только производитель не получал от FDA разрешения не проводить или отложить проведение детских КИ. Педиатрическое правило также требовало от производителей разработки детских лекарственных форм. Это правило было применимо ко всем ЛС, которые могли применяться у детей, даже если производитель не намеревался подавать заявку на регистрацию ЛС для использования у детей.

Совместное введение законодательных требований и экономической мотивации для производителей произвело разительный эффект на число детских КИ в США. Если с 1991 по 1997 г. было начато менее 30 педиатрических КИ, то при действующих FDAMA и Педиатрическом правиле с 1997 по 2002 г. было проведено более 400 исследований.

В 1997 г. в Европейском агентстве лекарственных средств (EMEA)¹⁹ Европейская комиссия организовала круглый стол экспертов для обсуждения проблем детских ЛС. Экспертам уже был известен американский опыт, и одной из рекомендаций

круглого стола было осознание необходимости усиления законодательства, особенно путем введения системы экономических стимулов к проведению детских КИ.

Европейская комиссия инициировала в 1998 г. международное обсуждение проблем детских КИ в рамках работы Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации медицинских препаратов, предназначенных для людей²⁰. Эта международная организация работает над гармонизацией регуляторных требований Европейского Союза, США и Японии в отношении регистрации ЛС. Руководство E11 «Клинические исследования лекарственных средств в педиатрической популяции»²¹ было разработано рабочей группой экспертов, согласовано с соответствующими регуляторными органами, принято 20 июля 2000 г. и вступило в силу с 2002 г.

В руководстве ICH E11 были рассмотрены аспекты проведения педиатрических КИ.

Факторы, влияющие на содержание программы исследований:

- распространенность заболевания в детской популяции;
- серьезность заболевания;
- доступность альтернативного лечения с известной безопасностью и эффективностью;
- новизна ЛС;
- наличие уникальных педиатрических показаний;
- необходимость разработки педиатрических конечных точек;
- возрастной диапазон;
- наличие уникальных детских проблем безопасности;
- потенциальная потребность в будущих педиатрических разработках;
- потребность в разработке педиатрических лекарственных форм.

Типы клинических исследований:

- фармакокинетические исследования;
- исследования эффективности;
- исследования безопасности;
- постмаркетинговые исследования;

Особенности КИ в зависимости от возраста (пять возрастных групп)

Этические аспекты в педиатрических исследованиях:

- Этический комитет;
- особенности набора в педиатрических исследованиях;

¹⁷ Food and Drug Administration Modernization and Accountability Act (FDAMA) 1997.

¹⁸ Pediatric Rule 1998.

¹⁹ EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

²⁰ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

²¹ ICH Harmonized Tripartite Guideline E11 «Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population».

- письменное согласие родителей и мнение ребенка;
- минимизация риска для ребенка;
- минимизация дискомфорта для ребенка.

В 2000 г. Совет министров здравоохранения Европейского Союза принял резолюцию, в которой запрашивал Европейскую комиссию о создании проекта резолюции по КИ у детей, так как считал проблему приоритетом охраны здоровья населения. В феврале 2002 г. Европейская комиссия опубликовала для обсуждения документ «Лучшие ЛС для детей — предложение по законодательным действиям в отношении педиатрических препаратов»²², последние комментарии к которому были внесены в июне 2002 г. Этот проект далее подвергся всестороннему анализу для выявления экономических, социальных и экологических последствий его внедрения, что заняло еще два года.

В Японии до 2000 г. действовало два руководства по педиатрическим КИ: «Руководство по разработке ЛС для педиатрического использования» 1982 г. и краткое описание педиатрической регистрационной заявки в руководстве «Общие положения для клинических исследований новых ЛС»²³. Поскольку ICH E11 представляло собой более детальное руководство по педиатрическим исследованиям, оно было быстро принято в качестве закона, вступило в Японии в силу с декабря 2000 г. и заменило собой руководство 1982 г.

В Японии нет обязательного требования о проведении педиатрических КИ для регистрации ЛС, но Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии поощряет проведение таких исследований. Ранее для регистрации детских показаний нового ЛС в Японии Министерство здравоохранения требовало полный пакет КИ в японской популяции, начиная с первой фазы. В качестве поощрения подачи педиатрических КИ Министерство стало принимать зарубежные данные с использованием обобщающей стратегии²⁴, т.е. принимать в составе регистрационного dossier компилированные данные крупных зарубежных КИ, а также КИ по экстраполяции данных на японскую популяцию. При подаче данных педиатрических КИ может продлеваться до 10 лет срок переоценки ЛС (это аналог эксклюзивности данных в Японии). Но в силу меньшего объема японского рынка эти экономические стимулы не были настолько сильны для фарминдустрии, и число педиатрических КИ в Японии остается неудовлетворительно малым, поэтому рассматриваются дальнейшие меры поощрения, образовательные программы и создание благоприятных условий для КИ в целом.

²² «Better medicines for children — proposed regulatory actions in paediatric medicinal products».

²³ Позднее замененное на ICH E8.

²⁴ Bridging strategy.

А в это время в США, несмотря на то, что большая часть фарминдустрии в целом согласилась с Педиатрическим правилом 1998 г., несколько общественных групп, включая Американскую ассоциацию врачей и хирургов и Институт конкурентного предпринимательства²⁵, оставались в оппозиции этому правилу и в декабре 2000 г. подали иск против FDA с требованием отменить Педиатрическое правило, обосновав это тем, что FDA превысило свои полномочия.

Срок действия FDAMA заканчивался, и 4 января 2002 г. президент Буш подписал новый Закон о лучших лекарствах для детей (BPCA)²⁶, который продлевал действие программы поощрения детских КИ еще на пять лет. BPCA также устанавливал механизм, посредством которого можно было проводить детские КИ для ЛС с истекшим сроком патентной защиты, а также для патентованных ЛС, для которых производитель ответил отказом на письменный запрос FDA, через Национальные институты здоровья²⁷.

В октябре 2002 г. федеральный окружной судья Генри Кеннеди своим решением удовлетворил требование истцов и отменил Педиатрическое правило, так как не нашел в текущем законодательстве подтверждения полномочий FDA требовать от производителей обязательного проведения КИ по показаниям, которые производители не собираются регистрировать. При этом он посоветовал FDA обратиться за полномочиями в Конгресс, что и было сделано.

Конгресс дал FDA полномочия, приняв Закон о справедливости в области педиатрических исследований (PREA) 3 декабря 2003 г. с ретроактивным началом действия с 1 апреля 1999 г. В соответствии с PREA производители обязаны подавать данные детских КИ для всех новых ЛС, новых показаний для лечения, новых дозировок, режимов дозирования и способов введения, причем заявка на регистрацию должна содержать адекватные данные для оценки безопасности и эффективности ЛС и обоснования режима дозирования и способа введения для каждой педиатрической субпопуляции. Разрешалось экстраполировать данные эффективности КИ у взрослых, если такая экстраполяция подкреплялась соответствующими детскими исследованиями фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности. В определенных случаях производитель мог получить полный или частичный отказ от этого требования или получить отсрочку проведения детских КИ.

BPCA и PREA взаимно дополняли друг друга и имели срок действия до 1 октября 2007 г. Например, хотя PREA не распространялся на ЛС-«сиро-

²⁵ Association of American Physicians and Surgeons (AAPS), Competitive Enterprise Institute.

²⁶ The Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA).

²⁷ National Institutes of Health (NIH).

ты»²⁸, т.е. FDA не могло требовать обязательного включения педиатрических показаний в регистрационное досье, тем не менее, если производитель делал это добровольно, то в качестве вознаграждения ему могли продлить срок эксклюзивности данных на шесть месяцев.

К февралю 2007 г. совместное действие двух законов привело к увеличению педиатрических КИ до 782, разработке 118 педиатрических дополнений к инструкции по применению ЛС, и кроме того в 87 % случаев разработчики получали дополнительные шесть месяцев педиатрической эксклюзивности. В обсуждении продления обоих законов принимали активное участие сенаторы Хиллари Клинтон и Кристофер Додд, один из авторов ВРСА. В результате 27 сентября был подписан закон FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)²⁹, продлевавший действие этих двух основных законов, которые стали называться Best Pharmaceuticals for Children Act 2007 и Pediatric Research Equity Act 2007.

Статистика одобрения педиатрических дополнений к инструкции по медицинскому применению ЛС публикуется на сайте FDA <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>, и на 30 ноября 2007 г. имеется уже 138 таких дополнений.

В 2004 г. в Европейском парламенте было проведено первое пленарное голосование по проекту Европейского руководства по ЛС для педиатрического использования. После голосования Европейская комиссия внесла в проект поправки парламентариев, и после согласования с Советом министров здравоохранения в 2005 г. модифицированный проект руководства был принят Европарламентом 1 июня 2006 г.

Новое Европейское законодательство вступило в силу с 26 января 2007 г. Педиатрические регуляции No. 1901/2006 и поправка 1902/2006 предлагают производителям ЛС набор требований и поощрений за проведение высококачественных КИ у детей. Регуляции одинаково применимы как к новым, подаваемым на регистрацию ЛС, так и к новым показаниям и лекарственным формам уже зарегистрированных ЛС, все еще обладающих патентной защитой или находящихся под действием свидетельства о дополнительной защите³⁰, а также к ЛС с истекшими сроками патентной защиты.

В соответствии с этими регуляциями любой производитель, подающий заявку на регистрацию,

должен представить результаты педиатрических КИ в форме педиатрического плана разработки ЛС³¹, согласованного с новым педиатрическим комитетом EMEA. Так же, как и в американском законодательстве, производители могут получить отказ от требований, если смогут доказать, что ЛС не предназначено для использования у детей (например, ЛС для лечения болезни Альцгеймера), или получить отсрочку, если, например, проведение педиатрических КИ задержит регистрацию ЛС у взрослых.

Регуляции вступали в силу поэтапно. С 26 июля 2008 г. педиатрический план разработки стал обязательным для всех подаваемых на регистрацию в Евросоюзе новых ЛС. С 29 января 2009 г. эти требования стали обязательными для всех новых показаний, лекарственных форм и способов введения уже зарегистрированных ЛС. Компании могли добровольно начинать согласовывать педиатрические планы, так как педиатрический комитет провел свое первое заседание 4 июля 2007 г. Педиатрический комитет стал также ответственным за предоставление отказов и отсрочек, за бесплатное научное консультирование компаний-производителей по вопросам педиатрических разработок и разработку списка первоочередных потребностей в области педиатрических КИ.

Соблюдение педиатрического плана добавляет шесть месяцев к сроку действия свидетельства о дополнительной защите. Для ЛС-«сирот» срок эксклюзивности данных будет продлеваться на два года свыше обычных 10 лет.

Для «старых» ЛС с истекшим сроком патентной защиты регуляция предусматривает новый вид регистрации — педиатрическую³² и развитие сети клинических исследователей и исследовательских центров под эгидой EMEA специально для проведения научных исследований в самых приоритетных областях и с финансовой поддержкой в случае ЛС с истекшим сроком патентной защиты.

К другим мерам, применяемым для увеличения числа и повышения качества педиатрических КИ в Европе, относятся усиление системы сбора данных по безопасности, введение штрафов и публикация имен нарушителей, а также имен производителей, получивших вознаграждение за выполнение директивы.

Таким образом, необходимость клинических исследований ЛС в педиатрии обусловлена, прежде всего, дефицитом конкретных знаний об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в детском возрасте, их взаимосвязи с физиологией ребенка, адекватных дозах и лекарственных формах для различных возрастных групп. Блестящим доказательством целесооб-

²⁸ В соответствии федеральным законом Orphan Drug Act (ODA) от января 1983 г. статус ЛС «сироты» присваивался ЛС для лечения редких болезней («болезней-сирот»), поражающих менее 5 человек на 10 000 (например, миеломная болезнь). Так как экономический эффект от инвестиций в разработку ЛС-сирот мал, предусмотрено поощрение за разработку таких ЛС в виде продления срока эксклюзивности данных до 7 лет и снижения налогообложения.

²⁹ Закон о поправках к закону о Федеральном управлении по контролю за продуктами и лекарствами 2007 г.

³⁰ Supplementary protection certificate (SPC).

³¹ Pediatric investigation plan (PIP).

³² Paediatric use marketing authorisation (PUMA).

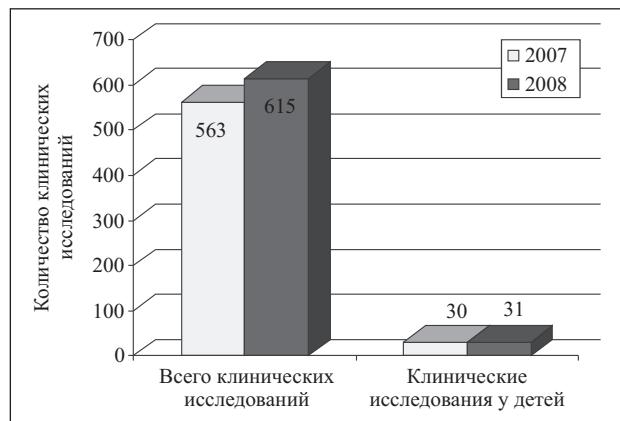


Диаграмма проведения клинических исследований в Российской Федерации в 2007 – 2008 гг.

разности КИ в педиатрии может служить резкое (до 90 % и более) повышение выживаемости детей, страдающих острым лимфолейкозом, в результате проведения специальных многоцентровых исследований [10]. Согласно данным британских ученых, выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом, участвовавших в КИ, составила в 1990-х годах 84 %, тогда как у детей, не принимавших участия в исследованиях, — 68 % [10].

Итак, если еще раз вернуться к тому вопросу, с которого мы начали: «**Что же этичнее: назначать детям ЛС, которые в педиатрии вообще не исследовали, или проводить КИ препаратов с участием детей?**», становится понятным, что позиции в мире разделились весьма неоднородно. Врачебное сообщество и органы здравоохранения США и Евросоюза выбрали второй путь. В соответствии с этой стратегией они считают необходимым использовать для лечения маленьких пациентов только те ЛС, которые эффективны и безопасны не только у взрослых, но и у детей. Без КИ с участием детей такие данные получить невозможно.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В настоящее время проведение клинических исследований, в том числе у детей, регламентируется Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» № 61-ФЗ от 10 апреля 2010 г), где в пункте 5 статьи 43, написано: «Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несо-

вершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних». В пункте 6 той же статьи закон указывает, что «при проведении клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей». Далее в пункте 7, подпункте 1 статьи 40 мы читаем, что «запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних, не имеющих родителей». Вот и все, что сказано про педиатрические клинические исследования в РФ.

По сравнению со стимулирующим (содержащим требования и наказания за невыполнение) и мотивирующим (предусматривающим вознаграждение за выполнение) законодательством США и Евросоюза в области педиатрических КИ, Российское законодательство можно назвать не только слабо проработанным, но и рестриктивным (запрещающим педиатрические КИ с некоторыми исключениями), что приводит к закономерно малому (менее 5 % международных многоцентровых КИ к 2008 г.) и уменьшающемуся числу педиатрических КИ в России.

С 2004 по 2007 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзором) было разрешено проведение 75 КИ в педиатрии, что в структуре всех КИ составило только 4 %. В 2007 г. Росздравнадзор одобрил в целом 563 исследования, 30 из них — с участием детей (5,3 %) (см. рисунок). Практически половину клинических учреждений, принимавших участие в педиатрических исследованиях, составили московские центры, около четверти — петербургские, и оставшиеся — единичные центры в других крупных городах РФ. В 2008 г. ситуация существенно не изменилась: из 615 одобренных Росздравнадзором КИ 31 (5,04 %) — в педиатрии, при этом подавляющее число клинических центров — московские (см. рисунок). По данным как 2007 г., так и 2008 г., чаще всего КИ проводятся у детей, страдающих бронхиальной астмой, эпилепсией, различными инфекционными болезнями и реже — при других заболеваниях (особенно гематологических) [18].

Несмотря на дискуссию, развернувшуюся в профессиональной среде и СМИ по поводу новой редакции этого закона, изменившего название на ФЗ «Об обороте ЛС в РФ», ни в одной из обсуждавшихся версий не было сделано изменений конкретно в тех пунктах, которые касаются педиатрических исследований. А это означает, что при сохранении существующих формулировок Российского законодательства в области детских КИ следует ожидать проведение в РФ только исследований поздних — III и IV — фаз, т.е. российские педиатры будут получать доступ к участию в международных многоцентровых исследованиях с отставанием в несколько лет.

При регистрации новых ЛС в России придется практически полностью полагаться на данные зарубежных КИ и получать современные ЛС для детей с задержкой в несколько лет. Как следствие, стандарты лечения детских болезней в РФ будут содержать устаревшие ЛС и подходы к диагностике, профилактике и фармакотерапии.

В целом, положение с КИ в педиатрии, как свидетельствует мировой опыт (но не российский!), в настоящее время медленно, но неуклонно меняется в лучшую сторону. Напомним, что результаты проводимых КИ лекарственных препаратов у детей призваны способствовать постепенному заполнению достоверной информацией существовавших пробелов в педиатрической фармакотерапии. Педиатрам необходимо постоянно совершенствовать фармакотерапию своих маленьких пациентов.

Один из путей достижения данной цели — проведение КИ. Однако для того, чтобы исследования были успешными, и педиатры, и родители, и даже сами дети должны осознать их исключительную важность. Естественно, что без изменения существующего законодательства только понимания со стороны детских врачей, пациентов и их родителей будет недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Белоусова Ю. Б. М.: Изд-во Общества клинических исследователей, 2000. — 579 с.
2. PhRMA. Drug Discovery and Development. www.phrma.org
3. http://www.innovation.gov.uk/rd_scoreboard/index.asp
4. Вольская Е. Новые перспективы для детских лекарств. Ремедиум 2007; № 8.
5. Намазова Л. С. Клинические исследования с участием детей: альтернативы нет. Фармац. вестн. 2006; № 37:442.
6. Микиртичан Г. Л. Ребенок как объект медицинского исследования. <http://ideashistory.org.ru/pdfs/51mik.pdf>

BACKGROUND

Clinical trials in children — the history and modern times

L. S. Namazova-Baranova, S. S. Zavidova

Conversion of a chemical substance in the drug with the proven efficacy is a complex, expensive process, which sometimes lasts 12 – 15 years. The positive results of clinical drugs trials allow to register the drug. Currently, very few drugs were approved for use in children. Deficiency of pharmaceuticals designed specifically for use in children is forcing pediatricians to risk using drugs not registered for the treatment of young patients. How ever an inappropriate use of drugs and not intended for children dosage forms, use of dubious effectiveness medicines continue to be prescribed. Development of safe and effective pharmacotherapy for children requires clinical trials involving minors. The results of these studies are designed to contribute to the gradual filling existed gaps in pediatric pharmacotherapy with the reliable information. Article authors try to answer the question: What is more acceptable for a civilized society — children's participation in a carefully-designed, ethically approved clinical trial or the drug not intended to treat the child? Legally, many countries (US, European Union) are supporting the first position. Improvement and rationalization of the pharmacotherapy of young patients — is the main purpose of clinical research conducting.

KEYWORDS: drugs, application, clinical trials, children.

7. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology — drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Eng J Med* 2003;349(12):1157–1167.
8. Незнанов Н. Г., Никитин Е. Н., Мирошников П. В. Биомедицинские исследования в педиатрии. Качеств. клин. практ. 2002; № 2.
9. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Eng J Med* 2002; 347(18):1462–1470.
10. Eden OB. Therapeutic trials in childhood ALL: what's their future. *J Clin Pathol* 2000; № 53:55–59.
11. Pharmaprojects. www.pjbpubs.com/pharmaprojects/index.htm
12. Berntgen M. Ethical considerations for clinical trials performed in children. 2006. http://p9614.typo3server.info/fileadmin/archiv/Veranstaltungen/Vortrag_BfArM_Ethical_considerations.pdf.
13. Best pharmaceuticals for children Act. <http://www.fda.gov/CDER/pediatric/PL107-109.pdf>
14. Drug research and children. FDA Consumer Magazine, January – February, 2003. http://www.fda.gov/fdac/features/2003/103_drugs.html.
15. Murphy D. Pediatric Therapeutic Regulations and Trial Design. 2008. <http://www.fda.gov/oc/opt/presentations>
16. Murphy D. Update: USA Pediatric Drug Development. 2007. <http://www.fda.gov/oc/opt/presentations>
17. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
18. www.roszdravnadzor.ru

Сведения об авторах:

Намазова-Баранова Лейла Сеймурновна

заместитель директора по научной работе — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РГМУ им. Н. И. Пирогова, советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации (IPA), д-р мед. наук, профессор

Завидова Светлана Спартаковна

исполнительный директор Ассоциации организаций по клиническим исследованиям

Адрес для переписки:

127006, Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 5
Телефон: +7 (495) 699-4198
E-mail: namazova@nczd.ru

Вакцинация: от истоков до создания федерального центра

В. К. Таточенко, А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

Вакцинопрофилактика — наиболее эффективная превентивная программа в медицине, существующая в настоящее время. Именно активная иммунизация может предотвратить эпидемии многих социально значимых инфекционных болезней. Несомненно экономическая обоснованность внедрения массовых программ вакцинации. К настоящему времени иммунизация вышла из собственно инфекционной области — разрабатываются и внедряются вакцины для профилактики и лечения онкологических, аутоиммунных, аллергических, метаболических заболеваний, наркомании. История вакцинации в России берет свое начало еще в XVIII веке, когда в Московском Императорском воспитательном доме изготавливались противооспенные вакцины, проводилась вакцинация, а также обучение искусству активной иммунизации. Современный, вполне закономерный этап развития профилактической медицины — деятельность Федерального центра по иммунопрофилактике детей с отклонениями в состоянии здоровья, вошедшего в состав Научного центра здоровья детей РАМН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: контролируемые инфекции, вакцинопрофилактика, дети.

Введение массовых программ вакцинопрофилактики в практику здравоохранения разделило во времени эпоху инфекционных заболеваний на до- и поствакцинальную эру. На сегодняшний день очевидно — не существует более эффективных превентивных программ в медицине, чем вакцинопрофилактика: каждый рубль, вложенный в эту область медицины, оборачивается сбереженными финансовыми ресурсами, сохраненными годами полноценной жизни и сэкономленными средствами в здравоохранении. Следует напомнить, что вакцинация совершила невиданный скачок за последнее десятилетие, и в настоящий момент вышла из собственно инфекционной области — разрабатываются и внедряются вакцины для профилактики и лечения онкологических, аутоиммунных, аллергических, метаболических заболеваний, наркомании и прочее. Между тем, вакцинопрофилактика именно инфекционных заболеваний по-прежнему способна решать самые острые проблемы мирового и российского здравоохранения, предотвращая эпидемии туберкулеза, вирусных гепатитов, кишечных и респираторных инфекций. Невозможно говорить об успешной реализации демографических программ, об удвоении ВВП, о существенном увеличении продолжительности жизни населения без решения неотложных задач вакцинопрофилактики, создания конкурентного биотехнологического производства в РФ, гармонизации требований к регистрации и контролю применяемых вакцин, клиническим исследованиям их эффективности и безопасности в соответствии со взятыми на себя Россией международными обязательствами. Существенным фактором успеха данных мероприятий

является четко сформулированная государственная политика в отношении вакцинопрофилактики. Одним из стратегических приоритетов такой политики должна стать безопасность прививок — от стадии разработки и производства до поликлиники, где непосредственно осуществляется вакцинация, а результатом — доверие общества к вакцинации и институтам, ее осуществляющим. Еще одной компонентой, без которой успех профилактических программ невозможен, является государственная поддержка в СМИ идеи вакцинации как основы здорового образа жизни, провозглашенного важнейшим приоритетом нашего общества.

К сожалению, анализируя сегодняшнюю ситуацию, приходится признать, что вокруг универсальной профилактической вакцинации до сих пор существует множество мифов, развенчать которые должна прогрессивная медицинская общественность.

С самого момента рождения идеи профилактики инфекционных болезней с помощью вакцинации руководители Российского государства оказывали ей активную поддержку. Так, по личной просьбе императрицы Екатерины II Эдвард Дженнер, осуществивший успешное прививание против оспы, уже в 90-е годы XVIII столетия прислал в Россию материал для широкого использования этой новой медицинской технологии. И сама императрица демонстрировала подданным эффективность и безопасность новой медицинской методики своим личным примером — в присутствии своих царедворцев она заставляла проводить прививание против оспы не только себе, но и членам своей семьи.

Вообще истоки российской вакцинопрофилактики зарождались в том педиатрическом учреждении,



Рис. 1 | «Вид на Дом для подкидышей (Воспитательный дом) — Vue de la Maison des enfants trouvés»

правопреемником которого признан наш Научный центр здоровья детей РАМН — в Московском Императорском воспитательном доме, созданном также по указу Екатерины II. Именно это учреждение в конце XVIII — начале XIX веков стало главным оспопрививательным Центром в России. С 1805 г. медицинскому персоналу нашего учреждения было предписано изготавливать и рассыпать противооспененную вакцину по всей стране, проводить прививание от оспы всех обращающихся и обучать этому ремеслу всех желающих. Московский воспитательный дом также был первым учреждением, где начали в 1857 г. производить ревакцинацию оспы. Говоря иными словами, в недрах Московского воспитательного дома зародился первый в стране Центр иммунопрофилактики.

О том, какое значение имело это учреждение для жизни Москвы того времени, можно судить по надписи на гравюре XVIII века, на которой общеизвестный вид на Кремль и Москву-реку обозначен как «Вид на Дом для подкидышей (Воспитательный дом) — Vue de la Maison des enfants trouvés» (рис. 1). Кстати, первому воспитаннику Императорского воспитательного дома, которому сделали прививку от оспы, дали имя Антона Вакцинова.

Первый главный врач детского госпиталя Московского Императорского воспитательного дома французский профессор немецкого происхождения Шарль Мертенс успешно предотвратил среди воспитанников эпидемию бушевавшей в Москве в 80-х годах XVIII века чумы. Результаты этой борьбы, а также те противоэпидемические мероприятия, которые осуществлялись в учреждении и благодаря которым ни один из воспитанников или представителей работающего персонала от этой грозной болезни не умер, он описал в изданной в 1874 г. в Париже монографии «Traité de la peste (Лечение чумы)» (рис. 2).

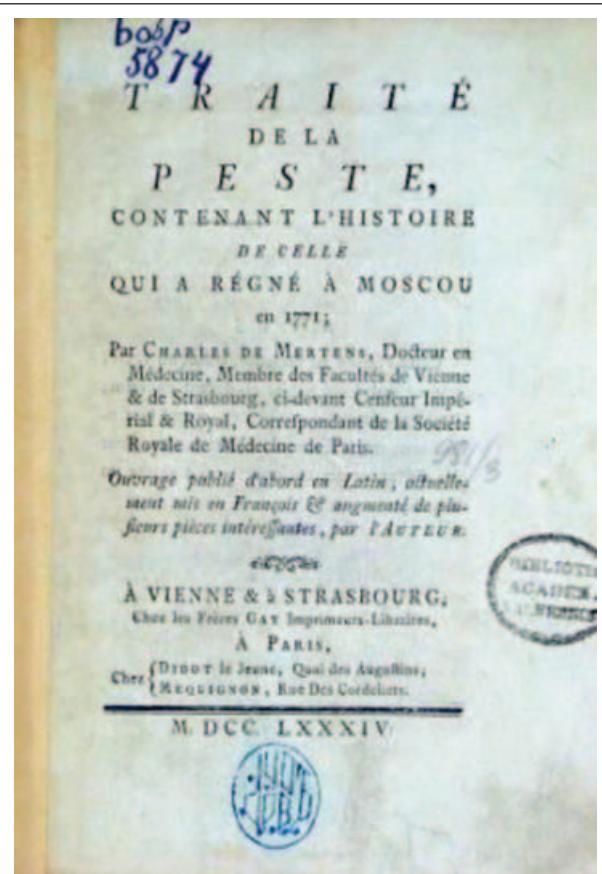


Рис. 2 | Изданная в 1874 г. в Париже монография Ш. Мертенса «Traité de la peste (Лечение чумы)»

Позже, в XIX веке, борьба с инфекциями, которые были наиболее частой причиной смерти, а значит, и невысокой продолжительности жизни, вышла на новый уровень, обусловленный внедрением идей вакцинации в клиническую медицину. В своей диссертации «К истории эпидемий древнего мира», изданной в Москве в 1894 г., главный проектор Московского Императорского воспитательного дома обобщил накопленные знания по закономерностям развития и возможностям предотвращения инфекционных болезней (рис. 3).

ХХ век был ознаменован расцветом вакцинопрофилактики: создавались все новые вакцины, изучался процесс формирования постvakцинального иммунитета, совершенствовались методики и техники вакцинации. Сотрудники инфекционного отделения Центра под руководством профессора А. И. Доброхотовой и члена-корреспондента АМН СССР С. Д. Носова как по старому адресу (ул. Солянка), так и переехав вместе со всем Центром в 1962 г. по новому адресу (Ломоносовский проспект), успешно решали острые проблемы профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней. В послевоенные годы внимание исследователей Центра было сосредоточено на борьбе с такими важнейшими инфекциями, как дифтерия, коклюш, корь. Успешному внедрению в педиатрию



Рис. 3 | Диссертация А.К. Устинова «К истории эпидемий древнего мира», Москва, 1894 г.



Рис. 4 | Профессор А.А. Ефимова

вакцинопрофилактики этих инфекций способствовали исследования сотрудников инфекционной клиники В. П. Брагинской, Л. В. Ливановой, А. Ф. Соколовой. Напомним, что инфекционное отделение — одно из старейших подразделений Центра, в котором изучение постvakцинальных осложнений было одним из основных научно-практических направлений работы на протяжении всего периода существования.

Сегодня Центр с гордостью может сказать о немалом вкладе в борьбу с туберкулезом у детей.



Рис. 5 | Дети, одни из первых в СССР привитые от кори

Снижению распространенности этой грозной болезни, безусловно, способствовала разработка методов специфической профилактики. Методика применения внутркожной вакцинации БЦЖ родилась в стенах Центра еще более полувека назад. Огромная работа профессора А. А. Ефимовой по быстрому внедрению в стране нового метода введения вакцины привела к существенному сокращению частоты нежелательных явлений и повышению эффективности специфической иммунопрофилактики (рис. 4). Монография А. А. Ефимовой «Специфическая профилактика туберкулеза у детей» обобщила связанные с этой проблемой достижения.

Центр стал и пионером в изучении способов вакцинации против кори: детальная разработка и апробация метода серопрофилактики кори обеспечила его внедрение в широкую педиатрическую практику. Сотрудники отделения (Соколова А. Ф., Алексина С. Г., Степаненкова Л. П., Ливанова Ю. В., Брагинская В. П.) были не только инициаторами, но и участниками всех этапов, через которые прошла коревая вакцинация, заняв ныне прочное место в Национальном календаре профилактических прививок (рис. 5). Без преувеличения можно сказать, что многие мероприятия системы, давшие резкое снижение смертности от этой ранее смертельно опасной болезни, были разработаны в инфекционной клинике Центра.

В результате многолетнего изучения различных аспектов вакцинопрофилактики был разработан оптимальный прививочный календарь, выработаны противопоказания к прививкам, принципы щадящей иммунизации детей, имеющих условные противопоказания к проведению вакцинации. Итоги этой большой работы описаны в монографии В. П. Брагинской и А. Ф. Соколовой «Активная иммунизация. Профилактика поствакцинальных осложнений».

Результаты многочисленных исследований, проведенных в Научном центре здоровья детей, посвященные проблемам вакцинации, внесли значительный вклад в становление отечественной вакцинопрофилактики. В нашем Центре на базе Института педиатрии в начале 1990-х годов был создан первый в СССР прививочный центр, принципы работы которого послужили основой к созданию прививочных кабинетов в других городах страны. Позднее, в 2000 г., на базе Консультативно-диагностического центра НЦЗД РАМН был создан кабинет вакцинопрофилактики, в котором продолжали научную и практическую работу высококвалифицированные педиатры-вакцинологи с огромным стажем работы (канд. мед. наук З. А. Извольская и С. Г. Алексина). С 2007 г. кабинет преобразовали в отделение, получившее статус Центра семейной вакцинопрофилактики (в настоящее время отделением заведует канд. мед. наук М. Г. Галицкая).

В 2007 г. по решению Президиума РАМН и Роспотребнадзора на базе отделения был создан Федеральный центр по иммунопрофилактике детей с отклонениями в состоянии здоровья. И это не случайно, ведь с самого начала функционирования кабинета, а затем и отделения, большинство обратившихся детей, имели различные отклонения в со-

стоянии здоровья. А так как именно дети с разными заболеваниями больше всего нуждаются в защите от инфекционных болезней, специалисты-иммунологи Центра прививают их по индивидуальным схемам и графикам. В отделении был разработан алгоритм действия врача при обращении ребенка на вакцинацию, когда в сложных диагностических случаях привлекаются ведущие специалисты и используются широчайшие диагностические возможности всего Центра. Благодаря такому подходу к проблеме вакцинации с успехом прививаются даже те дети, обратившиеся в отделение, которые ранее имели длительный отвод от прививок.

Сведения об авторах:

Таточенко Владимир Кириллович

главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН, д-р мед. наук, профессор

Баранов Александр Александрович

директор Научного центра здоровья детей РАМН, вице-президент РАМН, академик РАМН, вице-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), председатель Исполкома Союза педиатров России, заведующий кафедрой педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, главный внештатный специалист Минздравсоцразвития России — главный специалист-педиатр, д-р мед. наук, профессор

Намазова-Баранова Лейла Сеймуревна

заместитель директора по научной работе — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РГМУ им. Н. И. Пирогова, советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации (IPA), д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон: +7 (499) 134-7001

E-mail: tatovk@yandex.ru

BACKGROUND

Vaccination: from its origins to the federal center creation

V. K. Tatochenko, A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova

Vaccination is the most effective preventive medical program existing today. Only an active immunization can prevent the epidemics of many socially important infectious diseases. The economic validity of the introduction of the mass vaccination programs is doubtless. To date, the immunization is out of the actual infectious area — vaccines for the prevention and treatment of cancer, autoimmune, allergic, metabolic diseases and drug addiction are being developed and introduced. Vaccination history in Russia dates back to the XVIII century, when the Moscow Imperial educational house manufactured smallpox vaccine, vaccination, as well as the art of an active immunization had been learned. A modern, quite natural stage of the preventive medicine development — is the Federal Center for Immunization of children with the health deviations, which entered the Scientific Center for Children's Health RAMS.

KEYWORDS: controlled infections, vaccination, children.

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 выводы.

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

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

4. Текст статьи набирается в формате Word Document (версия 6.0/7.0 и выше) с расширением «.doc» кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательно шрифтом Times New Roman Cyr, поля 2,0, перенос слов не делать. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и реферат — в пределах **28000** 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 указа-

нием 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 числа в таблицах должны соответствовать числам в тексте. Повторение одних и тех же данных в таблицах и рисунках **не допускается!**

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

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

10. Если в статье упоминаются **лекарственные препараты** (ЛП) или **изделия медицинского назначения** (ИМН), не имеющие действующей регистрации в Российской Федерации, должно быть указание на отсутствие регистрации или ссылка на разрешение проведения клинического исследо-

вания лекарственного препарата или ИМН для медицинского применения. Должны использоваться только международные наименования (МНН) ЛП. Исключением являются: комбинированные, многокомпонентные ЛП, препараты на основе лекарственных растений или продуктов животного происхождения. Допускается однократное упоминание торгового наименования препарата в статьях, посвященных клинико-экономическим исследованием, с целью обоснования цены, заложенной в расчеты.

11. Файлы **рисунков, графиков, фотографий** с подрисуночными подписями должны быть представлены отдельно от статьи. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы — TIFF, EPS, CDR или JPEG с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 × 9 см. Если рисунки подготовлены в CorelDraw, шрифты необходимо перевести в кривые. Единой считается версия CorelDraw 9.0 со шрифтами в кривых.

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

Пример оформления списка литературы:

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертонии. 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.
4. Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin Biol Ther 2010; 10(4):489–494.
5. Vincent MD, Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol 2009;10(3):299–303.

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

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

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

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

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

16. Публикация статей в журнале бесплатная.

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

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

Статьи следует направлять по адресу:

Редакция журнала «МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»

119435, Москва, ул. Россолимо, дом 14

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

Тел./факс +7 (495) 921-1089

E-mail: journal@hta-rus.ru

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

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

Уважаемые читатели!

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

По вопросам оформления подписки Вы можете обратиться:

- в редакцию журнала (*редакционная подписка**)
- оформить подписку в любом почтовом отделении России по почтовым каталогам:
 - «Роспечать» (Российские и зарубежные газеты и журналы) — индекс 79758
 - «Пресса России» — индекс 45160
 - «Почта России» — индекс 79758, в каталоге стр. 245
- обратиться в Агентства альтернативной подписки:
 - «Урал-Пресс» — индексы: 45160, 79758, 11361
 - «Информнаука» — индекс 45160
 - «МК-Периодика» — индекс 45196
 - «Интер-Почта» — индекс 19209
- для физических и юридических лиц **дальнего и ближнего зарубежья** можно оформить подписку по почтовым каталогам **Беларуси, Казахстана и Украины**.

* При оформлении *редакционной подписки* достаточно прислать заявку в редакцию (по факсу +7(499) 246-66 65, e-mail: journal@hta-rus.ru; medeg257@mail.ru или www.hra-rus.ru) в произвольной форме с указанием количества экземпляров журнала, а также указав наименование и реквизиты организации-заказчика для последующего корректного оформления отгрузочных документов (счета-фактуры и накладной). После оплаты *счета* (для организации) или *квитанции* (для индивидуальной подписки) просим уведомить редакцию по факсу или e-mail и получить письменное подтверждение (по телефону или e-mail) от сотрудника редакции о том, что Ваша подписка принята, и адрес в квитанции или реквизиты организации указаны четко и разборчиво. В стоимости подписки учтены все почтовые расходы. Вы будете получать журнал по почте раз в квартал по указанному Вами адресу (не забывайте, пожалуйста, указывать свой *почтовый индекс*).

*Надеемся, что Вы будете получать нужную Вам информацию
на страницах нашего ЖУРНАЛА!
Всего Вам доброго и до встречи!*