

# Медицинские технологии

## оценка и выбор

№ 4 (6) | 2011

Экспертное мнение  
должно быть  
востребовано!

---

### Учредители:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н. И. Пирогова  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации (ГБОУ ВПО РНИМУ МЗиСР РФ)

Фонд развития социальной политики  
и здравоохранения «Гелиос»

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

---

### РЕДАКЦИЯ:

**В. В. Омеляновский** | главный редактор

**М. В. Авксентьева** | зам. гл. редактора

**С. Н. Козлов** | научный редактор

**Е. Г. Медынская** | заведующая редакцией

### Адрес для корреспонденции:

Россия, 117335, Москва, а/я 90

### Контакты редакции:

Тел.: + 7 (499) 246-77-00, (495) 921-10-89

E-mail: [journal@hta-rus.ru](mailto:journal@hta-rus.ru)

<http://www.hta-rus.ru>

### Издатель:

Фонд развития социальной политики  
и здравоохранения «Гелиос»

Подписано в печать 13.01.2012.

Формат 60 × 90 1/8. Усл.-печ. л. 12.

Бумага мелованная. Печать офсетная.

Тираж 3000 экз. Заказ № М1411.

Отпечатано в ООО «Авансед солошнз».

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-41344,

выдано 21 июля 2010 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

© Содержание: Фонд «Гелиос», 2011 г.

© Оригинал-макет: ООО «Авансед солошнз», 2011 г.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Председатель Редакционной коллегии

**Н. Н. Володин**

д-р мед. наук, профессор, академик РАМН

#### Члены Редакционной коллегии:

**Н. В. Антонова** (Москва)

**Г. П. Арутюнов** (Москва)

**В. В. Власов** (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

Мантуров Д. В. Вступительное слово . . . . . 3

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ . . . . . 4

## ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ. ЭКСПЕРТИЗА

**Доказательная медицина**

Горайнов С. В., Авксентьева М. В., Омеляновский В. В. Клиническая эффективность биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите: непрямоe сравнение . . . . . 9

**Клинико-экономический анализ**

Крысанов И. С., Пядушкина Е. А., Деркач Е. В., Хайлов П. М., Кожухарь Е. И. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом . . . . . 17

Зырянов С. К., Петрухин А. С., Воронкова К. В., Пылаева О. А. Клинико-экономическая оценка замены оригинального топирамата в противоэпилептической терапии на его генерические аналоги . . . . . 24

**Экспертная оценка**

Ланина С. Я., Сулова В. Ю., Беньяев Н. Е. Токсикологическая и биологическая безопасность медицинских изделий . . . . . 31

**Методология**

Реброва О. Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки . . . . . 36

Алеева Г. Н., Полторанов В. В., Конюшкова А. Н. Основные принципы проведения клинических исследований лекарственных средств . . . . . 41

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

Третьякова А. М. Роль и место медицинских технологий в современных системах здравоохранения . . . . . 47

**Модернизация здравоохранения**

Баранов А. В., Вахрушев Д. В. Некоторые особенности высоко-технологичных методов диагностики в ядерной медицине . . . . . 53

**Медицинская помощь**

Яровой С. К., Прохоров А. В. Потребление лекарственных препаратов в экстренной урологической (андрологической) помощи больным приапизмом и острым кавернитом . . . . . 60

Солдатова И. Г., Панкратьева Л. Л., Дегтярева М. В., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Свешникова Н. Д., Цфасман Ф. М., Кулинчик Т. В., Реброва О. Ю., Деркач Е. В., Ивахненко О. И. Затраты на стационарное лечение детей с неонатальными инфекциями в условиях реальной практики . . . . . 64

**Нормативное регулирование**

Солонников С. В., Третьякова А. М. Глобальные тенденции и основные принципы процесса регулирования медицинских изделий . . . . . 70

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Рока Х., Алонсо А., Хернандес С. Интегрированный подход к ведению пациентов с ХОБЛ: время решительных действий . . . . . 76

## ДИСПУТ-КЛУБ

Зорин Н. А. «Я верю, будет чугуна и РЭПов на душу населения вполне!» . . . . . 82

## ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Опимах И. В. Очки как предмет, призванный улучшить зрение . . . . . 89

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ . . . . . 94

**Medical technologies**

assessment and choice

## EDITORIAL COLUMN

Manturov D. V. Opening Remarks . . . . . 3

NEWS DIGEST . . . . . 4

## RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

**Evidence-Based Medicine**

Goryaynov S. V., Avxentyeva M. V., Omelyanovsky V. V. Efficacy of Biological Drugs for Juvenile Rheumatoid Arthritis Treatment: Indirect Comparison . . . . . 9

**Clinical and Economic Analysis**

Krysanov I. S., Pyadushkina E. A., Derkach E. V., Hailov P. M., Kozhuhar E. I. Comparative Pharmacoeconomic Analysis of Genetically Engineered Biological Drugs for the Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis . . . . . 17

Zyryanov S. K., Petrukhin A. S., Voronkova K. V., Py-laeva O. A. Clinical and Economic Evaluation of Generic Substitution of Topiramate in the Anti-Epileptic Therapy . . . . . 24

**Expert Evaluation**

Lanina S. Y., Suslova V. J., Benyaev N. E. Toxicological and Biological Safety of Medical Devices . . . . . 31

**Methodology**

Rebrova O. Yu. Description of Statistical Analysis of Data in Original Articles. Typical Errors . . . . . 36

Aleeva G. N., Poltoranov V. V., Konushkova A. N. Basic Principles of the Clinical Trials of Drugs . . . . . 41

POLICY AND MANAGEMENT  
IN HEALTHCARE**Management and Health Economics**

Tretiakova A. M. The Role and Place of Medical Technologies in Modern Healthcare Systems . . . . . 47

**Upgrading Healthcare**

Baranov A. V., Vahrushev D. V. Selected Characteristics of High Technology Diagnostic Methods in Nuclear Medicine . . . . . 53

**Medical Care**

Yaroyov S. K., Prokhorov A. V. The Use of Drugs in the Urgent Urological (Andrological) Care for Patients with Priapism and Acute Cavernitis . . . . . 60

Soldatova I. G., Pankratyeva L. L., Degtiareva M. V., Omelyanovsky V. V., Avxentyeva M. V., Sveshnikova N. D., Cfasman F. M., Kulinchik T. V., Rebrova O. Yu., Derkach E. V., Ivakhnenko O. I. Costs of Inpatient Care for Children with Neonatal Infections in Real-Life Practice . . . . . 64

**Normative regulation**

Solonnikov S. V., Tretiakova A. M. Regulation of Medical Devices: Global Trends and Guiding Principles . . . . . 70

## INTERNATIONAL EXPERIENCE

Roca J., Alonso A., Hernandez C. Integrated Care for Management of COPD Patients: Time for Extensive Deployment . . . . . 76

## DEBATE CLUB

Zorin N. A. «I Believe there will be quite enough Cast Iron per Capita, and MedReps as well...» . . . . . 82

## HISTORY

Opimah I. V. Eyeglasses as a Vision Improvement Device . . . . . 89

TO AUTHORS . . . . . 94



### **УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!**

Развитие промышленности входит в число приоритетных направлений государственной политики. Внимание к медицинской и фармацевтической отраслям обусловлено тем, что их с полным основанием относят к наиболее высокотехнологичным и наукоемким секторам экономики. На текущем этапе при определенных условиях развитие фармацевтической и медицинской промышленности может стать локомотивом реального инновационного подъема страны.

В России модернизация процессов фармацевтической отрасли началась еще в 90-х годах XX века. В течение последних лет в связи с ростом экономики и реализацией приоритетного национального проекта «Здоровье», а также программ модернизации здравоохранения субъектов наблюдается интенсивное технологическое переоснащение учреждений здравоохранения в регионах. Сейчас мы имеем основополагающий инструмент реализации планов по модернизации фармацевтической и медицинской промышленности — федеральную целевую программу (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Основные задачи этой программы — одновременное применение двух взаимозаменяющих стратегий: импортозамещение и инновационное развитие. Главная цель стратегии — повышение внутренней и внешней конкурентоспособности отечественной промышленности, что должно привести к росту обеспеченности населения лекарственными средствами и медицинскими изделиями отечественного производства. На сегодняшний день стоит задача создания собственной инновационной базы по производству высокотехнологичного медицинского оборудования, создания индустриальной научно-исследовательской базы, выпуска изделий медицинского назначения и медицинской техники, замещающих импортные аналоги, увеличения доли инновационной продукции, выпускаемой отечественной медицинской промышленностью. Необходимо и кадровое обеспечение перехода отечественной фармацевтической промышленности на инновационную модель развития. С инновационным развитием отрасли неразрывно связана оценка медицинских технологий, позволяющая разработать критерии оценки инновационных проектов по фармацевтической и медицинской промышленности.

В настоящее время оценка медицинских технологий в здравоохранении, в медицинской и фармацевтической промышленности стала действенным инструментом дифференцированного подхода к финансированию новых разработок, получила политическое признание и структурно сформировалась практически во всех экономически развитых и многих развивающихся странах мира. Именно оценка медицинских технологий обеспечивает лиц, принимающих решения (ответственных за финансирование и планирование отрасли), доступной, приемлемой и научно обоснованной информацией, т. е. основанной на научных доказательствах, для принятия решений по рациональному распределению ресурсов на всех уровнях.

С точки зрения развития промышленности, Россия, без сомнения, обладает огромным потенциалом с широкими возможностями. Поэтому хочу пожелать редакции журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор» сохранить курс на освещение инновационных подходов в системе здравоохранения, медицинской и фармацевтической промышленности. Хочу отметить своевременность тем и вопросов, которым посвящен данный номер журнала и мой персональный интерес к данной теме.

С уважением,  
**Денис Валентинович Мантуров**  
заместитель министра промышленности и торговли Российской Федерации,  
канд. экономических наук

**Предлагаем вашему вниманию обзор источников информации в области оценки медицинских технологий, научных исследований, клинических рекомендаций, а также новости управления и регулирования системы здравоохранения в сфере применения изделий медицинского назначения.**

## ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

» NICE в рамках программы по оценке медицинских технологий провел открытые консультации по использованию нового **устройства**, которое, как предполагается, позволит **улучшить исходы** при **АКШ**. Одной из проблем при данной операции является недостаточность шунта вследствие его блокады, что может приводить к серьезным негативным последствиям, включая смерть. Новое устройство, носящее название VeriQ, представляет собой УЗ-сканер со специальным датчиком, который позволяет интраоперационно оценить кровоток по созданному шунту и, соответственно, сразу же исправить его недостатки. Как заявляет производитель устройства, это позволит уменьшить вероятность осложнений, сократить длительность пребывания в стационаре для некоторых пациентов, а также число повторных вмешательств. Ориентировочная экономия средств, связанная с применением VeriQ, составляет 115 фунтов стерлингов на одного пациента, что является достаточно большой суммой, особенно учитывая количество пациентов, которым потенциально требуется АКШ.

Другой медицинской технологией, также рассмотренной NICE, стало применение **УЗ для лечения ран** как хронических, в том числе трудно поддающихся стандартному лечению, так и острых. Примечательно, что одно из последних исследований, проведенное при участии NIHR (оно упоминалось в предыдущем номере журнала), вроде бы окончательно продемонстрировало всю бесперспективность этой методики, по крайней мере, при лечении трофических язв при варикозной болезни вен нижних конечностей. Однако у новой технологии, получившей название MIST, есть несколько существенных отличий, одним из которых является использование низкоэнергетического УЗ малой интенсивности. Главная же особенность — использование физиологического раствора, постоянно присутствующего в области воздействия, в качестве передатчика УЗ-энергии. Это позволяет воздействовать на дно раны, что способствует удалению мертвых клеток и бактерий и стимулирует регенерацию. По заявлению производителя, новая технология сократит время заживления и, соответственно, затраты на лечение, что выгодно как для пациентов, так и для системы здравоохранения.

Экспертный комитет по медицинским технологиям NICE признал разработку перспективной, но в связи с отсутствием достаточных доказательств реальной эффективности не счел возможным рекомендовать ее к применению и принял решение вернуться к этому вопросу по мере их появления. При этом было отмечено, что проблема лечения ран в целом плохо разработана.

*Источники: NICE*

*(<http://guidance.nice.org.uk/>*

*MT/116/Consultation/DraftGuidance,*

*<http://www.nice.org.uk/MTG5>)*

» Тенденции к **автоматизации** многих рутинных видов человеческой деятельности очевидны. К сожалению, на данном этапе развития технологий многие из них не обеспечивают каких-либо практических преимуществ, требуя при этом больших затрат на реализацию. Подобные ситуации имеют место и в медицине. Относительно недавно были опубликованы результаты клинического испытания **MAVARIC**, проведенного под патронажем NIHR. В нем проводилось сравнение автоматизированной и «ручной» оценки результатов **цитологического** исследования при **скрининге** на патологию **шейки матки**.

### Список сокращений

АКШ — аорто-коронарное шунтирование;  
КТ — компьютерная томография;  
МРТ — магнитно-резонансная томография;  
мЗв — миллизиверт, мера дозы при проведении медицинских рентгенологических исследований;  
РКИ — рандомизированное контролируемое испытание;  
СД — сахарный диабет;  
СМИ — средства массовой информации;  
УЗ — ультразвук;  
ФП — фибрилляция предсердий;

ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия;  
CADTH — Канадское агентство по лекарственным препаратам и технологиям в здравоохранении;  
FDA — Управление по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США;  
NICE — Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании;  
NIHR — Национальный институт исследований в здравоохранении Великобритании.

Всего более 70 тыс. мазков были рандомизированы для оценки только человеком, либо первоначально — автоматической оценки, а после нее — оценки «вручную». Основным критерием была чувствительность обнаружения ЦИН 2 ст. и выше, вторичным критерием — затраты на случай выявления ЦИН 2 ст. и выше (соотношение «затраты/эффективность»). Результаты показали, что чувствительность автоматического метода в сравнении с «ручным» была ниже на 8 %. В основном это связано с тем, что автоматическая система не обнаруживала низкодифференцированные образования, которые выявлялись при исследовании мазка человеком. При этом затраты на каждый случай выявления ЦИН 2 ст. и выше были в обеих группах примерно одинаковыми. Значительное снижение чувствительности при отсутствии очевидных преимуществ в показателях соотношения «затраты/эффективность», по мнению авторов исследования, на данный момент не позволяяют рекомендовать подобную автоматическую систему к использованию, несмотря на связанный с ней 60—80 %-ный прирост производительности.

*Источник: Health Technol Assess 2011; 15(3)*

» Другим примером проиллюстрированной выше ситуации может служить отчет **CADTH**, которое, пожалуй, впервые в мире провело оценку клинической и экономической эффективности применения **роботизированной** хирургической системы **da Vinci®**, достаточно часто упоминавшейся в различных СМИ как образец медицины будущего. Потребность в данной оценке возникла после того, как в ряде канадских госпиталей была разработана программа применения подобных систем в хирургии. Система **da Vinci®** представляет собой несколько роботизированных манипуляторов, которые дистанционно управляются хирургом. Ее целью является проведе-

ние минимально инвазивных операций и облегчение тяжелых вмешательств через традиционные открытые или лапароскопические доступы. Результат обзора доказательств клинической эффективности устройства выявил, что среди всех найденных исследований (порядка 90), посвященных проблемам простатэктомии (подавляющее большинство), гистерэктомии, нефрэктомии и кардиохирургии с применением данного устройства, не оказалось ни одного РКИ. Результаты метаанализа найденных обзорных исследований выявили статистически значимые преимущества робота в отношении нескольких клинических исходов. Операции с его применением сопровождались уменьшением количества дней госпитализации по сравнению с открытой и лапароскопической простат- и гистерэктомией и лапароскопической резекцией почки. Также отмечена меньшая вероятность кровопотери и потребности в переливании крови в сравнении с открытой простатэктомией и открытой и лапароскопической гистерэктомией. Помимо этого, операции с использованием робота сопровождались статистически значимым уменьшением риска послеоперационных осложнений, увеличением времени операции в сравнении с открытыми простат- и гистерэктомией и его уменьшением в сравнении с лапароскопической простатэктомией. Найденные же доказательства в сфере кардиохирургии были сочтены очень скудными, хотя и имелась тенденция уменьшения длительности госпитализации при использовании робота. В целом между отобранными исследованиями имелась значительная гетерогенность, причем анализ чувствительности с учетом дизайна исследований, их методологического качества, типа исходов и др. не выявил каких-либо систематических тенденций. Учитывая данное обстоятельство, исследователи призывают с большой осторожностью интерпретировать

полученные ими результаты. Несмотря на статистическую значимость найденных преимуществ от применения робота, их клиническая значимость остается неясной. Похожая ситуация имела место и в отношении клинико-экономических исследований, результаты которых также варьировали по уровню затрат и показателей эффективности. При проведении анализа минимизации затрат уменьшение длительности госпитализации в случае использования робота сопровождалось соответствующим уменьшением ее стоимости в сравнении с открытыми или лапароскопическими операциями. Однако из-за высокой стоимости приобретения, использования и обслуживания робота инкрементальные (дополнительные) затраты на одного пациента все равно были выше: 3860 долл. США в сравнении с открытым доступом и 4625 долл. США в сравнении с лапароскопическим доступом. Уменьшение этих затрат можно достичь посредством увеличения количества проводимых с использованием робота операций и более длительного периода его использования. Вероятностный анализ чувствительности показал, что применение роботизированной системы является более дорогим в 75 % случаев. С учетом «среднего» пациента и существующей модели применения системы **da Vinci®** в здравоохранении Канады суммарные затраты для одного учреждения на ее использование составляют 2,9 млн долл. США в течение 7 лет. Наименее затратным является применение робота в кардиохирургии (0,9 млн долл. США), а наиболее затратным — при простатэктомии (3,5 млн долл.). Таким образом, несмотря на техническую «изысканность» подхода с использованием для операций робота, решение о его применении в реальных условиях является сложным и далеко неоднозначным.

*Источник: CADTH ([http://cadth.ca/media/pdf/H0496\\_Surgical\\_robotics\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/H0496_Surgical_robotics_e.pdf))*

» NICE выпустил окончательный вариант рекомендаций по применению специального **сканера moorLDI2-BI**, позволяющего улучшить диагностику и лечение **ожогов**. Устройство представляет собой источник лазерного излучения низкой мощности, используемого для доплерографии. Представленный в виде цветного картирования результат отражает состояние кровотока в обожженных тканях. Это позволяет точнее оценить тяжесть ожога и, следовательно, раньше провести трансплантацию кожи пациентам с глубокими ожогами и избежать ее у пациентов с ожогами более легкой степени, что подтверждается имеющимися доказательствами. За счет использования сканера можно сэкономить 1248 фунтов стерлингов на пациента, если оборудование было куплено, и 1232 фунта стерлингов при взятии его в лизинг. Данные расчеты были получены исходя из предположения о 17 %-ном уменьшении количества операций трансплантации кожи при стоимости каждой 2043 фунта стерлинга. Одним из дополнительных преимуществ устройства является возможность уточнения диагностики у пациентов с темным цветом кожи, татуировками и др., когда клиническая оценка затруднена и не дает достаточной информации.

*Источник: NICE*

*(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13425/53773/53773.pdf>)*

## УПРАВЛЕНИЕ И РЕГУЛИРОВАНИЕ

» Развитие **мобильных** технологий постепенно приводит к тому, что **устройства**, которыми люди пользуются в повседневной жизни, становятся способными выполнять функции, связанные с различной профессиональной деятельностью, что в полной мере относится к медицине. По этой причине **FDA** объявило о начале рассмотрения любых комментариев к предва-

рительной версии выдвинутого им предложения по надзору за **медицинскими приложениями** для мобильных устройств. Объектом надзора являются лишь те приложения, которые могут представлять большой риск для пациента, если не работают так, как изначально предполагалось. Выдвинутое предложение фокусируется на двух группах программ: тех, что используют в качестве приложения к уже одобренному FDA устройству (например, позволяют просматривать результаты диагностических исследований и устанавливать конкретный диагноз) или которые превращают мобильное устройство в устройство медицинского назначения путем присоединения к нему датчиков и т. д. (например, позволяют осуществлять мониторинг ЭКГ).

*Источник: FDA*

*(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm263280.htm>)*

» На первый взгляд может показаться забавным, но **FDA запретило** продажу и использование **массажера SholderFlex**, предназначенного для глубокого массажа плеч, шеи и спины. Устройство снабжено вращающимся барабаном со сменными «пальцами» для различных зон и глубины массажа. Комиссия по безопасности потребительских товаров представила в FDA отчет об одном случае смерти и одном случае, едва не закончившемся **смертью** из-за удушья, оба связанных с попаданием ожерелья или частей одежды в подвижную часть массажера. Также известно о двух других случаях затягивания волос или частей одежды в устройство. Несмотря на кажущуюся абсурдность описанных ситуаций, очевидно, что они вполне вероятны, и устройство представляет совершенно реальную опасность для жизни. Рекомендации для тех, кто уже купил массажер — «разобрать и выбросить». Врачам же FDA

советует воздержаться от рекомендаций использовать данное устройство.

*Источник: FDA*

*([www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm269721.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm269721.htm))*

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

» Воодушевляющими являются результаты первых испытаний нового **протокола** для 128-слойных **компьютерных томографов** второго поколения у пациентов с поражением **коронарных сосудов**. Сами по себе подобные томографы появились еще в 2009 г., однако новый протокол применен впервые. Он представляет собой низкодозовое высокочастотное сканирование всего сердца, на проведение которого требуется времени меньше, чем на одно сердечное сокращение (0,3 с). Это позволяет одновременно оценивать проходимость коронарных сосудов и состояние перфузии миокарда, что невозможно при использовании томографов первого поколения из-за отсутствия у них высокочастотной опции. При этом на одно сканирование приходится в 10 раз меньшая доза радиации (1 мЗв), чем при использовании старых 64-слойных томографов (10—15 мЗв). Новая технология позволяет точно определять участки обратимой ишемии, что можно использовать, в частности, при планировании операции АКШ или принятия решения о том, нужна ли реваскуляризация. По словам одного из авторов исследования, данный способ визуализации состояния перфузии миокарда дает гораздо больше информации, чем отдельно взятая ангио-КТ. В сравнении с MPT положительная прогностическая ценность нового перфузионного стресс-КТ для выявления обратимой ишемии составила 95 %, а отрицательная прогностическая ценность — 96 %. Точность ее определения стеноза составила 95 % в сравнении с инвазивной

ангиографией. Одним из многих потенциальных преимуществ нового протокола является возможность его использования при подозрении на рестеноз стента, когда чрезмерная кальцификация сосудов не позволяет корректно интерпретировать результаты ангио-КТ. Примечателен тот факт, что NICE недавно выпустил предварительную версию рекомендаций, в которых по схожим причинам предлагает использовать новые томографы в качестве диагностики первой линии у пациентов, вероятность поражения коронарных артерий у которых оценивается в 10—29 %, а также при оценке необходимости в реваскуляризации.

*Источник: Heartwire, NICE*

*(<http://www.theheart.org/article/1267347.do>,  
<http://guidance.nice.org.uk/DT/3>)*

» Сравнительно недавно в Европе было зарегистрировано новое устройство для лечения ФП — **мультиэлектродный катетер для радиоабляции**, но уже появились сведения, ставящие под сомнение **безопасность** его применения. В журнале Американской коллегии кардиологов опубликованы результаты исследования, показавшие, что в сравнении с другими методами абляции применение нового устройства сопровождается намного более высоким риском асимптоматической **эмболии внутричерепных сосудов**: 37,5 % против 7,4 % у стандартной методики с одноэлектродным ирригируемым катетером и 4,3 % в случае применения катетера для криоабляции. Незадолго до этого было опубликовано другое, во многом идентичное исследование, показавшее схожие результаты: 38,9 % против 8,3 и 5,6 % соответственно. Изначально мультиэлектродный катетер задумывался для облегчения проведения процедуры радиоабляции, поскольку позволяет осуществить ее за один «заход» без необходимости многократной точечной абляции, требующей

картирования проводящих путей и т. д. Существенное отличие предложенного многоэлектродного катетера состоит в том, что в нем не предусмотрено охлаждение, тогда как в стандартных одноэлектродных катетерах для этой цели используется ирригация физиологическим раствором. Это обусловлено тем, что в процессе передачи радиочастотной энергии ткани сердца нагреваются и, в свою очередь, отдают полученную энергию назад на кончик катетера, который по мере своего нагрева может приводить к локальному некрозу. Именно некротизированные ткани могут отрываться и приводить к эмболии. Считалось, что при абляции с использованием мультиэлектродного катетера, в частности, в зоне легочных вен, он получит достаточное охлаждение за счет массивного тока крови из них. Однако, по мнению представителя одной из медицинских школ Нью-Йорка, этот механизм в данном случае не работает, поскольку частота эмболий необычайно высока. Главным вопросом является клиническое значение бессимптомных эмболий, и специалисты сходятся во мнении, что их нельзя считать «доброкачественными». По результатам одного из популяционных исследований, бессимптомные инфаркты мозга у пациентов с ФП сопровождались нарушением интеллектуальной и психической деятельности, ухудшением общей когнитивной функции и увеличением риска деменции, хотя результаты долгосрочных исследований отсутствуют. Специалисты сходятся во мнении, что, несмотря на большее удобство использования, нужно тщательно взвешивать всю выгоду и потенциальные риски от применения новой технологии, при том, что у нее есть альтернативы. Кроме того, некоторые производители в настоящее время разрабатывают новые многоэлектродные катетеры, снабженные ирригатором для охлаждения.

*Источник: Heartwire*

*(<http://www.theheart.org/article/1260023.do>)*

» Несмотря на то, что использование **инсулиновых помп** позволяет пациентам с СД типа 1 практически забыть о своем заболевании, данные устройства требуют определенного внимания, в частности, к условиям, в которых они работают. Сообщения о случаях **гипогликемий во время полета** на самолете у детей и взрослых, использующих инсулиновые помпы, стали основанием для проведения исследования о влиянии изменений давления во время полета на работу данных устройств. Исследование состояло из двух частей: первая — 10 помп (по 5 от двух разных производителей) помещались в барокамеру, изменения давления в которой имитировали полет; вторая — эти же 10 помп исследовались непосредственно в процессе коммерческого рейса самолета Boeing 767-338. Базальный ритм при этом был установлен на уровне 1 Ед/ч. В ходе первой части исследования уменьшение давления с 760 до 560 мм рт. ст. (набор высоты) привело к увеличению вводимой дозы примерно на 0,7 Ед. При возврате давления к исходным значениям (снижение) вводимая доза уменьшилась на 0,5—0,6 Ед. Непосредственно во время полета при наборе высоты количество вводимого инсулина увеличилось уже на 1—1,5 Ед, а при снижении уменьшилось на 0,5—0,9 Ед. Механизм данного феномена связан с формированием пузырьков воздуха в картриджах, непосредственно заполненных инсулином. При уменьшении давления в окружающей среде растворенный воздух, подчиняясь закону Бойля—Мариотта, стремится выйти из раствора, образуя пузырьки, что и наблюдалось в данном исследовании при уменьшении давления на 50 мм рт. ст. Они вытесняют инсулин из картриджа в катетер, из которого он через канюлю доставляется непосредственно к месту введения. При этом, чем больше объем инсулина, тем больше пузырьков образуется.

При увеличении давления до исходного воздух снова растворяется, а его место занимает инсулин, который всасывается обратно из катетера до тех пор, пока весь объем растворившегося воздуха не будет замещен. Подобным же изменениям подвержены уже имеющиеся в картридже пузырьки воздуха, которые во время набора высоты увеличивались в объеме на 36 %. Избыточная доза инсулина во время взлета может привести к гипо-, а уменьшение дозы во время снижения, соответственно, к гипергликемии. Важно отметить, что изменения в дозе инсулина в ходе данного исследования не были связаны с движениями поршня помпы, что соответствует требованиям, предъявляемым FDA к данному классу устройств. Несмотря на это, в исследовании была продемонстрирована потенциальная возможность движения поршня при изменении давления: при моделировании резкой декомпрессии (уменьшение давления с 760 до 260 мм рт. ст. в течение 1 мин) отмечено движение поршня помпы, сопровождавшееся увеличением вводимой дозы инсулина на 8 Ед, — однако частота подобных ситуаций в ходе полета крайне мала. Основываясь на полученных результатах, исследователи дают следующие рекомендации по использованию помп при планирующемся полете: использовать картриджи, содержащие только 1,5 мл инсулина; отсоединить помпу перед взлетом; после завершения набора высоты перед тем как подсоединить помпу, вынуть картридж и удалить из него пузырьки воздуха; после приземления отсоединить и «прокачать» помпу, введя 2 Ед инсулина; при

декомпрессии салона во время полета — отключить помпу.

Источник: *Diabetes Care*.  
2011 Sep; 34(9):1932-3

» Последние несколько месяцев внимание многих специалистов приковано к проблемам, связанным с использованием **имплантируемых устройств** в кардиологии. В частности, несколько исследований показали огромный рост частоты инфекций, связанных с имплантацией водителей ритма. Масла в огонь подливают результаты другого исследования, проведенного специалистами всемирно известной клиники Мейо. Ими было показано увеличение как госпитальной, так и отдаленной **смертности** от инфекций у пациентов с имплантированными кардиодустройствами. При этом также увеличивается длительность госпитализации и связанные с этим затраты. В представленном ретроспективном исследовании суммарно было проанализировано почти 6000 пациентов, госпитализированных в связи с инфекцией. Наличие инфекции у пациентов, которым было установлено устройство для ресинхронизации, в 4,8 раза увеличивало смертность в госпитале по сравнению с пациентами без инфекции, но у которых также было применено устройство для ресинхронизации. Риск летального исхода при наличии помимо устройства для ресинхронизации еще и дефибриллятора возрастает в 7,7 раза. Смертность среди пациентов с имплантированными водителями ритма и кардиовертеро-дефибриллятором и инфекцией была выше в 5,9 и 6,6 раза соответственно, в срав-

нении с аналогичными пациентами, но без инфекций. В абсолютных значениях риск смерти в госпитале у пациентов с водителем ритма, кардиовертером-дефибриллятором, устройством для ресинхронизации в сочетании с дефибриллятором и устройством для ресинхронизации отдельно составил 1,5, 0,8, 1,3 и 1,7 % соответственно. У таких же пациентов, но с инфекциями, эти показатели равнялись 8,2, 4,6, 5,8 и 11,3 % соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении смертности в долгосрочной перспективе. Наличие инфекции также сопровождалось статистически значимым увеличением длительности госпитализации, варьирующей от 2,5 до 4 дней в зависимости от типа имплантируемого устройства. Одновременно с этим отмечено увеличение затрат: в зависимости от устройства инкрементальные затраты варьировали от 14 360 до 16 498 долл. США, а суммарные — от 28 676 до 53 349 долл. США. При этом затраты, связанные с интенсивной терапией, составляли порядка 40 % от всех дополнительных затрат, обусловленных наличием инфекции. Одним из способов борьбы с данной проблемой специалисты называют профилактику инфекций, например, бактериологическое исследование смывов с кожи для выявления метициллино-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, избегание имплантации временных устройств, тщательное соблюдение правил антисептики и соответствующая обработка устройств непосредственно перед имплантацией.

Источник: *Heartwire*  
([www.theheart.org/article/1279183.do](http://www.theheart.org/article/1279183.do))

# Клиническая эффективность биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите: не прямое сравнение

С. В. Горяйнов, М. В. Авксентьева, В. В. Омеляновский

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва, Россия

**Введение.** Наличие нескольких методов лечения, которые могут использоваться в одной и той же клинической ситуации, определяет необходимость их сравнения для выявления преимуществ одних методов перед другими. В отсутствие прямых сравнительных исследований альтернативой может служить методика непрямого сравнения.

**Цель исследования.** Сравнить эффективность трех биологических препаратов для лечения ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА).

**Материалы и методы.** В базе данных Medline и регистрах клинических испытаний был проведен поиск рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), в которых изучалась клиническая эффективность этанерцепта (ЭТА), абатацепта (АБА) и адалимумаба (АДЛ) при ЮРА. Была проведена оценка достоверности результатов найденных РКИ, которая, в свою очередь, базировалась на результатах оценки вероятности в них систематической ошибки. Результаты найденных РКИ были использованы для непрямого сравнения.

**Результаты.** Всего было обнаружено 3 РКИ, в которых изучалась клиническая эффективность ЭТА, АБА и АДЛ при ЮРА. Результаты этих РКИ показали, что применение всех трех препаратов уменьшает риск обострения ЮРА. Однако достоверность этих результатов различается. Вероятность систематической ошибки наиболее низкая в клиническом испытании АБА. В клиническом испытании ЭТА имеется высокая вероятность систематической ошибки. В клиническом испытании АДЛ систематическая ошибка возможна. Непрямое сравнение препаратов с использованием результатов найденных РКИ показало отсутствие статистически значимой разницы между ними по риску обострения ЮРА. Различия в достоверности результатов РКИ могли, в свою очередь, оказать влияние на результаты проведенного непрямого сравнения.

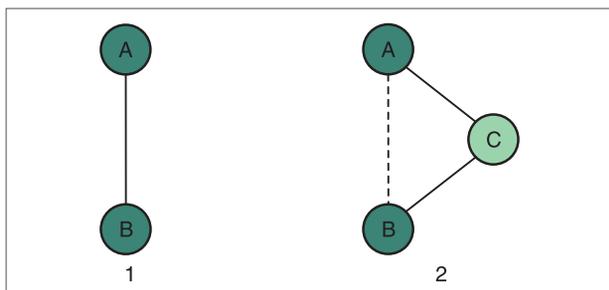
**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** не прямое сравнение, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), абатацепт, адалимумаб, этанерцепт.

## ВВЕДЕНИЕ

Принятие решений в современной медицине — это в первую очередь выбор в пользу того или иного конкретного лекарственного препарата. Достижения фундаментальных медицинских наук, а также успехи фармацевтической промышленности привели к тому, что для лечения наиболее распространенных заболеваний в равных условиях могут применяться несколько групп препаратов, при этом внутри каждой из них зачастую имеется несколько представителей. Именно выбор между представителями одной группы является наиболее сложным, поскольку от препаратов со сходным механизмом действия вполне логично ожидать сходного клинического эффекта. Однако это лишь теоретическая сторона вопроса, и, согласно действующим в современной медицине принципам доказательности, принятие решения (в данном случае выбор препарата) должно основываться только на имеющихся доказательствах, полученных в ходе исследований, проведенных по строго определенной методике, результаты которых можно считать достоверными. Для изучения эффективности лекарствен-

ных препаратов такими исследованиями, безусловно, являются рандомизированные контролируемые испытания (РКИ). Поэтому, несмотря на формальное сходство нескольких препаратов, всегда нужно оценивать достоверность имеющихся доказательств клинической эффективности каждого из них.

К сожалению, при равной степени достоверности большинство имеющихся доказательств, как правило, не позволяют сделать выбор в пользу того или иного препарата. Это связано с тем, что в клинических испытаниях препарат чаще всего сравнивают с плацебо, а не с каким-либо другим, уже доказавшим свою клиническую эффективность препаратом. Очевидно, что это не соответствует интересам врача. Кроме того, в отдельно взятом РКИ сложно провести несколько сравнений, что связано со многими причинами — финансовыми, этическими и др. В этом случае возможно использование метода непрямого сравнения, заключающегося в сопоставлении размеров эффекта нескольких препаратов, полученных в разных клинических испытаниях, но относительно одного общего для всех контроля [1]. На данный момент при отсутствии прямых сравнительных РКИ это единственный



**Рис. 1.** Возможные способы сравнения препаратов: 1 — прямое сравнение; 2 — не прямое сравнение. Закрашенные круги обозначают препараты, которые требуется сравнить, прозрачный — общий контроль. Сплошные линии обозначают наличие прямых сравнительных исследований препаратов, прерывистая — возможность непрямого сравнения.

метод, позволяющий сравнивать препараты между собой и получать достоверные результаты. Важность вопросов сравнительной эффективности препаратов сделала этот метод чрезвычайно востребованным, и фактически он превратился в самостоятельный тип исследования [2].

Описанные проблемы актуальны и в отношении ювенильного (идиопатического) ревматоидного артрита (ЮРА), для лечения которого сейчас на выбор предлагается несколько генно-инженерных биологических препаратов, доступных, в том числе, и в России. К ним относятся: этанерцепт (Энбрел [ЭТА]), абатацепт (Оренсия [АБА]) и адалимумаб (Хумира [АДЛ])<sup>1</sup>.

**Цель исследования:** провести оценку сравнительной эффективности биопрепаратов для лечения ЮРА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Анализ литературы на подготовительном этапе показал, что в данный момент отсутствуют опубликованные результаты прямых сравнительных РКИ перечисленных препаратов при ЮРА. По этой причине нами было проведено не прямое сравнение (рис. 1) с использованием имеющихся доказательств клинической эффективности препаратов, которыми, как уже говорилось ранее, можно считать только результаты РКИ. Поскольку точность и достоверность результатов непрямого сравнения зависит от использованных в нем данных, проводилась оценка достоверности и обобщаемости результатов каждого отдельно взятого использованного РКИ.

### Поиск РКИ

Был произведен поиск публикаций результатов РКИ в базе данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Запрос для поиска был сформулирован

при помощи ключевых слов, операторов булевой логики и параметра поиска [PT], отбравшего работы с заданным типом публикации: (etanercept OR abatacept OR adalimumab) AND (juvenile idiopathic arthritis OR JIA) AND (clinical trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trial[pt]).

Также с целью идентификации исследований был осуществлен поиск в регистрах клинических испытаний ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>) и EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>).

Критериями отбора публикаций результатов исследований являлись:

- наличие у исследования дизайна РКИ;
- участие в исследовании только пациентов с ЮРА;
- наличие экспериментальной группы, получавшей лечение одним из перечисленных препаратов.

Для всех отобранных исследований были получены полнотекстовые варианты публикаций их результатов.

## Оценка методологического качества исследований

Оценка методологического качества исследований и, соответственно, достоверности их результатов основывалась на анализе вероятности систематических ошибок<sup>2</sup>. При этом нужно помнить, что при оценке методологического качества исследований действует «презумпция вины», иначе говоря, систематическая ошибка подозревается, пока не доказано обратное [3]. Оценка обобщаемости осуществлялась на основании анализа критериев включения/исключения пациентов.

Основными видами систематических ошибок в РКИ являются:

- систематическая ошибка отбора — обусловлена значительными различиями между характеристиками групп (например, тяжесть заболевания), которые могут оказать дополнительное влияние на результат, следовательно, помешать оценке «чистого» эффекта от лечения;
- систематическая ошибка выявления — связана с осведомленностью участников исследования о виде получаемого пациентом лечения, что подсознательно или осознанно может вести к искажению результатов, например, врачи склонны верить, что активное лечение лучше, чем плацебо или отсутствия лечения вовсе;
- систематическая ошибка выбывания — аналогична систематической ошибке отбора, но возникает в ходе исследования из-за выбывания пациентов в группах, которое может быть связано с лечением

<sup>1</sup> Перечислены только препараты, разрешенные к применению при ЮРА.

<sup>2</sup> Систематическая ошибка (смещение) — неслучайное одностороннее отклонение наблюдаемых результатов от истинных.

и обуславливать разницу между ними по вероятности изучаемого исхода;

- систематическая ошибка из-за неполноты данных об исходе — тесно связана с систематической ошибкой выбывания, после которого пациенты в подавляющем большинстве перестают отслеживаться и результаты лечения у них остаются неизвестными; как отсутствие данных об исходе у этих пациентов, так и замещение их методами, основанными на спорных допущениях, может искажать результаты.

Оценивалось применение следующих основных способов устранения систематических ошибок:

- распределение пациентов в группы случайным (рандомизация) или динамическим методом<sup>3</sup> с описанием конкретного способа и сокрытия результатов распределения от участников исследования (также оценивалось качество результатов примененного метода посредством сравнения изначальных характеристик групп);
- маскирование вида получаемого лечения от участников исследования (ослепление), включая пациентов и лиц, проводивших оценку результатов, с описанием способа маскирования;
- использование анализа «по намерению лечить» (англ. intention-to-treat), когда при оценке результатов лечения учитываются все изначально рандомизированные пациенты, а принадлежность к конкретной группе определяется согласно исходному распределению в начале исследования;
- использование дальнейшего наблюдения или анализа чувствительности для восполнения недостающих данных.

За основу способа представления результатов оценки взят метод, предложенный Кокрановским сотрудничеством<sup>4</sup> (табл. 1).

Необходимо отметить, что отсутствие информации о методах устранения систематической ошибки фактически равносильно применению неадекватных методов.

Способ оценки общей вероятности смещения результатов в исследовании представлен в табл. 2.

Низкая вероятность систематической ошибки означает, что она вряд ли повлияла на результаты исследования, которые, соответственно, можно воспринимать как достоверные. Возможность систематической ошибки означает, что есть серьезные основания подозревать ее влияние на полученные результаты. Высокая вероятность систематической ошибки озна-

чает, что нет уверенности в достоверности полученных результатов.

### Клиническая эффективность

Показателем эффективности, по которому проводилась оценка и сравнение препаратов, являлся риск обострения ЮРА. Во всех найденных нами РКИ препаратов критериями обострения являлись: ухудшение на  $\geq 30\%$  не менее чем по 3 из 6 основных параметров оценки Американской коллегии ревматологов для педиатрии (ACRPedi) при улучшении на  $\geq 30\%$  не более чем по одному из этих параметров. Именно этот показатель был выбран основным исходом в найденных нами исследованиях.

### Извлечение данных и непрямоe сравнение

Использованный критерий эффективности — частота обострений — был классифицирован как дихотомический тип переменной. Поэтому результаты исследований представлены в виде относительного риска (ОР) и 95 % доверительного интервала (ДИ) для него. Расчет ОР производился на основании указанных в отобранных публикациях сведений о размерах экспериментальной и контрольной групп и количества пациентов с обострением ЮРА в них. Рассчитанные показатели использовались для непрямого сравнения, результаты которого также представлены в виде ОР и 95 % ДИ. Непосредственно для непрямого сравнения использовался метод, предложенный Н. С. Вучер с соавт. [5].

**Таблица 1. Метод оценки вероятности систематической ошибки в РКИ [4]**

Вероятность систематической ошибки	Критерии
Низкая	Описаны адекватные методы устранения конкретного вида систематической ошибки
Возможная	Не приведено достаточное количество сведений, чтобы сделать вывод о низком или высоком риске конкретной систематической ошибки
Высокая	Описаны неадекватные методы устранения систематической ошибки или указано, что они не применялись

**Таблица 2. Оценка общей вероятности смещения результатов в РКИ**

Вероятность смещения	Критерии
Низкая	Низкая вероятность всех основных видов систематических ошибок, определяющих методологическое качество РКИ
Возможная	Возможность одной или более основной систематической ошибки, определяющей методологическое качество исследования
Высокая	Высокая вероятность одной или более основной систематической ошибки, определяющей методологическое качество исследования

<sup>3</sup> Распределение каждого следующего пациента таким образом, чтобы это минимизировало имеющийся между группами дисбаланс по их характеристикам.

<sup>4</sup> Организация, являющаяся основоположником и главным идеологом систематического подхода при оценке качества доказательств, в частности, РКИ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

## Результаты поиска

Всего было найдено 3 публикации результатов РКИ, соответствующих критериям отбора: эффективность ЭТА оценивалась в работе D. J. Lovell с соавт. (2000), эффективность АБА — в работе N. Ruperto с соавт. (2008), эффективность АДЛ — в работе D. J. Lovell с соавт. (2008) [6—8]. Во всех работах препараты сравнивались с плацебо. Выстроенная по результатам поиска схема непрямого сравнения изображена на рис. 2. Общая характеристика дизайна отобранных РКИ приведена в табл. 3.

Как видно из таблицы, все РКИ выполнены по единой схеме и состояли из двух частей — вводного периода и основной фазы исследования. В ходе вводного периода абсолютно все пациенты, соответствующие критериям включения/исключения и согласившиеся принимать участие в РКИ, получали исследуемый препарат. После вводного периода начиналась рандомизированная фаза с двойным ослеплением, в которой препарат сравнивался с плацебо. Участие в основной фазе принимали лишь те пациенты, у которых во время вводного периода был отмечен минимальный положительный ответ на лечение исследуемым препаратом (останавливаться на трудностях и ограничениях, связанных с использованием вводного периода мы не будем). Наиболее значительные отличия в дизайне исследований связаны с терапией метотрексатом (МТ). В клиническом испытании ЭТА пациентам МТ заранее отменялся, тогда как в клинических испытаниях АБА и АДЛ терапия МТ продолжалась. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях АБА и АДЛ, отражают их эффектив-

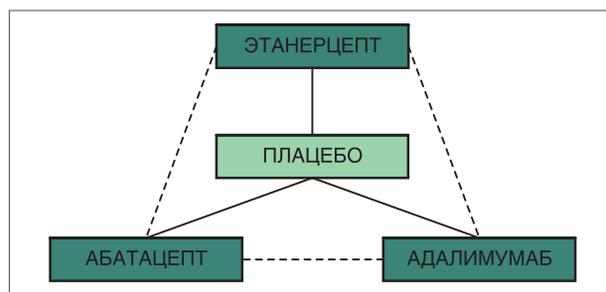


Рис. 2. Схема непрямого сравнения препаратов. Закрашенные блоки обозначают препараты, которые требуется сравнить, прозрачный — общий контроль. Сплошные линии обозначают наличие прямых сравнительных исследований препаратов, прерывистые — возможность непрямого сравнения.

ность в комбинации с МТ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) и анальгетиков было разрешено, но не являлось обязательным.

В действительности, в клиническом испытании АДЛ одновременно имелось две субпопуляции пациентов. В первую входили пациенты, которые до начала исследования уже получали лечение МТ, и оно было неэффективным, тогда как во вторую входили пациенты, которые МТ ранее не получали. Мы использовали данные, полученные только в первой субпопуляции. Сделано это было для того, чтобы сохранить равную степень обобщаемости выборок в исследованиях в отношении линии терапии. Более подробно критерии включения/исключения пациентов в исследования описаны в табл. 4.

Основываясь на критериях включения/исключения, можно сделать вывод, что отобранные РКИ вы-

Таблица 3. Характеристика дизайна РКИ биопрепаратов для лечения ЮРА

Характеристика	ЭТА (D. J. Lovell с соавт., 2000)	АБА (N. Ruperto с соавт., 2008)	АДЛ (D. J. Lovell с соавт., 2008)
Схема исследования	Открытый вводный период, длившийся 3 месяца: все пациенты получали ЭТА в дозе 0,4 мг/кг (не более 25 мг/кг) п/к дважды в неделю; ↓ Отбор только тех пациентов, у которых к концу вводного периода имелся положительный ответ по критериям ACR 30; ↓ Рандомизация; ↓ Основной период исследования с двойным ослеплением, длившийся 4 месяца: пациенты получали ЭТА в дозе 0,4 мг/кг п/к дважды в неделю (n = 25) или плацебо (n = 26)	Открытый вводный период, длившийся 4 месяца: все пациенты получали АБА в дозе 10 мг/кг в/в в 1-, 15-, 29-, 57- и 85-й дни; ↓ Отбор только тех пациентов, у которых к концу вводного периода имелся положительный ответ по критериям ACR 30; ↓ Рандомизация; ↓ Основной период исследования с двойным ослеплением, длившийся 6 месяцев: пациенты получали АБА в дозе 10 мг/кг один раз в 28 дней (n = 60) или плацебо (n = 62)	Открытый вводный период, длившийся 4 месяца: все пациенты получали АДЛ в дозе 24 мг/м <sup>2</sup> (не более 40 мг/м <sup>2</sup> ) п/к один раз в неделю; ↓ Отбор только тех пациентов, у которых к концу вводного периода имелся положительный ответ по критериям ACR 30; ↓ Рандомизация; ↓ Основной период исследования с двойным ослеплением, длившийся 8 месяцев: пациенты получали АДЛ в дозе 24 мг/м <sup>2</sup> п/к один раз в неделю (n = 38) или плацебо (n = 37)
Сопутствующая терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП;</li> <li>• Системные ГКС в дозе ≤0,2 мг/кг преднизолона в сутки (не более 10 мг/сут.);</li> <li>• Анальгетики</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП;</li> <li>• Системные ГКС в дозе ≤0,2 мг/кг (не более 10 мг/сут.) в преднизолоновом эквиваленте;</li> <li>• Анальгетики;</li> <li>• Метотрексат (МТ);</li> <li>• Фолиевая кислота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП;</li> <li>• Системные ГКС в дозе ≤0,2 мг/кг (не более 10 мг/сут.) в преднизолоновом эквиваленте;</li> <li>• Анальгетики;</li> <li>• Метотрексат (МТ)</li> </ul>

**Таблица 4. Критерии включения/исключения пациентов в РКИ биопрепаратов для лечения ЮРА**

Критерии	ЭТА (D. J. Lovell с соавт., 2000)	АБА (N. Ruperto с соавт., 2008)	АДЛ (D. J. Lovell с соавт., 2008)
Включения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст: 4—17 лет;</li> <li>• Характеристики ЮРА: <math>\geq 5</math> суставов с припухлостью, <math>\geq 3</math> суставов с ограничением подвижности, а также болью и/или болезненностью при пальпации;</li> <li>• Линия терапии: резистентность к терапии НПВП и МТ в дозе не менее 10 мг/м<sup>2</sup> в нед.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст: 6—17 лет;</li> <li>• Характеристики ЮРА: <math>\geq 5</math> суставов с припухлостью (при ее отсутствии — ограничение подвижности с болью/болезненностью при пальпации), <math>\geq 2</math> суставов с ограничением подвижности;</li> <li>• Линия терапии: резистентность/непереносимость предшествующей терапии, включая ЭТА, АДЛ и инфликсимаб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст: 4—17 лет;</li> <li>• Характеристики ЮРА: <math>\geq 5</math> суставов с припухлостью, <math>\geq 3</math> суставов с ограничением подвижности;</li> <li>• Линия терапии: резистентность/непереносимость НПВП и МТ в дозе не 10 мг/м<sup>2</sup> в нед.</li> </ul>
Исключения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность и лактация;</li> <li>• Тяжелые сопутствующие заболевания;</li> <li>• Тромбоцито- и лейкопения;</li> <li>• Нарушение функции печени/почек</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность и лактация;</li> <li>• Тяжелые сопутствующие заболевания;</li> <li>• Увеит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность;</li> <li>• Тяжелая сопутствующая или недавно перенесенная инфекция;</li> <li>• Отклонения в гематологических показателях;</li> <li>• Нарушение функции печени/почек;</li> <li>• Лечение другими биопрепаратами, иммуноглобулинами (ИГ), базисными препаратами кроме МТ;</li> <li>• Недавнее лечение живой или аттенуированной вакциной</li> </ul>

полнены в однородной популяции: пациенты с полиарткулярным ЮРА, резистентным к стандартной терапии НПВП и МТ, без выраженной сопутствующей патологии. Немного выделяется клиническое испытание АБА, поскольку в нем допускалось участие пациентов, резистентных также к терапии ЭТА, АДЛ и инфликсимабом (около 30 % пациентов).

Результаты всех отобранных РКИ показали, что в сравнении с плацебо применение препаратов ведет к статистически значимому уменьшению риска обострения ЮРА. Так, применение ЭТА сопровождалось уменьшением риска на 65 % (ОР = 0,35; 95 % ДИ 0,21—0,61). Сходные результаты были получены в случае АБА, назначение которого вместе с МТ уменьшало риск обострения ЮРА на 62 % (ОР = 0,38; 95 % ДИ 0,22—0,63). Назначение АДЛ совместно с МТ уменьшало риск обострения на 43% (ОР = 0,57; 95 % ДИ 0,36—0,90).

### Результаты оценки методологического качества исследований

Результаты оценки ключевых моментов, определяющих методологическое качество исследований и, соответственно, достоверность, приведены в табл. 5.

Среди всех отобранных исследований достаточное количество информации о методе распределения и сокрытии его результатов имеется только в работе, изучавшей клиническую эффективность АБА: применялась центральная рандомизация с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной компьютером. В клиническом испытании ЭТА указано лишь то, что использовалась блоковая стратифицированная рандомизация, непосредственный же метод не описан, равно как и сокрытие результатов распределения. В клиническом испытании АДЛ рандомизация лишь заявлена.

Анализ исходных характеристик групп также показал, что наиболее сопоставимыми они являются в исследовании АБА (Приложение 1). Также можно

считать их сопоставимыми и в исследовании АДЛ (Приложение 2). В противоположность этому в исследовании ЭТА изначальные характеристики групп значительно различаются (Приложение 3). В частности: в группе ЭТА средний возраст составлял 8,9 лет, а в группе плацебо — 12,2 года; в первом случае доля пациентов женского пола составляла 76 %, во втором — 58%. Различались также расовый состав — в группе ЭТА 56 % пациентов были европеоидной расы, тогда как в группе плацебо — 88 %, длительность заболевания (ЭТА — 5,3 года, плацебо — 6,4 года) и варианты его течения (ЭТА — полиарткулярный у 56 % пациентов, плацебо — у 65 %). Исходя из этого, в исследовании ЭТА вероятно высокая систематическая ошибка отбора, тогда как в исследованиях АБА и АДЛ она маловероятна.

**Таблица 5. Результаты оценки методологического качества и вероятности систематической ошибки в РКИ биопрепаратов для лечения ЮРА**

Параметр	ЭТА (D. J. Lovell et al., 2000)	АБА (N. Ruperto et al., 2008)	АДЛ (D. J. Lovell et al., 2008)
Адекватность метода распределения пациентов в группы	Не ясно	Да	Не ясно
Адекватность сокрытия результатов распределения	Не ясно	Да	Не ясно
Сопоставимость исходных характеристик групп	Нет	Да	Да
Ослепление участников исследования	Не ясно	Да	Не ясно
Ослепление при оценке результатов	Не ясно	Да	Не ясно
Использование анализа «по намерению лечить»	Да	Да	Да
Адекватность метода восполнения недостающих данных	Нет	Нет	Нет
Общая вероятность систематической ошибки в исследовании	Высокая	Низкая	Возможна

Достаточное количество сведений о способе маскирования получаемого лечения приведено лишь в исследовании АБА: активный препарат и плацебо были идентичными по виду, их приготовление осуществлялось персоналом, не принимающим участия в исследовании, а режим введения был идентичным, при этом результаты лечения оценивались независимым комитетом, ослепленным относительно получаемого пациентами лечения. В исследовании ЭТА указано только, что приготовление препаратов для введения осуществлялось сотрудниками, непосредственно не участвующими в исследовании, а в исследовании АДЛ — что участники исследования не были осведомлены о получаемом лечении. Как достигалось ослепление и имелось ли оно при оценке результатов, в этих двух работах не указано и фактически лишь было заявлено. По этой причине в исследованиях ЭТА и АДЛ вероятна систематическая ошибка выявления, в то время как в исследовании АБА ее вероятность низкая.

Во всех отобранных исследованиях при анализе результатов использовался анализ «по намерению лечить». Исходя из этого, систематическая ошибка выбывания в них маловероятна.

В клиническом испытании АДЛ при восполнении недостающих данных об исходе считалось, что у всех подобных пациентов наступило обострение, а в исследованиях ЭТА и АБА использовался метод переноса данных с последнего визита. Ни один из перечисленных методов нельзя считать адекватным из-за весьма серьезных допущений, на которых они базируются. Однако по причине того, что суммарное количество пациентов с недостающими данными в отобранных РКИ было небольшим (исходя из представленных в публикациях данных), систематическая ошибка по этой причине в них маловероятна.

Таким образом, среди отобранных исследований в полной мере достоверными можно считать лишь результаты клинического испытания АБА, в котором маловероятно наличие систематической ошибки. Обратная ситуация обстоит с клиническим испытанием ЭТА, имеющим самое низкое методологическое качество и, следовательно, недостаточную достоверность. Связано это, прежде всего, с высокой вероятностью систематической ошибки отбора. Несмотря на то, что согласно использованному методу оценки в случае отсутствия достаточных сведений о методе распределения и сокрытии его результатов вероятность систематической ошибки должна классифицироваться как «возможная», а не «высокая», в действительности, в исследовании ЭТА имеется именно последняя ситуация. Такое заключение сделано исходя из значительного неравенства характеристик групп, которое нельзя объяснить только элементом случайности. Одновременно с этим имеется возможная вероятность другой систематической ошибки из-за неясно-

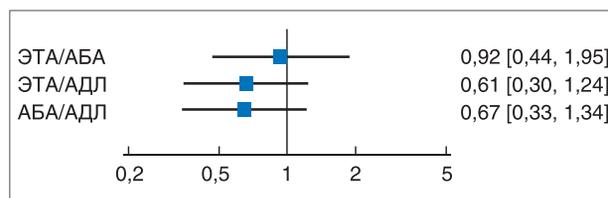


Рис. 3. Результаты сравнения эффективности биологических препаратов для лечения ЮРА (ОР обострения [95% ДИ])

сти ситуации с маскированием получаемого лечения. Неясность с маскированием лечения и соответствующая вероятность систематической ошибки в клиническом испытании АДЛ также требует того, чтобы к его результатам относились с настороженностью.

### Результаты непрямого сравнения

Результаты непрямого сравнения эффективности препаратов приведены на рис. 3.

Не было получено статистически значимой разницы по риску обострения ЮРА при сравнении ЭТА с АБА (ОР = 0,92; 95 % ДИ 0,44—1,95), а также при сравнении ЭТА с АДЛ (ОР = 0,61; 95 % ДИ 0,30—1,24) и сравнении АБА с АДЛ (ОР = 0,67; 95 % ДИ 0,33—1,34).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты отобранных нами РКИ показали, что применение всех трех препаратов — ЭТА, АБА и АДЛ — по сравнению с плацебо ведет к уменьшению частоты обострений у пациентов с резистентным к предшествующей терапией ЮРА. Однако степень их достоверности различается. При этом нужно понимать, что, подвергая сомнению достоверность результатов РКИ, речь идет скорее о выраженности эффекта, нежели об отсутствии разницы между препаратом и плацебо.

Результаты сравнения препаратов между собой свидетельствуют о том, что между ЭТА, АБА и АДЛ нет различий по риску обострения ЮРА на фоне их применения. При этом также необходимо учитывать различия в достоверности результатов отдельно взятых РКИ, использованных для непрямого сравнения, которые могли оказать влияние и на его результаты. Тем не менее, пока это единственные из имеющихся доказательств, которые можно использовать для оценки сравнительной эффективности перечисленных препаратов.

Наши данные не совпадают с результатами работы [9]. В ней также сравнивали два биопрепарата для лечения ЮРА — ЭТА и АБА — с последующим фармакоэкономическим анализом, при проведении которого авторы исходили из заключения о большей эффективности ЭТА по критериям ACR 30/50/70 для педиатрии. Для каждого из препаратов сведения о показателях эффективности извлекались из разных исследований: одно из них — когортное исследование, являвшееся продолжением РКИ, а другое — когортное исследование в условиях реальной практики

(регистр пациентов). При этом номинальные различия в значениях были восприняты как имеющие место в действительности. Подобный подход не рекомендуется применять по многим причинам. Прежде всего, из-за того, что он создает систематическую ошибку, поскольку группы, из которых брались данные об эффективности, были созданы не в результате рандомизации, следовательно, являлись несопоставимыми. Кроме того, выборки в данных исследованиях могли различаться по своим характеристикам, соответственно, может различаться и обобщаемость полученных в исследованиях результатов, что делает невозможным их сравнение. Также следует понимать, что схема лечения в исследованиях может варьировать, в частности, лечение в условиях реальной практики и в условиях исследования всегда различаются. Кроме того, подобное сравнение не дает представления о том, является ли наблюдаемая разница статистически значимой, иначе говоря, не дает ответа на вопрос, связана ли она с получаемым лечением или нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных в ходе непрямого сравнения доказательств, в настоящее время нет оснований предполагать различия в эффективности ЭТА, АБА в комбинации с МТ и АДЛ в комбинации с МТ при лечении ЮРА у пациентов, резистентных к базисной терапии. Единственной альтернативой представленным доказательствам является проведение прямого сравнительного РКИ указанных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Sutton A., Ades A. E., Cooper N., Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26 (9): 753—767.
- Горайнов С. В., Реброва О. Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; № 3: 9—12.
- Jüni P., Altman D. G., Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001; 323 (7303): 42—46.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [электронный ресурс]. URL: <http://www.cochrane.org/handbook/85-cochrane-collaboration's-tool-assessing-risk-bias>.
- Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E., Walter S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50 (6): 683—691.
- Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A., et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl. J. Med.* 2000; 342 (11): 763—769.
- Ruperto N., Lovell D. J., Quartier P., et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008; 372 (9636): 383—391.
- Lovell D. J., Ruperto N., Goodman S., et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl. J. Med.* 2008; 359 (8): 810—820.
- Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю., Куликов А. Ю. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите. *Фармакоэкономика*. 2011; № 1: 18—23.

## Приложение 1. Исходные характеристики групп в клиническом испытании АБА

Характеристика	Плацибо (n = 62)	АБА (n = 60)
Средний возраст, лет	12,0 ± 3	12,6 ± 3
Женский пол, абс. число больных (%)	45 (73,0)	43 (72,0)
Этническая группа, абс. число больных (%):		
европейцы	49 (79,0)	46 (77,0)
афро-американцы	4 (7,0)	5 (8,0)
другая	9 (15,0)	9 (15,0)
Длительность ЮРА, лет	3,9 ± 3,5	3,8 ± 3,7
Количество активных суставов	14,7 ± 12,8	18,2 ± 11,5
Число больных с числом активных суставов, абс. (%)		
< 5	8 (13,0)	4 (7,0)
≥ 5	54 (87,0)	56 (93,0)
Количество суставов с ограничением подвижности	14,3 ± 13,7	17,3 ± 13,2
Индекс недееспособности CHAQ*	1,2 ± 0,8	1,3 ± 0,7
Общая родительская оценка**	39,9 ± 24,7	41,8 ± 22,5
Общая врачебная оценка***	52,7 ± 21,1	53,5 ± 17,8
Тип ЮРА, абс. число больных (%):		
персистирующий олигоартрит	2 (3,0)	0
распространенный олигоартрит	7 (11,0)	9 (15,0)
полиартрит (положительный ревматоидный фактор)	12 (19,0)	14 (23,0)
полиартрит (отрицательный ревматоидный фактор)	28 (45,0)	26 (43,0)
системный	12 (19,0)	11 (18,0)
СОЭ, мм/ч	31,4 ± 27,7	30,8 ± 26,9
С-реактивный белок, мг/л	0,27 ± 0,34****	0,29 ± 0,46
Ревматоидный фактор, абс. число больных (%):		
отрицательный	50 (81,0)	41 (68,0)
положительный	12 (19,0)	19 (32,0)
Антиядерные антитела, абс. число больных		
пропущены	2 (3,0)	3 (5,0)
отрицательные	39 (63,0)	40 (67,0)
положительные	21 (34,0)	17 (28,0)
АТ к двухспиральной ДНК, абс. число больных (%):		
пропущены	1 (2,0)	3 (5,0)
отрицательные	50 (81,0)	50 (83,0)
положительные	11 (18,0)	7 (12,0)
Доза МТ, мг/м <sup>2</sup> в неделю	12,9 ± 4,0*****	13,5 ± 4,5*****
Прекращена предшествующая терапия биопрепаратами, абс. число больных (%):		
из-за неэффективности	11 (18,0)	7 (12,0)
по финансовым причинам	2 (3,0)	1 (2,0)
из-за семейного анамнеза	0	0
по туберкулезу	0	0
неизвестная причина	0	0

\* CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire;

\*\* Шкала от 1 до 3;

\*\*\* Визуально-аналоговая шкала от 0 до 100;

\*\*\*\* N = 61;

\*\*\*\*\* N = 46;

\*\*\*\*\* N = 48.

**Примечание.** Здесь и в приложениях 2, 3 данные представлены в виде средней ± стандартное отклонение, если не указано другое.

**Приложение 2. Исходные характеристики в клиническом испытании АДЛ**

Характеристика	Плацебо (n = 37)	АДЛ (n = 38)
Средний возраст, лет	10,8 ± 3,4	11,7 ± 3,3
Распределение по возрасту, абс. число больных (%):		
4—8 лет	12 (32,0)	6 (16,0)
9—12 лет	10 (27,0)	17 (45,0)
13—17 лет	15 (41,0)	15 (40,0)
Женский пол, абс. число больных (%)	30 (81,0)	30 (79,0)
Этническая группа, абс. число больных (%):*		
европейцы	36 (97,0)	36 (95,0)
афро-американцы	0	0
другая	1 (3,0)	2 (5,0)
Вес, кг	44,3 ± 18,9	42,1 ± 17,9
Отрицательный ревматоидный фактор, абс. число больных (%)	30 (83,0)	27 (73,0)
Длительность ЮРА, лет	4,0 ± 3,5	4,3 ± 4,1
Предшествующая терапия, абс. число больных (%):		
МТ	37 (100,0)	38 (100,0)
другие	7 (19,0)	1 (3,0)
метилпреднизолон	2 (5,0)	2 (5,0)
* Определялась самостоятельно пациентом или его родителями.		

**Приложение 3. Исходные характеристики в клиническом испытании ЭТА**

Характеристика	Плацебо (n = 26)	ЭТА (n = 25)
Средний возраст, лет	12,2	8,9
Распределение по возрасту, абс. число больных (%):		
4—8 лет	5 (19,0)	13 (52,0)
9—12 лет	4 (15,0)	5 (20,0)
13—17 лет	17 (65,0)	7 (28,0)
Пол, абс. число больных (%)		
женский	15 (58,0)	19 (76,0)
мужской	11 (42,0)	6 (24,0)
Раса или этническая группа, абс. число больных (%)		
европейцы	23 (88,0)	14 (56,0)
афро-американцы	1 (4,0)	3 (12,0)
латино-американцы	2 (8,0)	6 (24,0)
другая	0	2 (8,0)
Тип ЮРА, абс. число больных (%)		
пауциарткулярный	1 (4,0)	2 (8,0)
полиарткулярный	17 (65,0)	14 (56,0)
системный	8 (31,0)	9 (36,0)
Средняя длительность ЮРА, лет	6,4	5,3
Положительный ревматоидный фактор, абс. число больных (%)	8 (31,0)	4 (16,0)
Предшествующая терапия МТ, чел.	26 (100,0)	25 (100,0)
Модификаторы течения заболевания на момент отмены, абс. число больных (%)		
МТ	19 (73,0)	16 (64,0)
гидроксихлорохин	18 (69,0)	16 (64,0)
Сопутствующая терапия на момент отмены, абс. число больных (%)		
ГКС	7 (27,0)	2 (8,0)
НПВП	13 (50,0)	6 (24,0)
	24 (92,0)	25 (100,0)
Средняя доза ГКС, мг/сут.	5,5	6,5

**Сведения об авторах:****Горяйнов Сергей Вадимович**

младший научный сотрудник лаборатории методов доказательной медицины и валидации клинических исследований НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия

**Авксентьева Мария Владимировна**

зам. директора НИИ КЭЭФ РНИМУ им. им. Н. И. Пирогова, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Факультета управления и экономики здравоохранения Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук

**Омельяновский Виталий Владимирович**

директор НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

**Адрес для переписки:**

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245-38-07

E-mail: niikeef@yandex.ru

**RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE****Evidence-Based Medicine****Efficacy of Biological Drugs for Juvenile Rheumatoid Arthritis Treatment: Indirect Comparison**

S. V. Goryaynov, M. V. Avxentyeva, V. V. Omelyanovsky

**Introduction.** Availability of several treatment options that can be used in the same clinical situation requires comparison of their effectiveness aiming to identify the advantages of one method over others. In the absence of direct comparative studies the indirect comparison approach can be an alternative.

**Research objective.** To compare the efficacy of the three biological drugs for juvenile rheumatoid arthritis (JRA) treatment.

**Material and Methods.** MEDLINE database and clinical trials registries were searched for randomized clinical trials (RCT) which addressed efficacy of etanercept, abatacept and adalimumab for JRA treatment. Methodological quality of the found RCTs was evaluated based on the risk of bias assessment. The results of the found RCTs were used in indirect comparison.

**Results.** The search resulted in 3 RCTs investigating clinical efficacy of etanercept, abatacept and adalimumab for JRA treatment. The results of all RCTs demonstrated that each of the three drugs reduced the risk of JRA exacerbations. However results of the found trials have different degree of confidence. Abatacept clinical trial has the lowest risk of bias. Etanercept clinical trial has the highest risk of bias. Indirect comparison didn't reveal statistically significant difference between the drugs for the rate of JRA exacerbations. The difference in the methodological quality of the trials could have an impact on the results of the conducted indirect comparison analysis.

**KEYWORDS:** indirect comparison, juvenile rheumatoid arthritis, abatacept, adalimumab, etanercept.

# Сравнительный фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом

В. В. Омеляновский<sup>1</sup>, И. С. Крысанов<sup>1</sup>, Е. А. Пядушкина<sup>1</sup>, Е. В. Деркач<sup>1</sup>,  
П. М. Хайлов<sup>1</sup>, Е. И. Кожухарь<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Медико-биологический факультет Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития российской Федерации, г. Москва, Россия

В статье проанализированы клинические исследования по эффективности и безопасности применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (АС), рассчитаны затраты на медикаментозную терапию АС с применением ГИБП (адалimumаба, инфликсимаба, этанерцепта), проведен фармакоэкономический анализ с использованием метода «минимизации затрат», выполнен анализ чувствительности полученных результатов к колебаниям цены адалimumаба. Показано, что адалimumаб, инфликсимаб и этанерцепт сравнимы по эффективности и безопасности, но при этом терапия АС с применением адалimumаба с экономической точки зрения в среднем является менее затратной, чем с применением инфликсимаба или этанерцепта. Анализ чувствительности показал, что экономическое преимущество адалimumаба сохраняется при изменении стоимости его упаковки в пределах  $\pm 35$ — $55$  % от исходного значения в сравнении с инфликсимабом (в зависимости от схемы терапии),  $\pm 25$  % в сравнении с этанерцептом в дозе 50 мг 1 раз в неделю,  $\pm 3$  % в сравнении с этанерцептом в дозе 25 мг 2 раза в неделю (при сохранении остальных параметров модели неизменными).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** анкилозирующий спондилоартрит (АС); адалimumаб; инфликсимаб; этанерцепт; анализ «минимизации затрат».

**Анкилозирующий спондилоартрит (АС)** — хроническое воспалительное заболевание сакроилеальных суставов и мелких суставов позвоночника, приводящее в процессе прогрессирования к анкилозированию суставов, обездвижению спинальных связок, ограничению подвижности позвоночного столба и изменению осанки больного [1].

По данным официальных форм государственной статистической отчетности (форма № 12), в 2009 г. в РФ количество зарегистрированных больных АС среди взрослого населения (18 лет и старше) составило 39 445 человек, в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни, — 4 345. Наибольшее число впервые выявленных больных отмечается в Приволжском, Южном и Центральном федеральных округах (1 095, 16 и 671 человек соответственно).

Показано, что в целом распространенность АС коррелирует с популяционной частотой гена гистосовместимости HLA-B27, хотя эта закономерность в некоторых этнических группах не прослеживается, что позволяет предположить генетическую гетерогенность данного заболевания [2].

АС чаще возникает в молодом возрасте (14—20, реже 21—30 лет) [2]. Средний возраст, при котором отмечается клиническая манифестация АС, составля-

ет  $26,3 \pm 0,5$  лет. Мужчин среди заболевших в 3—5 раз больше, чем женщин [3].

Социальная значимость АС обусловлена, главным образом, высоким уровнем ранней инвалидизации и стойким снижением качества жизни больных. Так, большинство страдающих АС (от 54 до 85 %) являются инвалидами, причем основную их часть составляют мужчины трудоспособного возраста. В основном потеря трудоспособности происходит спустя 10 лет и более от начала заболевания [3]. Инвалидность обусловливается как поражением периферических суставов, так и ограничением подвижности позвоночника.

Симптоматическая терапия АС предусматривает в первую очередь применение нестероидных противовоспалительных препаратов. В качестве симптом-модифицирующей терапии используются также и глюкокортикостероиды (ГКС), однако клинические данные свидетельствуют о том, что системная ГКС-терапия при этом заболевании менее эффективна, чем при лечении больных ревматоидным артритом [4].

Новым направлением в терапии АС является применение биологических агентов — противовоспалительных препаратов, представляющих собой антитела к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). При АС наблюдается экспрессия ФНО- $\alpha$  и его РНК в крестцово-

подвздошных суставах. Повышенный уровень этого цитокина обнаруживается и в плазме больных, причем его значения коррелируют с индексом активности АС (BASDAI) [5]. Эти факты послужили основанием к проведению антицитокиновой терапии при АС. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеется ряд генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — инфликсимаб (Ремикейд®), этанерцепт (Энбрел®) и адалимумаб (Хумира®), которые проявляют свойства ингибиторов ФНО- $\alpha$ , различаясь по режимам дозирования, формам выпуска и стоимости упаковки. Необходимость выбора ГИБП из нескольких имеющихся альтернатив явилась основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования:** оценить затраты и эффективность медикаментозной терапии АС при применении ГИБП, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

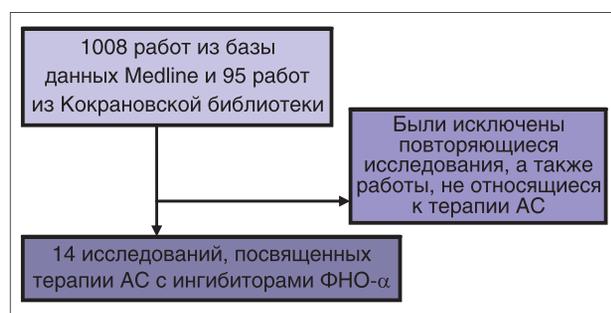
В задачи исследования входило:

1. Проведение обзора по оценке сведений о клинической эффективности и безопасности адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта при лечении АС с позиции доказательной медицины.
2. Построение фармакоэкономической модели терапии АС с применением указанных ГИБП.
3. Оценка затрат на медикаментозную терапию АС при применении адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта.
4. Проведение фармакоэкономического анализа с использованием метода «минимизации затрат».
5. Проведение анализа чувствительности полученных результатов к колебаниям исходных параметров.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Аналитический обзор сведений об эффективности и безопасности ГИБП при АС

Поиск клинических исследований и систематических обзоров осуществлялся в электронной базе данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и в регистре контролируемых испытаний и систематических обзоров Кокрановской библиотеки (<http://www.thecochranelibrary.com>).



Методика отбора исследований

**Таблица 1. Уровень доказательности исследований, включенных в аналитический обзор**

№	Первый автор, ссылка	Уровень доказательности
1.	van der Heijde D., et al [10]	II
2.	van der Heijde D., et al [11]	II
3.	Rudwaleit M., et al [12]	VI
4.	Sieper J., et al [13]	VI
5.	Rudwaleit M., et al [14]	VI
6.	van der Heijde D., et al [6]	II
7.	van der Heijde D., et al [7]	II
8.	Braun J., et al [15]	II
9.	Braun J., et al [16]	VI
10.	Calin A., et al [5]	II
11.	Davis J.C. Jr., et al [8]	II
12.	Dijkmans B., et al [17]	VI
13.	McLeod C., et al [18]	I
14.	Guignard S., et al [19]	VI

В результате поиска было найдено 95 работ в Кокрановской библиотеке и 1 008 работ в базе данных Medline. Дальнейший отбор работ происходил (рисунок):

- **по типам публикаций:** предпочтение отдавалось метаанализам, обзорам и рандомизированным клиническим испытаниям (РКИ), затем — клиническим исследованиям (КИ) без рандомизации;
- **по содержанию:** в ходе анализа были исключены одинаковые исследования, найденные в разных базах данных; работы, в которых сравниваемые препараты использовались не в монотерапии, а в комбинации с другими препаратами; литературные обзоры; описания отдельных клинических случаев.

Оценка качества методологии исследований, включенных в дальнейший анализ эффективности и безопасности с последующим отнесением их к определенным уровням доказательности и убедительности, проводилась в соответствии с методикой, разработанной НИИ КЭЭФ РНИМУ (форма итоговой таблицы оценки достоверности и убедительности представлена в приложении). Уровень доказательности исследований, включенных в анализ, приведен в табл. 1.

### Фармакоэкономический анализ

Аналитический обзор показал, что адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт обладают сходными эффективностью и безопасностью. В связи с этим при проведении клинико-экономического анализа был применен метод «минимизации затрат», который является частным случаем анализа «затраты—эффективность» [9]. Расчет разницы в затратах производится по формуле:

$$CMD = DC_1 - DC_2,$$

где CMD — показатель разницы затрат;  $DC_1$  — прямые затраты на применение адалимумаба;  $DC_2$  —

Таблица 2. Эффективность ГИБП у пациентов с АС

Препарат, суточная доза	Исследования	Дизайн исследования	Уровень убедительности доказательств	Сроки оценки	Частота достижения критерия, %				
					ASAS 20	ASAS 40	ASAS 5/6	BASDAI 50	Частичная ремиссия
Адалиму- маб 40 мг	[10]*	РКИ	В	12 недель	58,2	45,2	—	—	22,1
	[12]	Неконтролируемое проспективное открытое КИ	С	12 недель	I—III стадия: 71,0 IV стадия: 61,0 V стадия: 63,0	I—III стадия: 54,0 IV стадия: 48,0 V стадия: 54,0	—	I—III стадия: 57,0 IV стадия: 58,0 V стадия: 66,0	I—III стадия: 30,0 IV стадия: 26,0 V стадия: 7,0
	[13]	Неконтролируемое проспективное открытое КИ	С	12 недель	—	54,0	—	57,0	—
	[6]*	РКИ	В	24 недели 2 года	65,2 64,5	46,1 50,6	56,6 58,9	42,9 58,7	24,2 33,5
Инфликсимаб 5 мг/кг	[7]*	РКИ	В	24 недели	61,2	47,0	8,0	—	22,4
	[15]*	РКИ	В	12 недель	—	—	—	53,0	—
	[16]	Проспективное несравнительное КИ (после завершения РКИ)	В	54 недели 102 недели	— —	— —	— —	54,5 49,0	— 25,0
Этанерцепт 25 мг	[8]*	РКИ	В	12 недель	59,0	—	—	—	—
				24 недели	57,0	—	—	—	—

\*Исследования, вошедшие в метаанализ [18].  
Примечание. BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, индекс активности заболевания.

прямые затраты на применение препарата сравнения (инфликсимаба или этанерцепта).

Были рассчитаны затраты на фармакотерапию АС адалимумабом (Хумира®), инфликсимабом (Ремикейд®) и этанерцептом (Энбрел®) в течение года. В основу расчетов были положены данные о режиме дозирования ГИБП из трех сравнимых по дизайну РКИ [6—8]:

- адалимумаб — по 40 мг 1 раз в 2 недели;
- инфликсимаб — 5 мг/кг первое введение, затем через 2 нед. и 6 нед. после первого введения по 5 мг/кг и далее — каждые 6 или 8 недель в той же дозе (всего 9 или 10 введений в год);
- этанерцепт — по 25 мг 2 раза в неделю (или 50 мг 1 раз в неделю).

Разовая доза и режим дозирования препаратов в течение моделируемого периода оставался постоянным. Для расчета разовой дозы средняя масса пациента была принята равной 70 кг.

Цены на лекарственные препараты рассчитывались на основе базы данных «Курсор» (ООО «Форсайт») о государственных закупках на 09.03.2011. Учитывалась средневзвешенная цена за период с 1 января 2011 г. до указанной даты. На заключительном этапе был выполнен односторонний анализ чувствительности модели к колебаниям цены упаковки адалимумаба, при этом цены на этанерцепт и инфликсимаб оста-

вались неизменными. Повторно рассчитывали затраты в модели для определения точки безубыточности Хумиры®, т. е. той стоимости упаковки, при которой препарат будет оставаться доминирующей, иными словами — наиболее предпочтительной альтернативой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Анализ эффективности и безопасности применения ГИБП у пациентов с АС

Эффективность и безопасность адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта по сравнению с плацебо была оценена на основе 14 публикаций, отобранных для экспертного анализа [5—8, 10—19], в том числе одного метаанализа, обобщившего результаты 5 исследований [6—8, 10, 15]. В проанализированных исследованиях было показано статистически значимое улучшение по критериям ASAS<sup>1</sup> у всех пациентов, принимавших адалимумаб, этанерцепт и инфликсимаб по сравнению с плацебо (табл. 2).

Прямых сравнительных исследований ГИБП при АС не проводилось, однако равная эффективность адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта у больных

<sup>1</sup> ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis) — Международная рабочая группа по оценке анкилозирующего спондилита.

с АС была показана в метаанализе результатов КИ 2007 г. [18] (уровень убедительности доказательств А). Результаты непрямого сравнения ГИБП представлены в табл. 3: статистически значимой разницы в эффективности этих препаратов не выявлено.

Уже после завершения и публикации метаанализа [18] вышло в свет еще несколько работ разного дизайна, в которых изучалась эффективность адалимумаба на большой когорте больных АС различной степени тяжести, чье состояние осложнялось увеитами, периферическими артритами и энтезитами [11—13, 19]. Больные с такими осложнениями не включались ранее в РКИ, обобщенные в метаанализе. Так, эффективность адалимумаба при АС изучалась в когортном исследовании RAPSODY, материалы которого были опубликованы в двух статьях [12, 13]. Это единственное на сегодняшний день масштабное когортное исследование применения ГИБП у больных АС. В когорту из 1 250 больных входили пациенты с IV—V стадией заболевания (27 %), а также больные с периферическим артритом (22 %) и энтезитом (55 %). В работе M. Rudwaleit с соавт. [12] было показано, что через 12 недель наблюдения улучшение по критерию ASAS 20 отмечено у 71 % пациентов с I—III стадией АС, у 61 % — с IV стадией АС и у 63 % — с V стадией АС. Улучшение по критерию ASAS 40 было достигнуто у 49 % пациентов с периферическим артритом и у 53 % больных с энтезитом [13].

Интересные данные были получены в ретроспективном исследовании S. Guignard с соавт. [19]. Оказалось, что антитела к ФНО- $\alpha$  (адалимумаб и инфликсимаб) существенно уменьшают частоту увеитов у больных со спондилоартропатией по сравнению с растворимым рецептором к ФНО- $\alpha$  (этанерцепт).

Следует отметить, что исходная тяжесть состояния больных АС в работах, вошедших в метаанализ [18],

**Таблица 3. Непрямое сравнение эффективности адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта по критериям ASAS (по данным систематического обзора [18])**

Сравниваемые препараты	Относительный риск	95 % ДИ
<b>ASAS 20 (12 недель)</b>		
Адалимумаб и этанерцепт	1,08	0,67—1,71
Адалимумаб и инфликсимаб	0,64	0,24—1,70
Этанерцепт и инфликсимаб	0,60	0,24—1,48
<b>ASAS 40 (12 недель)</b>		
Адалимумаб и этанерцепт	0,91	0,50—1,64
Адалимумаб и инфликсимаб	0,39	0,09—1,69
Этанерцепт и инфликсимаб	0,43	0,10—1,79
<b>ASAS 20 (24 недели)</b>		
Этанерцепт и инфликсимаб	0,80	0,44—1,42
<b>Примечание.</b> ДИ — доверительный интервал; ASAS 20 и ASAS 40 — 20 и 40 % улучшение по критериям ASAS.		

была различной. В частности, в него входило исследование ATLAS [10] — единственная работа, в протокол которой были включены пациенты с тотальным анкилозом (11 человек). Однако результаты этого фрагмента протокола по изучению больных с более тяжелой патологией были опубликованы годом позже в работе D. van der Heijde с соавт. (2008). Показано, что у 50 % больных с полным анкилозом наблюдалось достижение критерия ASAS 20 (уровень доказательности II) [11].

Исходя из этих данных можно предположить, что адалимумаб оказывает лечебный эффект в более тяжелых случаях АС, однако данная гипотеза может быть проверена только в исследовании с прямым сравнением препаратов на одинаковом контингенте больных.

Профиль безопасности ингибиторов ФНО- $\alpha$  был схожим. Так, в одном из исследований [10] было показано, что частота нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получавших адалимумаб, составила 75,0 %, а у пациентов, принимавших плацебо, — 59,8 %. В РКИ, проведенном D. van der Heijde с соавт. [11], НЯ при приеме адалимумаба не были тяжелыми и не требовали прекращения приема препарата. Еще в одном исследовании НЯ отмечались у 82,2 % пациентов, принимавших инфликсимаб, и у 72,0 %, принимавших плацебо [7]. Большинство выявленных НЯ были легкой и умеренной степени тяжести. Наиболее частыми из них были инфекции. В исследованиях этанерцепта [5, 17] отмечено, что из наблюдавшихся НЯ основными были реакции в месте введения препарата и инфекции верхних дыхательных путей. В целом авторы всех проведенных исследований отмечают хорошую переносимость каждого из препаратов.

Важным вопросом эффективности и безопасности терапии ГИБП является их иммуногенность. Образование антител к ингибиторам ФНО- $\alpha$  было зафиксировано при терапии ревматоидного артрита, болезни Крона и других заболеваний, что отмечается производителями в инструкциях к препарату. Однако сравнить иммуногенность препаратов при терапии АС не представляется возможным, так как исследований, в которых бы приводились надежные данные по образованию антител к адалимумабу, этанерцепту и инфликсимабу, нами найдено не было.

Таким образом, судя по имеющимся данным, адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт обладают сходными эффективностью и безопасностью при лечении АС, что позволяет сравнивать их в клинико-экономическом анализе с использованием метода «минимизации затрат».

### Результаты фармакоэкономического анализа

Анализ стандартных схем лечения с применением исследуемых ГИБП позволил определить количество

**Таблица 4. Расчет стоимости терапии АС ингибиторами ФНО- $\alpha$  в течение года**

Препарат	Форма выпуска	Цена упаковки*, руб.	Режим дозирования	Расход препарата за год	Стоимость годового курса*, руб.
Хумира (адалимуаб)	Одноразовые шприцы по 40 мг № 2	79 540,00	40 мг 1 раз в 2 недели	1 шприц на введение, 26 введений в год, 13 упаковок	1 034 020,00
Ремикейд (инфликсимаб)	Лиофилизат для приготовления р-ра для инфузий 100 мг, 1 флакон в упаковке	46 300,00	Инфузии на 0, 2-й, 6-й неделях, далее каждые 8 недель в дозе 5 мг/кг	28 флаконов	1 296 400,00
			Инфузии на 0, 2-й, 6-й неделях, далее каждые 6 недель в дозе 5 мг/кг	32 флакона	1 481 600,00
Энбрел (этанерцепт)	Лиофилизат для приготовления р-ра для п/к введения в шприце с р-лем, 25 мг № 4	41 000,00	По 25 мг 2 раза в неделю	96 шприцев в год, 26 упаковок	1 066 000,00
	Лиофилизат для приготовления р-ра для п/к введения в шприце с р-лем, 50 мг № 4	100 000,00	По 50 мг 1 раз в неделю	48 шприцев в год, 13 упаковок	1 300 000,00

\* Данные о цене препаратов получены на основе базы данных «Курсор» (ООО «Форсайт») о государственных закупках на 09.03.2011. Учитывается средневзвешенная цена за период с 01.01.2011 до указанной даты.

упаковок препарата, необходимых для проведения терапии одного больного АС в течение года, и рассчитать затраты на лекарственное лечение (табл. 4).

Расход препаратов в год и, соответственно, затраты на их применение определяются ценой упаковки и режимом дозирования. Поскольку инфликсимаб после введений на 0, 2-й и 6-й неделях может назначаться или каждые 6, или каждые 8 недель, то затраты были рассчитаны для двух вариантов дозирования. Аналогично, этанерцепт (Энбрел®) представлен формами выпуска по 25 и 50 мг лиофилизата в шприце с растворителем, имеющими разную цену, и режим дозирования предполагает введение как 25 мг 2 раза в неделю, так и 50 мг 1 раз в неделю. Поэтому затраты на годовой курс терапии рассчитаны отдельно для двух вариантов кратности введения и используемых упаковок.

Как видно из табл. 4, затраты на одного пролеченного больного АС в год при использовании адалимуаба в среднем меньше, чем при применении других ГИБП. Разница с инфликсимабом составляет 262 380 руб. (если вводить инфликсимаб каждые 8 недель после введений на 0, 2-й и 6-й неделях) и 447 580 руб. (если инфузии проводить каждые 6 недель). По сравнению с этанерцептом в шприцах, содержащих 25 и 50 мг (режимы дозирования по 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю), расходы на адалимуаб ниже на 31 980,00 руб. и 265 980,00 руб., соответственно.

Анализ чувствительности полученных результатов расчетов к вариабельности затрат на адалимуаб показал, что выявленная закономерность сохраняется при колебании цены упаковки адалимуаба в следующих пределах:

- $\pm 55\%$  от исходного значения (до цены упаковки адалимуаба в 123 466 руб.) в сравнении с инфликсимабом при режиме дозирования 5 мг/кг на

0, 2-й, 6-й неделях, далее каждые 6 недель (расход препарата — 32 флакона в год);

- $\pm 35\%$  от исходного значения (до цены упаковки адалимуаба в 108 033 руб.) в сравнении с инфликсимабом при режиме дозирования 5 мг/кг на 0, 2-й, 6-й неделях, далее каждые 8 недель (28 флаконов в год);
- $\pm 25\%$  (до 82 000 руб. за упаковку адалимуаба) в сравнении с этанерцептом в шприцах, содержащих 50 мг активного вещества, и режиме дозирования 50 мг 1 раз в неделю;
- $\pm 3\%$  (до 100 000 руб. за упаковку адалимуаба) в сравнении с этанерцептом в шприцах, содержащих 25 мг активного вещества, и режиме дозирования 25 мг 2 раза в неделю.

Принимая во внимание тот факт, что адалимуаб снижал частоту увеитов у пациентов с АС и был эффективен у больных с тяжелой степенью этого заболевания (в том числе с полным анкилозом), можно предположить, что он будет иметь дополнительное преимущество по сравнению с инфликсимабом и этанерцептом. Эта гипотеза может быть проверена в последующих исследованиях.

## ВЫВОДЫ

1. Адалимуаб, инфликсимаб и этанерцепт не различаются по клинической эффективности и безопасности в лечении АС: 58,0; 61,0 и 59,0 % пациентов, получающих соответствующие ГИБП, достигают 20 %-ного улучшения по критериям ASAS на 12-й неделе наблюдения; в целом все препараты хорошо переносятся, основными нежелательными побочными реакциями являются инфекции.

2. Применение адалимуаба в среднем требует меньше расходов, чем применение инфликсимаба и

этанерцепта: экономия на одного пролеченного больного АС в год составляет 262 380—447 580 руб. по сравнению с инфликсимабом (при режиме дозирования 5 мг/кг каждые 8 или 6 недель, соответственно, после введений на 0, 2-й и 6-й неделях) и 31 980—265 980 руб. по сравнению с этанерцептом (в шприцах 25 и 50 мг для режимов дозирования 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю, соответственно).

3. Экономическое преимущество адалимумаба сохраняется при колебании цены его упаковки в пределах  $\pm 35$ — $55\%$  от исходного значения в сравнении с инфликсимабом и  $\pm 3$ — $25\%$  в сравнении с этанерцептом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Агабабова Э. Р. Анкилозирующий спондилоартрит. Российский медицинский журнал. 1999; 6: 38—42.
- Осипок Н. В., Горяев Ю. А. Распространенность, клиника и социальная значимость анкилозирующего спондилоартрита. Сибирский медицинский журнал. 2007; 74 (7): 17—22.
- Эрдес Ш., Гусева И. А., Беневоленская Л. И. Взаимосвязь анкилозирующего спондилоартрита и HLA-B27 в некоторых этнических группах России. Терапевтический архив. 2001; 1: 27—30.
- Бадочкин В. В. Медикаментозная терапия анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева). Русский медицинский журнал. 2004; 20: 1128—1132.
- Calin A., Dijkmans B. A., Emery P. et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2004; 63 (12): 1594—1600.
- Van der Heijde D., Schiff M. H., Sieper J. et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (6): 922—929.
- Van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum. 2005; 52 (2): 582—591.
- Davis J. C. Jr., van der Heijde D., Braun J. et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2003; 48 (11): 3230—3236.
- Клинико-экономический анализ / Под ред. П. А. Воробьева. М.: «Ньюдиамед», 2008 г.: 707 с.
- Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M. H. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006; 54 (7): 2136—2146.
- Van der Heijde D., Pangan A. L., Schiff M. H. et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. Ann Rheum Dis. 2009; 67 (9): 1218—1221.
- Rudwaleit M., Olivieri I., Kyriaki A. et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. Rheumatology (Oxford). 2009; 48 (5): 551—557.
- Sieper J., Griep E. N., Zamani O. et al. Adalimumab therapy reduces peripheral arthritis and enthesitis in patients with active ankylosing spondylitis in the RHAPSODY study. 9th annual European League Against Rheumatism. 2008, abs. SAT0267.
- Rudwaleit M., Van den Bosch F., Kron M. et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Res Ther. 2010; 12: R117.
- Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet. 2002; 359: 1187—1193.
- Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 229—234.
- Dijkmans B., Emery P., Hakala M. et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. J. Rheumatol. 2009; 36 (6): 1256—1264.
- McLeod C., Bagust A., Boland A. et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol. Assess. 2007; 11 (28): 1—158.
- Guignard S., Gossec L., Salliot C., Ruyssen-Witrand A., Luc M., Duclos M., Dougados M. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1631—1634.

### Приложение. Соответствие между уровнем убедительности доказательств и уровнем доказательности эффективности лекарственных препаратов

Вид исследования	Уровень доказательности	Уровень убедительности доказательств	
Систематический обзор РКИ, несколько больших РКИ с однозначными результатами и низкой вероятностью ошибок	I, II	A	Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению
Небольшие РКИ с неоднозначными результатами, низкой или средней вероятностью ошибок Квази-экспериментальное исследование с хорошо подобранными группами сравнения Когортные исследования или исследования «случай—контроль» с однозначными результатами и низкой вероятностью ошибок	II, III, IV, V	B	Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение
Описание случаев, серий случаев; мнение экспертов Исследования любого дизайна низкого методического качества	VI, VII	C	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств

## Сведения об авторах:

### **Крысанов Иван Сергеевич**

заведующий лабораторией клинико-экономического анализа НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, канд. фарм. наук

### **Пядушкина Елена Александровна**

научный сотрудник лаборатории клинико-экономического анализа НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия

### **Деркач Елена Владимировна**

старший научный сотрудник лаборатории клинико-экономического анализа НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, канд. мед. наук

### **Хайлов Павел Михайлович**

научный сотрудник лаборатории доказательной медицины НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, канд. биолог. наук

### **Кожухарь Евгения Игоревна**

студентка VI курса медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия

### **Адрес для переписки:**

119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 14

**Телефон:** +7 (499) 245-38-07

**E-mail:** niikeef@yandex.ru

---

## **RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**

### **Clinical and Economic Analysis**

# **Comparative Pharmacoeconomic Analysis of Genetically Engineered Biological Drugs for the Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis**

**I. S. Krysanov, E. A. Pyadushkina, E. V. Derkach, P. M. Hailov, E. I. Kozhuhar**

We analyzed clinical studies of the efficacy and safety of the genetically engineered biological drugs for the treatment of patients with ankylosing spondylitis (AS). We calculated costs associated with AS medication therapy with biological drugs (adalimumab, infliximab, and etanercept), performed pharmacoeconomic analysis using cost-minimization method and conducted sensitivity analysis to evaluate sensitivity of the results to adalimumab price. We demonstrated that adalimumab, infliximab and etanercept had similar efficacy and safety profiles, however AS therapy with adalimumab was on average less costly than therapy with infliximab or etanercept. Sensitivity analysis demonstrated the robustness of the economic benefit of adalimumab to changes in the package price within  $\pm 35$ – $55$  % from the initial price in comparison with infliximab (dependent on the therapy scheme),  $\pm 25$  % in comparison with etanercept in a dosage of 50 mg once a week,  $\pm 3$  % in comparison with etanercept in a dosage of 25 mg twice a week (when the other model's parameters remained unchanged).

**KEYWORDS:** ankylosing spondylitis, adalimumab, infliximab, etanercept, cost-minimization analysis.

## Клинико-экономическая оценка замены оригинального топирамата в противосудорожной терапии на его генерические аналоги

С. К. Зырянов<sup>1</sup>, А. С. Петрухин<sup>2</sup>, К. В. Воронкова<sup>3</sup>, О. А. Пылаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>Кафедра неврологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>4</sup>Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, г. Москва, Россия

Проведено клинико-экономическое исследование целесообразности смены терапии эпилепсии оригинальным топираматом на генерические аналоги (ГА). Проанализированы результаты клинического опыта смены терапии оригинальными антиэпилептическими препаратами на ГА. Рассчитаны дополнительные затраты, которые возникают на фоне срыва ремиссии, причиной которого явилась смена терапии оригинальным топираматом на ГА. Источником дополнительных затрат после смены терапии явились такие факторы, как развитие эпилептического статуса, увеличение частоты и длительности госпитализаций, вынужденный возврат к исходной терапии оригинальным топираматом с увеличением исходной дозы или переходом от монотерапии к политерапии. Дополнительные затраты, связанные со сменой терапии оригинальным топираматом на ГА, составили 8472,18 руб. в расчете на 1 пациента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эпилепсия, антиэпилептическая терапия, генерические аналоги, клинико-экономический анализ, дополнительные расходы.

В последние десятилетия эпилепсия вышла в ряд курабельных заболеваний, прежде всего, благодаря развитию фармакотерапии и созданию эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП) [1, 2]. Особенность лечения эпилепсии заключается в необходимости регулярного ежедневного приема АЭП на протяжении многих лет, а иногда и на протяжении всей жизни. В связи с этим очень важна доступность препарата в аптечной сети и приобретают особое значение стабильность терапевтического ответа и безопасность длительной терапии. Один из наиболее важных аспектов длительного лечения — взаимозаменяемость оригинальных препаратов и их воспроизведенных копий, так называемых генерических аналогов (ГА) АЭП.

Воспроизведенные копии оригинальных АЭП широко используют в большинстве стран мира, и в последние годы на фармацевтическом рынке появляется все больше ГА. Системы здравоохранения разных стран нацелены на экономию материальных средств, включая расходы на лекарства. Поэтому основная причина широкого распространения ГА — их более низкая стоимость по сравнению с оригинальными АЭП.

При переходе с оригинального АЭП на более дешевый ГА с целью снижения стоимости лечения эпилепсии (что возможно и допустимо во многих других сферах медицины) следует соблюдать особую осторожность [3—5]. Это связано с тем, что большинство АЭП имеют узкий терапевтический коридор (разница между средней терапевтической и токсической дозами), что, в свою очередь, диктует необходимость тщательного титрования дозы у каждого конкретного пациента. Кроме того, замены оригинальных препаратов на ГА могут повышать риск ухудшения эффективности (учащение или возобновление эпилептических приступов) или переносимости терапии (появление побочных эффектов), что приводит к снижению приверженности к лечению. Поэтому, по мнению специалистов в области эпилепсии, окончательное решение по выбору АЭП должно оставаться именно за врачом. Кроме того, не следует проводить замены различных торговых наименований АЭП у пациентов, находящихся в ремиссии [6]. При любых заменах АЭП (с оригинального препарата на ГА, с ГА на оригинальный препарат и с ГА на ГА) рекомендуется контролировать концентрации АЭП в крови [7].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ЗАМЕНЕ ОРИГИНАЛЬНОГО АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА (АЭП) НА ГЕНЕРИЧЕСКИЙ АНАЛОГ (ГА)

### Основные отличия оригинальных и воспроизведенных (генерических) антиэпилептических препаратов

Оригинальным лекарственным препаратом (ЛП) считается тот препарат, молекула которого впервые появилась в лечебной практике. Принципиальное отличие состоит в том, что оригинальный препарат регистрируется с предоставлением всех данных клинической эффективности и безопасности, полученных на всех стадиях исследования молекулы. ГА в России регистрируется по результатам исследования биоэквивалентности в сравнении с оригинальным препаратом. Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) — степень подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства по отношению к референтному препарату (обычно — дженерика к оригинальному патентованному средству); определяется экспериментально, *in vivo* [8]. К основным критериям биоэквивалентности относятся:

- степень и скорость всасывания лекарства;
- время достижения максимальной концентрации в крови и ее значение;
- характер распределения препарата в тканях и жидкостях организма;
- тип и скорость выведения препарата.

Необходимо отметить, что в клинической практике основным требованием взаимозаменяемости ЛП является их терапевтическая эквивалентность, которая означает, что оригинальный препарат и его воспроизведенная копия обладают одинаковым профилем эффективности и безопасности. Очевидно, что подобного рода данные могут быть получены только в реальной лечебной практике или в ходе проведения мультицентровых клинических исследований. Однако в большинстве случаев ГА поступают в клиническую практику без предварительно проведенных соответствующих клинических испытаний.

Постановлениями Управления по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration — FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency) определены стандарты, касающиеся лицензирования всех генерических препаратов. ГА можно считать эквивалентным оригинальному АЭП, если 90 % доверительных интервалов (ДИ) средних значений нескольких основных фармакокинетических параметров генерического препарата (наиболее важный из них — площадь под фармакокинетической кривой) не выходят за пределы 80—125 %

от аналогичных показателей оригинального препарата. Важно отметить, что исследования биоэквивалентности проводят с участием небольшого количества здоровых добровольцев (от 24 до 36 человек), которые не получают других ЛП. А пациенты с эпилепсией часто получают политерапию АЭП и также принимают препараты других групп. Для многих АЭП (в том числе для карбамазепина и вальпроата) известны многочисленные лекарственные взаимодействия и изменения фармакокинетики в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний, которые, безусловно, могут усилить существующие различия биодоступности. Особые группы риска — дети, пожилые пациенты, пациенты с тяжелыми соматическими нарушениями (в том числе принимающие другие ЛП), женщины детородного возраста. Пациенты, относящиеся к этим категориям, имеют особенности фармакодинамики и фармакокинетики АЭП и особенно уязвимы к проявлению негативных последствий замены препаратов. Кроме того, пациенты получают АЭП длительно, а биоэквивалентность исследуется, главным образом, при однократном приеме АЭП. В связи с этим заявленная биоэквивалентность ГА оригинальному препарату — достаточно относительна.

Роль терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при синонимической замене АЭП не всегда значима — определения концентрации АЭП до и после замены препарата по экономическим или другим причинам не производится, а для многих «новых» АЭП оптимальный диапазон концентраций в крови не определен. Особенно опасны колебания концентрации для препаратов с «узким терапевтическим коридором» (небольшая разница между терапевтической и токсической дозами препарата). Изменение концентрации (которое может быть вызвано изменением абсорбции или другими отличиями фармакокинетических показателей ГА) приводит к ухудшению эффективности или переносимости лечения, и пациенты с эпилепсией крайне чувствительны к изменению концентрации АЭП в крови как в сторону повышения, так и в сторону снижения. При замене одного генерического препарата другим необходимо учитывать, что теоретически они оба могут считаться биоэквивалентными по значениям основных фармакокинетических параметров, но эти значения могут соответствовать противоположным границам диапазона 80—125 %, что в свою очередь вызовет значительные колебания концентрации в плазме крови у пациентов, заменяющих один ГА другим.

В состав ГА могут входить дополнительные компоненты (отсутствующие в оригинальном препарате, например, красители), которые способны вызывать аллергические реакции. Необходимо учитывать и психологические аспекты замены препаратов — подобная манипуляция может вызывать у больных беспокойство и нарушение комплаентности [9].

## Обзор международного опыта замены оригинальных и генерических антиэпилептических препаратов

Согласно данным исследования Crawford P. с соавт. [9], из 1333 включенных пациентов с эпилепсией 29 % отметили ухудшение состояния при замене препарата, при этом неблагоприятные явления в виде срыва ремиссии, увеличения частоты приступов, появления побочных эффектов:

- в 68 % случаев возникали при переводе с оригинального препарата на ГА,
- в 12 % случаев — при переводе с ГА на оригинальный препарат,
- в 20 % случаев — при переводе с одного ГА на другой ГА.

По результатам исследования Berg M. J. с соавт. [3], 293 из 451 (65 %) врачей сообщили об ухудшении состояния пациентов (срыв ремиссии, учащение приступов, увеличение числа визитов к врачу) при замене оригинального карбамазепина на ГА. В 92 % случаев пациенту вновь был назначен оригинальный препарат, при этом у 9 % потребовалось увеличить суточную дозу для достижения прежнего контроля над приступами и, несмотря на это, у некоторых пациентов приступы сохранялись. Концентрация АЭП в крови при переводе с оригинального препарата на ГА снижалась в среднем на 20—40 %; 88 % пациентов, имевших водительские права, утратили способность к вождению после рецидива; отмечены также случаи потери работы или пропуска рабочих дней, проблемы в семье. Близкие результаты получены в европейском исследовании Kramer G. с соавт. [10, 11]: генерическая замена АЭП вызывала учащение приступов, дополнительные визиты к врачу, дополнительные госпитализации и обращение за неотложной помощью, затруднения во взаимоотношениях врача и пациента, травмы и другие осложнения (потеря водительских прав, работы, увеличение срока госпитализации). В результате более половины врачей изменили свои представления об идентичности оригинальных препаратов и ГА. В аналогичном по дизайну исследовании Wilner A. N. [12] 67,8 % неврологов отметили рецидив приступов у своих пациентов и 56 % — повышение частоты побочных эффектов при переходе с оригинального препарата на ГА.

В работе Haskins L. S. с соавт. [13] обобщены результаты исследований, проведенных в разных странах:

1. При замене оригинального препарата на ГА чувство дискомфорта возникло у 58% больных.
2. Увеличение числа приступов отмечалось у 52 % пациентов, при этом в половине случаев, по мнению пациентов, ухудшение течения эпилепсии оказало серьезное («разрушительное») влияние на их жизнь.
3. 23 % пациентов и 27 % всех врачей связывали ухудшение течения эпилепсии именно с заменой АЭП.

По данным исследования с участием 948 пациентов, получавших топирамат, применение его ГА приводило к достоверному повышению частоты обращений к врачу и увеличению длительности пребывания в стационаре, особенно при применении нескольких генерических форм топирамата [14]. Риск травмы головы или перелома костей черепа был почти в 3 раза выше после переключения с одного ГА на другой по сравнению с применением оригинального препарата. Общая годовая стоимость медицинского обслуживания в расчете на одного пациента была выше в период приема ГА, по сравнению с приемом оригинальных препаратов ( $p = 0,0420$ ). По результатам исследования Paradis P. E. с соавт. [15] с участием 1164 пациентов, получавших топирамат, период применения ГА ассоциировался со статистически значимым увеличением количества назначений ЛП как других АЭП, так и препаратов других групп ( $p < 0,001$ ), увеличением числа и продолжительности госпитализаций ( $p < 0,001$ ). В итоге общие расходы на лечение после назначения генерического топирамата значительно возрастают (до 24,4 % в год).

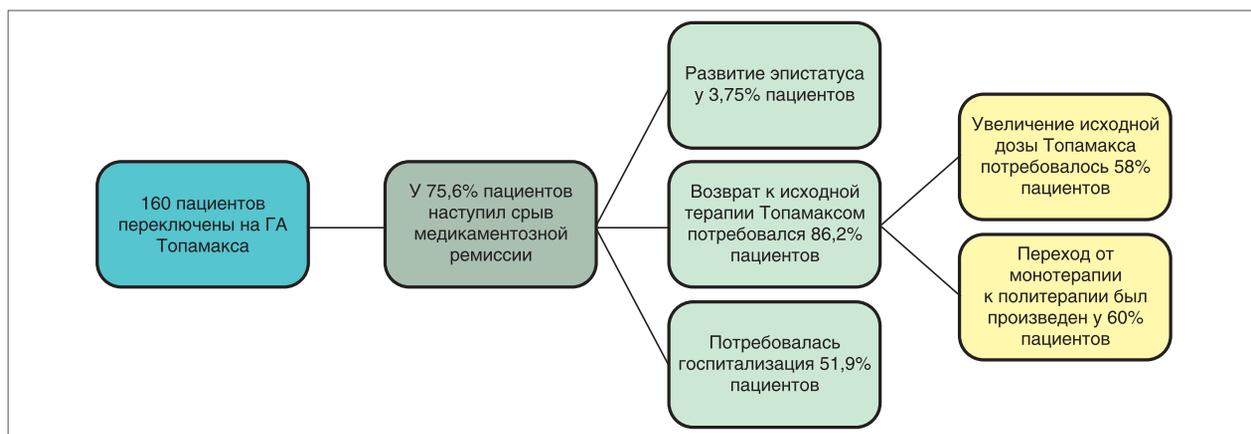
Результаты еще двух исследований [16, 17] показывают, что после перехода на ГА пациенты, получающие антиконвульсанты, значительно чаще возвращаются к исходному брендовому препарату (более 20 % случаев) по сравнению с пациентами, получавшими препараты других групп (1,5—2,9 %) [16]. Это связано с тем, что для пациентов с эпилепсией замена препарата на ГА сопряжена с наиболее неблагоприятными последствиями. Переход на ГА также приводил к достоверному увеличению дозы АЭП, частоты назначения других АЭП и препаратов других классов, частоты обращения пациента за медицинской помощью, длительности пребывания в стационаре.

Согласно данным упоминавшихся выше исследований [13, 17], установлено, что при переводе пациентов с эпилепсией с оригинальных АЭП на ГА:

- необходимость назначения других АЭП увеличивается на 16 %;
- пациенты госпитализируются на 65 % чаще;
- длительность госпитализации возрастает на 42 %.

Обобщая все вышесказанное, можно обозначить следующие основные проблемы, связанные с заменой оригинального препарата на ГА и, в конечном итоге, приводящие к увеличению расходов на медицинское обслуживание больных эпилепсией [18, 19]:

1. Возобновление приступов у пациентов, находящихся в ремиссии, или учащение, повышение тяжести приступов у больных с активной эпилепсией приводит к ухудшению контроля над приступами.
2. Появление побочных эффектов влечет за собой ухудшение переносимости терапии, а также вынужденное назначение дополнительных ЛП и/или смену суточных дозировок.



Количественный анализ последствий смены терапии оригинальным топираматом на ГА [20]

3. Вынужденное изменение режимов антиэпилептической терапии: наращивание суточных дозировок АЭП; переход на политерапию или замена дополнительного препарата приводит к ухудшению эффективности лечения, что, в свою очередь, снижает приверженность пациентов к лечению.

4. Неэффективность АЭП значительно повышает риски травматизации и летального исхода.

5. В результате ухудшения эффективности и/или переносимости лечения увеличивается количество визитов к врачу (обращение пациента за медицинской помощью в амбулаторном звене); возрастает частота госпитализаций, длительность пребывания в стационаре; увеличиваются расходы на проведение дополнительных методов исследования (лабораторные анализы и др.).

6. Срыв ремиссии может вызвать серьезные социально-экономические последствия для каждого конкретного пациента, такие как: утрата работы, водительских прав, психологические проблемы в семье и с близкими людьми.

Все эти факторы, взятые отдельно и в совокупности, приводят к значительным экономическим потерям. Дополнительные расходы могут превосходить первоначальную экономическую выгоду замены оригинального препарата на ГА.

### Обзор российского опыта замены оригинальных антиэпилептических препаратов на ГА

Согласно результатам российского исследования, наиболее часто встречаемой (60,4 %) причиной срыва медикаментозной ремиссии у пациентов с эпилепсией явилось переключение с оригинального АЭП на ГА [20]. В результате такой замены потеря ремиссии наступила у 75,6 % пациентов, эпилептический статус развился у 3,75 %, неотложная помощь или госпитализация потребовались 51,9 %.

Для устранения последствий переключения с оригинального топирамата — Топиракса — на его ГА был

предпринят возврат к терапии оригинальным препаратом у 86,2 % больных, при этом произошло увеличение исходных доз препарата в среднем в 1,4 раза у 58 % больных и увеличение количества АЭП (добавление Депакина или Конвулекса, Финлепсина, Кеппры) для постоянного приема у 60 %. При этом исходный уровень контроля над приступами был достигнут только у 32,9 % больных.

Таким образом, по мнению авторов исследования, переключение на ГА оказалось не только бессмысленным и потенциально опасным, но и в конечном итоге привело к удорожанию медикаментозной терапии для большинства пациентов.

Результаты последствий смены АЭП у пациентов, больных эпилепсией (находящихся в медикаментозной ремиссии или имевших удовлетворительный контроль над приступами) [20], схематично представлены на рисунке.

### ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАМЕНЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ТОПИРАМАТ ГЕНЕРИЧЕСКИМИ АНАЛОГАМИ

Целью настоящего исследования явилось определение фармакоэкономической целесообразности смены терапии эпилепсии оригинальным топираматом на ГА на основании имеющихся данных российского опыта.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор материала осуществлялся в доступных электронных медицинских базах данных: PubMed [21], регистрах контролируемых испытаний и систематических обзорах Кокрановской библиотеки [22].

В настоящей работе были проанализированы исследования и результаты клинического опыта антиэпилептической терапии оригинальными препаратами и ГА. Был проведен расчет прямых затрат на лечение пациентов с эпилепсией при замене терапии

оригинальным топираматом на его ГА. В качестве референтного препарата — генерического аналога топирамата был выбран препарат с наиболее низкой ценой — Торреал (100 мг, № 28).

Данные о цене оригинального топирамата, ГА топирамата и других АЭП были взяты с портала по ведению Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 12.08.11 [23]. Стоимость вызовов скорой помощи и госпитализации оценивалась согласно тарифам программы государственных гарантий на 2011 г. [24].

В работе было принято допущение, что при развитии эпилептического статуса в 100% случаев к пациенту приезжает скорая помощь и в обязательном порядке больной госпитализируется, поскольку развитие эпилептического статуса является ургентным состоянием, угрожающим жизни больного. Согласно данным врачебной практики (ЦКБ РАН, ГКБ № 63), длительность госпитализации больного с эпилепсией составляет в среднем 21 день. В этой связи в работе было принято допущение, что при развитии эпилептического статуса, а также при необходимости госпитализации больного из-за смены терапии, больной проводит в стационаре 21 день.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения средняя дневная доза Топамакса составляет 300 мг [25]. Поэтому при расчете мы сделали допущение, что больные в среднем до смены терапии оригинальным препаратом на ГА получали Топамакс в дозе 300 мг в сутки.

Для адекватной оценки дополнительных затрат, связанных с переходом от монотерапии к политерапии после вынужденного возврата к лечению оригинальным топираматом, был проведен опрос мнения ведущих эпилептологов о частоте назначения топирамата при политерапии эпилепсии. Согласно результатам этого опроса Топамакс назначается в следующих комбинациях:

1. 65 % случаев: топирамат + вальпроевая кислота (Депакин, 1750 мг);

**Таблица 1.** Данные по стоимости различных АЭП

Наименование препарата	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость средней суточной дозы, руб.	Стоимость годовой терапии, руб.
Топамакс (капсулы 50 мг, № 60)	2 182,85	218,30	79 679,50
Торреал (таблетки 100 мг, № 28)	533,88	57,20	20 878,00
Левитирацетам (Кеппра 500 мг, № 60)	2 774,55	231,20	84 388,00
Вальпроевая к-та (Депакин 500 мг, № 30)	551,16	64,30	23 469,50
Карбамазепин (Финлепсин 400 мг, № 50)	221,05	8,84	3 226,60

**Таблица 2.** Частота, длительность и стоимость госпитализации больных с эпилепсией

Исследуемый показатель	Величина	Источник
Стоимость одного койко-дня в стационаре, руб.	1380,60	[24]
Средняя продолжительность госпитализации больных с эпилепсией, дни	15	[13,17]
Максимальная продолжительность госпитализации при переводе на ГА, дни	21	данные экспертной оценки
Число больных с необходимостью госпитализации при переключении с Топамакса на ГА	63	[20]
Число больных с необходимостью госпитализации при терапии Топамаксом	38	[13,17]

2. 20 % случаев: топирамат + карбамазепин (Финлепсин, 800 мг);

3. 10 % случаев: топирамат + левитирацетам (Кеппра, 2500 мг).

В табл. 1 приведены все данные по стоимости различных АЭП.

В табл. 2 приведены данные по длительности и стоимости госпитализации больных с эпилепсией при использовании различных схем терапии.

Данные из таблиц 1, 2 будут использоваться при проведении фармакоэкономических расчетов.

Фармакоэкономические расчеты произведены с использованием метода анализа влияния на бюджет, который подразумевает оценку всех видов затрат, связанных с внедрением в реальную практику новой лечебной технологии или ЛП с учетом эффективности. Итоговый результат при данном виде фармакоэкономического анализа выражается в виде денежной суммы, которую можно либо сэкономить, либо, наоборот, дополнительно потратить на использование оцениваемой медицинской технологии по сравнению с применяемой медицинской технологией или по сравнению с отсутствием какого-либо медицинского вмешательства [26].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием эпилептического статуса

Данный вид затрат рассчитывался по формуле:

$$(A \times B + A \times C \times D) / 160,$$

где: А — число пациентов с эпилептическим статусом; В — стоимость вызова скорой помощи; С — средняя продолжительность госпитализации больного с эпилепсией; D — стоимость 1 койко-дня в стационаре.

Таким образом, дополнительные затраты, связанные с развитием эпилептического статуса, составляют 870,42 руб. в расчете на 1 больного.

### Затраты, связанные с увеличением частоты и длительности госпитализаций после перевода пациента с оригинального топирамата на его ГА

Данный вид затрат рассчитывался по формуле:

$$(A \times B \times C - D \times E \times C) / 160,$$

где: А — число больных с необходимостью госпитализации при переключении с Топамакса на ГА; В — продолжительность госпитализации при переводе на ГА; С — стоимость 1 койко-дня в стационаре; D — число больных с необходимостью госпитализации при терапии Топамаксом; E — средняя продолжительность госпитализации больных с эпилепсией.

Таким образом, дополнительные затраты, связанные с увеличением частоты и продолжительности госпитализации больных с эпилепсией при смене терапии с оригинального топирамата на ГА, в расчете на одного больного составили 6520,49 руб.

### Затраты, связанные с возвратом к исходной терапии после срыва ремиссии

Данный вид затрат рассчитывался по формуле:

$$(A \times B \times 365 + C \times B \times 365 \times 1,4 + D \times E \times 365 + F \times G + H \times I + J \times K) / 160,$$

где: А — число больных, которым потребовался возврат терапии Топамаксом после срыва ремиссии; В — стоимость средней суточной дозы Топамакса; С — число больных, которым потребовался возврат терапии Топамаксом с увеличением дозы в 1,4 раза после срыва ремиссии; D — число больных в ремиссии без возврата терапии Топамаксом; E — стоимость средней суточной дозы ГА; F — число больных, которым при переходе к политерапии была добавлена вальпроевая кислота; G — годовая стоимость терапии вальпроевой кислотой; H — число больных, которым при переходе к политерапии был добавлен карбамазепин; I — годовая стоимость терапии карбамазепином; J — число больных, которым при переходе к политерапии был добавлен левитирацетам; K — годовая стоимость терапии левитирацетамом.

Таким образом, затраты, связанные с возвратом к исходной терапии, составляют 1081,27 руб. в расчете на одного пациента.

### Общие затраты, которые сопровождают замену терапии Топамаксом на его генерические аналоги

В табл. 3 приведены общие затраты, связанные с последствиями замены терапии Топамаксом на ГА.

Результаты проведенных расчетов показали, что помимо развития клинических осложнений смена терапии оригинальным топираматом на ГА влечет за

**Таблица 3.** Суммарные затраты при смене терапии топамаксом на ГА, руб.

Виды затрат	Сумма, руб.
Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием эпилептического статуса	870,42
Затраты, связанные с увеличением частоты и длительности госпитализаций после перевода пациента с Топамакса на его ГА	6520,49
Затраты, связанные с возвратом к исходной терапии Топамаксом после срыва ремиссии	1081,27
Итого на одного пациента	8472,18

собой дополнительные затраты в размере 8472,18 рублей на одного пациента.

Таким образом, переключение с Топамакса на ГА фармакоэкономически не целесообразно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стабильный контроль над приступами — залог успешного лечения эпилепсии. Согласно многолетнему клиническому опыту терапии эпилепсии очень важно при достижении длительной ремиссии избегать провоцирования приступов. Появление хотя бы одного приступа влечет за собой значимые последствия для каждого пациента и для системы здравоохранения в целом: повышенный риск травматизма, развитие ургентных, угрожающих жизни состояний, неотложные госпитализации, дополнительные назначения ЛП.

Согласно данным российского клинического опыта замена оригинального АЭП на ГА является наиболее частой причиной срыва ремиссии. При этом приходится предпринимать комплекс мероприятий для устранения последствий срыва ремиссии, таких как неотложная госпитализация, возврат к исходной терапии, переход от монотерапии к политерапии и т. д. Предпринимаемые мероприятия сопровождаются дополнительным расходом ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Необходимо отметить, что далеко не всегда даже после всех затраченных усилий удается достичь у пациента исходного контроля над приступами. При этом потенциально опасная для больного эпилепсией и зачастую клинически неэффективная смена оригинального АЭП на ГА вместо ожидаемой экономии материальных ресурсов влечет за собой увеличение затрат в системе здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Белоусов Ю. Б., Гехт А. Б. и соавт. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб.: Речь. 2000; 201 с.
2. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2010; 720 с.
3. Berg M. J., Gross R. A., Tomaszewski K. J., Zingaro W. M., Haskins L. S. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*. 2008; V. 71 (7): 525—530.
4. Gidal B. E. Bioequivalence of antiepileptic drugs: how close is close enough? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2009; V. 9: 333—337.

5. Liow K., Barkley G. L., Pollard J. R., Harden C. L., Bazil C. W.; American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology*. 2007; V. 68 (16): 1249—1250.
6. Perucca E., Albani F., Capovilla G., Bernardina B. D., Michelucci R., Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006; V. 47 (Suppl. 5): 16—20.
7. Bazil C. W. Epilepsy: Generic substitution: are antiepileptic drugs different? *Nature Reviews Neurology*. 2009; V. 5: 587—588.
8. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. М., МЗ РФ, 2001; 24 с.
9. Crawford P., Hall W. W., Chappell B., Collings J., Steward A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure*. 1996; V. 5: 1—5.
10. Kramer G., Biraben A., Carreno M., Guekht A., Haan G., Jedrzejczak, Josephs D., Rijckevorsel K., Zaccara G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior*. 2007; V. 11: 46—52.
11. Kramer G., Steinhoff B. J., Feucht M., Pfafflin M., May T. W. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia*. 2007; V. 48 (3): 609—611.
12. Wilner A. N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav.* 2004; V. 5 (6): 995—998.
13. Haskins L. S., Tomaszewski K. J., Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005; V. 7. P. 98—105.
14. Duh M. S., Paradis P. E., Latremouille-Viau D., Greenberg P. E., Lee S. P., Durkin M. B., Wan G. J., Rupnow M. F., LeLorier J. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology*. 2009; V. 72 (24): 2122—2129.
15. Paradis P. E., Latremouille-Viau D., Moore Y., Mishagina N., Lefeuvre P., Gaudig M., Duh M. S. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries. *Curr Med. Res. Opin.* 2009; V. 25 (7): 1793—1805.
16. Andermann F., Sheng Duh M., Gosselin A., Paradis P. E. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*. 2007; V. 48 (3): 464—469.
17. LeLorier J., Duh M. S., Paradis P. E., Lefeuvre P., Weiner J., Manjunath R., Sheehy O. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*. 2008; V. 70 (22 Pt. 2): 2179—2186.
18. González de Dios J., Ochoa-Sangrador C., Sempere A. P. [Generic drugs in the treatment of epilepsy]. *Rev Neurol*. 2005; V. 41 (11): 676—683.
19. Sander J. W., Ryvlin P., Stefan H., Booth D. R., Bauer J. Generic substitution of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010; V. 10 (12): 1887—1898.
20. Рудакова И. Г., Котов А. С., Белова Ю. А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011; 3: 38—43.
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
22. <http://www.thecochranelibrary.com>.
23. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/regulation/1>.
24. Постановление Правительства Российской Федерации от 4.10.10 № 782. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 год.
25. [http://www.whoce.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N03AX11](http://www.whoce.no/atc_ddd_index/?code=N03AX11).
26. <http://www.rspor.ru/mods/congress/15ispor/03.ppt> Куликов А. Ю. Опыт использования анализа влияния на бюджет в условиях российского здравоохранения.

### Сведения об авторах:

#### Зырянов Сергей Кенсаринвич

кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

#### Петрухин Андрей Сергеевич

главный внештатный детский невролог Минздравсоцразвития РФ, консультант Медицинского центра Управления делами Президента РФ, г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

#### Воронкова Кира Владимировна

кафедра неврологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, член Европейской академии эпилепсии, вице-президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов, ЦКБ РАН г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

#### Пылаева Ольга Анатольевна

врач-невролог Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, г. Москва

#### Адрес для переписки:

105066, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 26, ГКБ № 6

Телефон: +7 (499) 261-25-90

E-mail: sergei\_kensarin@hotmail.com

## RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

### Clinical and Economic Analysis

# Clinical and Economic Evaluation of Generic Substitution of Topiramate in the Anti-Epileptic Therapy

S. K. Zyryanov, A. S. Petrukhin, K. V. Voronkova, O. A. Pylaeva

We performed clinical and economic analysis to assess the expediency of generic substitution of topiramate in the epilepsy treatment. We evaluated the results of the clinical experience of the substitution and calculated additional costs due to remission failure cases caused by replacement of topiramate with generics. The sources of additional costs upon generic substitution of topiramate were development of status epilepticus, an increase in frequency and duration of hospitalization, enforced return to the initial treatment with topiramate with increase in dosage or change from monotherapy to polytherapy. Additional costs associated with generic substitution of topiramate amounted to 8472,18 rubles per patient.

**KEYWORDS:** epilepsy, antiepileptic therapy, generic drugs, pharmacoeconomic analysis, additional costs.

## Токсикологическая и биологическая безопасность медицинских изделий

С. Я. Ланина, В. Ю. Суслова, Н. Е. Беняев

Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий, г. Москва, Россия

Для обеспечения безопасности применения материалов и изделий медицинского назначения обоснована необходимость санитарно-химических и биологических исследований на всех этапах их разработки и промышленного выпуска. Показана возможность использования современных методов физико-химического анализа для установления причины токсического действия медицинских изделий и корректировки технологий их изготовления.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** миграция, идентификация, мономеры, допустимое значение, хроматографические методы анализа.

Широкое использование в клинической медицине, фармации и медицинской технике современных синтетических и природных материалов, металлов, сплавов, стекла, керамики и т. п. ставит перед профилактической токсикологией весьма важные научно-практические задачи — оценить биологическое действие материалов и изделий медицинского назначения и обеспечить безопасность их применения [1, 2].

В настоящее время накоплена обширная информация о вредном воздействии различных материалов и изделий на живой организм. Эти материалы могут оказывать не только местнораздражающее, сенсибилизирующее и общетоксическое действие, но и вызывать отдаленные последствия, такие как гонадотропный, эмбриотоксический, мутагенный и канцерогенный эффекты, что может быть обусловлено целым рядом факторов: токсичностью синтетических и природных материалов, металлов и сплавов, примесями в сырье, технологией изготовления материалов и изделий из них, используемыми технологическими добавками, красителями, катализаторами, способами и режимами очистки, дезинфекции, стерилизации, процессом хранения и т. д. Токсическими свойствами могут обладать и сами макромолекулы синтетических и природных материалов [3, 4].

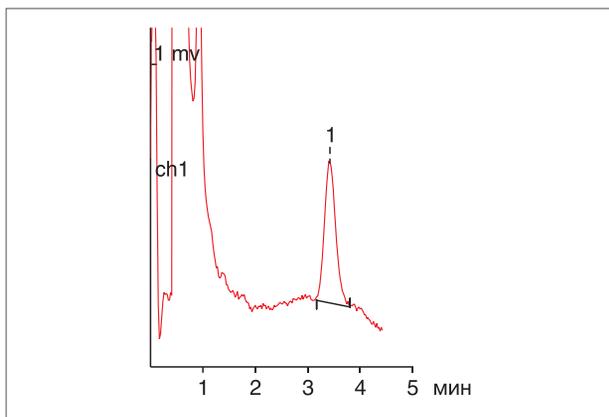
В связи с этим одной из главных составляющих оценки биологического действия медицинских изделий (МИ) и материалов является оценка химической и биологической безопасности их применения. Такая оценка дается по результатам двух обязательных этапов исследований и испытаний: санитарно-химического и токсикологического. В задачу санитарно-химических исследований входят идентификация, определение концентрации потенциально опасных химических соединений и сопоставление их с безопасными уровнями. В процессе токсикологических

исследований изучается воздействие материалов и МИ на организм.

В результате многолетних комплексных исследований, начатых во ВНИИИМТе (Всесоюзный научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники), а затем продолженных в ННЦ, разработана и научно обоснована система санитарно-химического и токсикологического контроля материалов и изделий медицинского назначения, начиная с этапа подбора материалов и заканчивая контролем готовой продукции на предприятиях. Очевидны три необходимых уровня контроля безопасности МИ и материалов соответственно трем этапам их создания [1—3].

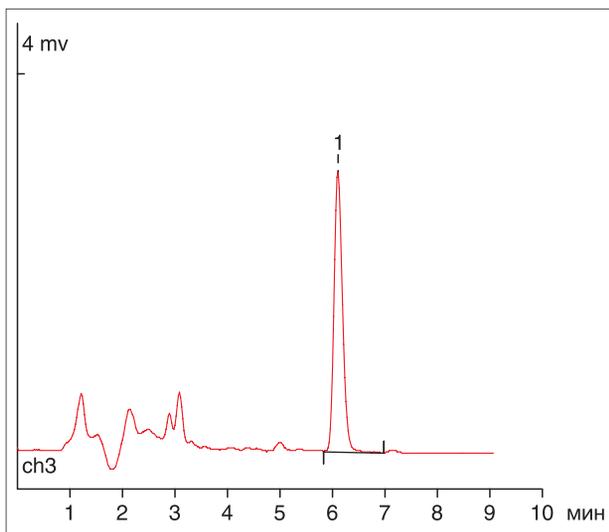
**Первый этап** — подбор материалов для изделий медицинского назначения осуществляется на базе данных справочной и научной литературы, нормативно-технической документации, различных перечней рекомендуемых полимерных материалов, сплавов и др. На этом этапе при необходимости проводится всестороннее токсикологическое исследование материалов с изучением свойств отдельных ингредиентов, технологических и функциональных добавок и т. д. Совместная работа инженеров, химиков и токсикологов способствует отбору оптимальных, с точки зрения экономики и профилактической медицины, материалов и позволяет осуществлять корректировку поиска с учетом требований безопасности уже на этапе разработки МИ.

**Второй этап** — токсикологические испытания готовых изделий в процессе создания опытных и макетных образцов, которые проводятся по унифицированным программам для изделий сходного назначения. Этот этап испытаний включает проведение токсикологических исследований лабораторных и полупромышленных образцов изделий, что обеспечива-



**Рис. 1.** Хроматограмма вытяжки из магнетитовых микросфер для очистки клеток крови и клеток костного мозга на сепараторе «МСК-1»

Колонка 1,2 м × 3 мм с 5 % Карбовакс 20М на Карболаке В. Температура, °С: термостата колонки — 130, испарителя и детектора — 250. Газ-носитель — гелий, 45 мл/мин. Объем вводимой пробы 5 мл (АРП). Пик 1 — эпихлоргидрин (время удерживания 3,6 мин).



**Рис. 2.** Хроматограмма вытяжки из магнетитовых микросфер для очистки клеток крови и клеток костного мозга на сепараторе «МСК-1»

Колонка Hypersil ODS длиной 150 мм и внутренним диаметром 4,6 мм. Подвижная фаза — 57,5 %-ный водный ацетонитрил, 1 мл/мин. УФ-детектор при 246 нм. Объем вводимой пробы — 100 мкл. Пик 1 — стирол (время удерживания 6,23 мин).

ет выбор наиболее оптимального из них и позволяет учитывать разнообразные факторы технологических процессов переработки материала в изделие (способы переработки, дезинфекции, предстерилизационной очистки, стерилизации, температурные режимы и т. д.). В результате токсикологические испытания макетных образцов могут проводиться по сокращенным программам, что позволяет ускорить внедрение медицинских изделий в практику.

**Третий этап** — контрольные испытания серийно выпускаемой продукции. Внедрение еще одного дополняющего и завершающего этапа токсикологического контроля на пути МИ в клинику вызвано тем,

что биологическое действие изделия определяется как свойствами сырья, так и технологией его изготовления. В настоящее время отсутствует специальное сырье для изготовления МИ, что предопределяет возможные различия в биологическом действии изделий на основе одного и того же материала, все варианты которого невозможно предусмотреть на стадии испытаний макетных образцов. На первых двух этапах также не представляется возможным учесть все особенности работы производственной линии, особенно в начально-пусковой период. Контрольные испытания серийно выпускаемой продукции могут осуществляться как токсикологическими лабораториями, аккредитованными Ростехрегулированием на право проведения испытаний, так и заводскими лабораториями по специально разработанным и утвержденным методикам.

Результаты санитарно-химических исследований часто используются для корректировки технологии изготовления материалов и изделий из них. Это можно продемонстрировать на примере новых препаратов для онкологии — магнетитовых микросфер для очистки клеток костного мозга и клеток крови на сепараторе типа «МСК-1». При испытании изделий обнаружено выраженное токсическое действие на организм экспериментальных животных. С помощью хроматографических методов анализа (высокоэффективной жидкостной и газожидкостной хроматографии) было установлено, что токсическое действие обусловлено миграцией из изделий избыточных количеств токсичных мономеров, используемых в их синтезе: стирола и эпихлоргидрина (рис. 1, 2) [5]. Обнаруженные концентрации стирола ( $0,39 \pm 0,02$  мг/л) и эпихлоргидрина ( $5,71 \pm 0,05$  мг/л) в десятки раз превышали допустимые (табл. 1) [6].

**Таблица 1.** Результаты исследования полимерных медицинских изделий

Объект исследования	Анализируемое соединение	Концентрация анализируемого соединения в вытяжках, мг/л	Допустимое значение, мг/л
Магнетитовые микросферы	Эпихлоргидрин	$5,71 \pm 0,05$ ; <0,005*	0,100
	Стирол	$0,39 \pm 0,02$ ; <0,01*	0,010
Интраокулярные линзы	ММА	$4,0 \pm 0,1$ ; $0,160 \pm 0,002$ *	0,250
Интраокулярные линзы	ОКМ-2	$0,73 \pm 0,05$ ; $0,061 \pm 0,005$ *	0,250
	Изопропанол	$56,4 \pm 0,5$ ; $0,029 \pm 0,004$ *	0,100

**Примечание:** ММА — метилметакрилат, ОКМ-2 — олигокарбонатметакрилат.

\* Концентрация идентифицированных веществ в вытяжках из изделий после корректировки технологии их изготовления.

Полученные данные послужили основанием для внесения разработчикам изделий предложений, направленных на устранение причин, вызывающих токсичность магнетитовых микросфер (дополимеризация полимерных композиций с последующей отмывкой, в случае необходимости, остаточных количеств мономеров). Повторные испытания изделий, изготовленных с учетом изложенных рекомендаций, свидетельствуют об отсутствии в вытяжках из магнетитовых микросфер стирола и эпихлоргидрина в пределах чувствительности определения (см. табл. 1).

Санитарно-химические испытания могут исключить необходимость проведения токсикологических исследований, если они предшествуют последним и если в результате анализа обнаружены высокие концентрации потенциально опасных соединений. Так, при оценке безопасности интраокулярных линз (ИОЛ) на основе полиметилметакрилата (ПММА) установлено, что уровень миграции из них свободного мономера — метилметакрилата (ММА) — достигает  $4,0 \pm 0,1$  мг/л, что значительно выше допустимого (см. табл. 1). Полученные результаты, а также анализ технологии изготовления линз позволил установить причину миграции из них завышенных уровней мономера и рекомендовать разработчикам пути устранения: изменение конструкции накопителя раствора полимера, приводящей к его перегреву, сопровождающемуся деструкцией с отщеплением мономера, или отмывку готовых изделий проточной дистиллированной водой. Второй вариант с экономических позиций оказался оптимальным. При повторных испытаниях уровень миграции мономера ( $0,160 \pm 0,002$  мг/л) снизился до безопасного (см. табл. 1). Только после этого были проведены токсикологические исследования, которые подтвердили биосовместимость интраокулярных линз.

Аналогичная закономерность обнаружена при исследовании интраокулярных линз на основе

олигокарбонатметакрилата (ОКМ-2), в технологии изготовления которых использовался в качестве растворителя изопропиловый спирт. И в этом случае с использованием высокоэффективной жидкостной и газожидкостной хроматографии доказана миграция из ИОЛ мономера и растворителя (рис. 3, 4).

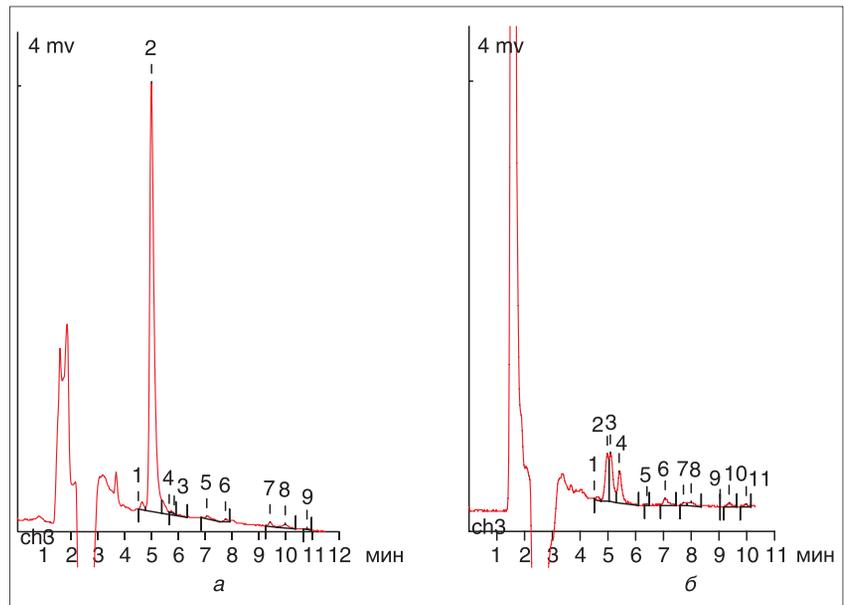


Рис. 3. Хроматограммы вытяжек из ИОЛ до (а) и после корректировки технологии (б)

Колонка Зорбакс ОДС длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм. Подвижная фаза — 65 %-ный водный ацетонитрил, 1 мл/мин. УФ-детектор при 220 нм. Объем вводимой пробы — 100 мкл. Пик 2 — ОКМ-2 (время удерживания 5,0 мин).

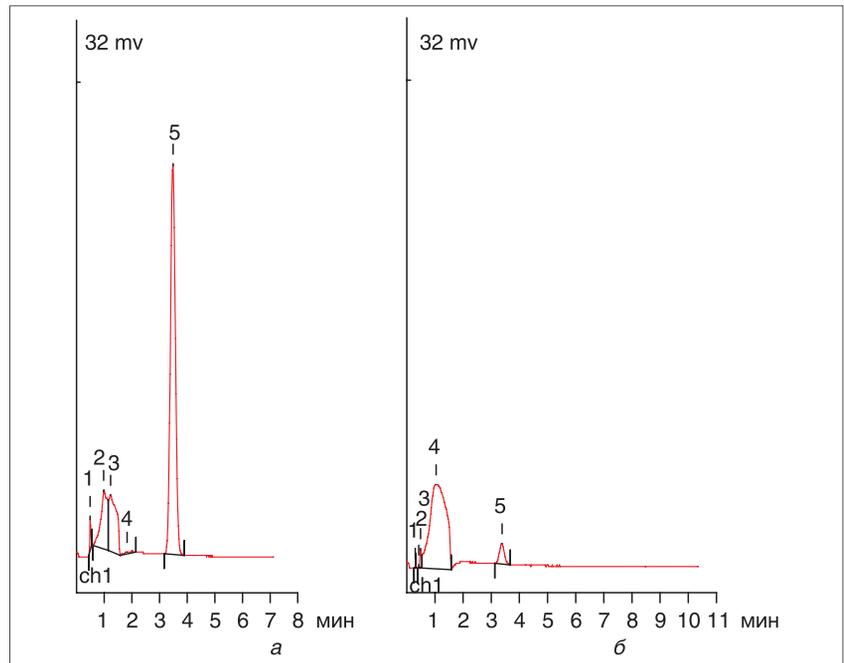


Рис. 4. Хроматограммы вытяжек из ИОЛ до (а) и после корректировки технологии (б)

Колонка с 0,8 % THEED на Карбопаке С. Температура, °С: термостата колонки — 70, испарителя и детектора — 150. Газ-носитель — гелий, 40 мл/мин. Объем вводимой пробы — 1 мкл. Пик 5 — изопропанол (время удерживания 3,5 мин).

Таблица 2. Концентрация идентифицированных веществ в вытяжках из порошков СВМПЭ

Образец Вещество	Время удержи- вания, мин	H <sub>2</sub> O	GUR 4113	GUR 4120	«Полинит»	Допусти- мое зна- чение, мг/л	H <sub>2</sub> O	GUR 4113	GUR 4120	«Полинит»
		Концентрация в вытяжке, мкг/л					Содержание в порошке СВМПЭ, %•10 <sup>4</sup>			
Формальдегид	11,122	0,90 ± 0,03	0,70 ± 0,03	1,04 ± 0,05	2,20 ± 0,08	0,100	4,5	3,5	5,0	11,0
Ацетальдегид	12,172 12,289	1,50 ± 0,07	1,71 ± 0,08	31,1 ± 1,5	1,6 ± 0,1	0,200	7,5	8,5	155,5	8,0
Гексан	5,275	2,30 ± 0,11	—	—	—	0,100	11,5	—	—	—
н-бутилбензол	15,261	—	—	—	0,40 ± 0,02	0,100	—	—	—	2,0
Стирол	15,789	—	—	—	0,30 ± 0,01	0,010	—	—	—	1,5
Толуол	9,529	—	5,90 ± 0,23	4,0 ± 0,2	—	0,500	—	29,5	20,0	—

Как показали результаты исследований, уровни миграции остаточного мономера ОКМ-2 ( $0,73 \pm 0,05$  мг/л) и растворителя ( $56,4 \pm 0,5$  мг/л) существенно превышают допустимые. В результате усовершенствования технологии изготовления ИОЛ содержание ОКМ-2 и изопропанола снизилось до безопасных уровней —  $0,061 \pm 0,005$  мг/л и  $0,029 \pm 0,004$  мг/л соответственно (см. табл. 1).

Результаты санитарно-химических исследований использовались также для отбора оптимального материала или изделия из группы аналогичных по назначению.

**Пример.** Для изготовления одной из деталей эндопротеза тазобедренного сустава — полимерной чаши — в шарнирах систем полимер/металл и полимер/керамика предполагается использовать сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ), в полимерную матрицу которого вводится гидроксипапатит —  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (ГАП). Проведены сравнительные исследования трех марок порошков СВМПЭ, предлагаемых для изготовления полимерной чаши:

1. СВМПЭ производства фирмы TICONA, Германия. Торговая марка СВМПЭ GUR 4113. Молекулярная масса 4 млн г/моль.
2. СВМПЭ производства фирмы TICONA, Германия. Торговая марка СВМПЭ GUR 4120. Молекулярная масса более 10 млн г/моль.
3. СВМПЭ производства «Казаньоргсинтез», Россия. Торговая марка СВМПЭ «Полинит» марки Б. Молекулярная масса более 10 млн г/моль.

Для идентификации и определения концентрации ведущих с позиции токсичности химических соединений, мигрирующих из полимерных материалов в контактирующую среду и в определенных концентрациях представляющих опасность для организма, использовался высокочувствительный и селективный хромато-масс-спектрометрический метод анализа [7—9]. Среди продуктов миграции из 36 анализируемых веществ (алканы, кетоны, спирты, эфиры, ароматические соединения, нитрилы, силаны и др.) иден-

тифицировано только 6: формальдегид, ацетальдегид, гексан, н-бутилбензол, стирол, толуол (табл. 2).

Установлено, что в простейшую модель биосред (дистиллированную воду) из всех трех порошков СВМПЭ мигрируют альдегиды (формальдегид и ацетальдегид), причем концентрация их в водных вытяжках пропорциональна содержанию в полимерных порошках. Большему содержанию альдегидов в порошках соответствует и более высокая концентрация их в вытяжках (см. табл. 2). Потенциальную опасность представляют те количества формальдегида и ацетальдегида (и других продуктов миграции), которые в действующих дозах переходят из полимерных композиций в ткани и среды организма.

Концентрация формальдегида в водной вытяжке из порошков в зависимости от марки СВМПЭ находится в пределах от  $0,70 \pm 0,03$  до  $2,20 \pm 0,08$  мкг/л, что в 142 и 45 раз соответственно меньше допустимого значения [6].

Наибольшие уровни миграции ацетальдегида обнаружены в водной вытяжке из порошка марки GUR 4120 —  $31,1 \pm 1,5$  мкг/л, что в 18 раз больше по сравнению с порошками GUR 4113 и «Полинит» марки Б ( $1,71 \pm 0,08$  мкг/л и  $1,6 \pm 0,1$  мкг/л соответственно). Учитывая полученные результаты, именно порошки GUR 4113 и «Полинит» марки Б были рекомендованы для изготовления чаши эндопротезов тазобедренного сустава как наиболее оптимальные.

Следует отметить, что уровни миграции других идентифицированных веществ — гексана, толуола, стирола, н-бутилбензола — находятся примерно на 2—3 порядка меньше допустимых (см. табл. 2). В обнаруженных концентрациях перечисленные вещества не представляют опасности для организма, что подтверждено результатами токсикологических исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Обоснована необходимость проведения санитарно-химических и токсикологических исследова-

ний материалов и изделий медицинского назначения для обеспечения безопасности их применения.

2. Показана возможность использования результатов санитарно-химических и токсикологических исследований для корректировки технологии изготовления новых материалов и изделий для медицины, что приводит к сокращению сроков и средств, расходуемых на их разработку.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лаппо В. Г., Ланина С. Я., Тимохина В. И. Токсиколого-гигиенический контроль полимеров и изделий медицинского назначения. Ж. Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева, т. XXX, № 4, 1985; 461—465.
2. Ланина С. Я., Второв И. Б., Лаппо В. Г. Санитарно-химические исследования как обязательный этап в оценке безопасности полимерных материалов и изделий для медицины. I-я Международная научно-практическая конференция «Современные полимерные материалы в медицине и медицинской технике». С.-Петербург, июнь 2005; 216—221.
3. ГОСТ Р 52770—2007. «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний».
4. Ланина С. Я., Ивлев Л. Я., Вдовина З. Н. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения. Научный обзор. М., 1982; 61—86.
5. Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий».

6. Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами. Гигиенические нормативы. ГН 2.3.3.972-00. МЗ РФ. М., 2000; 16—25.
7. Хмельницкий Р. А., Бродский Е. С. Хромато-масс-спектрометрия. М.: Химия, 1984; 74—96.
8. Заикин В. Г., Микая А. И. Химические методы в масс-спектрометрии органических соединений. М.: Химия, 1987; 68—116.
9. Карасек Ф., Климент Р. Введение в хромато-масс-спектрометрию, пер. с англ. М.: Мир, 1993; 82—130.

## Сведения об авторах:

### Ланина Светлана Яковлевна

ведущий научный сотрудник, специалист в области оценки безопасности медицинских изделий, Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий, канд. хим. наук

### Суслова Вероника Юрьевна

специалист в области физико-химических методов анализа, Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий

### Беняев Негмат Ефремович

генеральный директор, Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий, д-р техн. наук, профессор

### Адрес для переписки:

129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 3

Телефон: +7 (495) 683-97-27

E-mail: suslena@mail.ru

## RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

### Expert Evaluation

# Toxicological and Biological Safety of Medical Devices

S. Y. Lanina, V. J. Suslova, N. E. Benyaev

The necessity of sanitary-chemical and biological studies is proved for the safe application of medical materials and products through all stages of their development and manufacturing process. The use of modern methods of physico-chemical analysis is showed for determination of the cause of toxic effects and for adjusting the manufacturing technology.

**KEYWORDS:** migration, identification, monomers, chromatographic methods of analysis.

# Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки<sup>1</sup>

О. Ю. Реброва

Межрегиональная общественная организация «Общество специалистов доказательной медицины», г. Москва, Россия

Рассмотрены типичные ошибки в области выполнения статистического анализа и представления его результатов в оригинальных статьях. Подчеркивается, что некорректный статистический анализ может приводить к неверным выводам.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** оригинальные статьи, статистический анализ, типичные ошибки.

Статистический анализ традиционно применяется для обработки собранной в ходе исследования информации, однако с современных позиций это нельзя признать оптимальным. Статистическое «сопровождение» работы должно осуществляться с ее первого этапа (формулировка задач) и до последнего (подготовка публикации).

Важнейшая цель статистического анализа — сделать вывод о существовании некоей общей закономерности на основании анализа ограниченного числа наблюдений. К сожалению, это осознается не всеми исследователями (даже выполняющими диссертационные исследования на получение ученой степени доктора наук), и обращение к статистическому анализу поначалу бывает вызвано тем, что «так делают все».

## ОПИСАНИЕ МЕТОДОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА. ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ

Раздел оригинальных статей «Материалы и методы» — важнейший для оценки научной обоснованности результатов работы.

Среди описания многих методов — клинических, лабораторных, инструментальных — в данном разделе статьи следует давать и описание математических методов анализа, полученных в ходе исследования данных. Следует указать, какой программный пакет использовался (упоминание использования конкретного программного пакета подразумевает легальность его приобретения), затем описать форматы представления описательной статистики, назвать методы сравнения групп, анализ взаимосвязей признаков и т. д.,

а также указать пороговый уровень статистической значимости РО (если в работе проводится проверка статистических гипотез).

Во многих публикациях до настоящего времени описание методов статистического анализа отсутствует. Часто исследователь (или его научный руководитель) имеет сильную содержательную гипотезу, основанную на его клиническом опыте. В этом случае цель статистического анализа — проверить, верна ли эта гипотеза. Если в процессе анализа данных выясняется, что исходную гипотезу обосновать не удалось, то типичное поведение исследователя — поиск эффектов в подгруппах наблюдений (почти всегда обнаруживаемых, однако, чаще всего, ложноположительных, о чем обычно никто не задумывается, потому что «поджимают» сроки защиты диссертации и нужно выдать «положительный» результат) и последующая переформулировка (подгонка) задач под полученные результаты.

Хуже того, авторы часто «перелопачивают» весь массив данных в поисках хоть каких-нибудь закономерностей («data dredging»). Находя таковые, авторы относятся к ним не критично, не осознавая очень высокую вероятность статистических ошибок I рода — обнаружение случайных, несуществующих в реальности закономерностей, а также неизбежные систематические смещения (неэквивалентность подгрупп и пр.). Такой анализ в подгруппах (вторичный анализ данных) имеет право на существование, однако интерпретация его результатов и формулировка выводов должны быть весьма осторожными. Полученные в ходе вторичного анализа выводы могут рассматриваться лишь как предварительные, дающие повод к дальнейшим исследованиям.

Как известно, в научной периодике наблюдаются так называемые публикационные смещения, или си-

<sup>1</sup> Впервые опубликовано в «Журнале неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова», 2010, № 11, с. 71—74.

стематические ошибки, обусловленные опубликованием только положительных результатов исследования [1, 2]. По величине этого смещения можно судить о степени предпочтений авторов исследований публиковать лишь положительные (т. е. доказывающие существование изучаемого эффекта) результаты. Это связано с тем, что авторы большинства исследований бессознательно следуют стратегии «Reject-Support», т. е. стремятся отвергнуть нулевую гипотезу, приняв альтернативную (соответствующую собственной содержательной гипотезе). В этом случае психологически негативный результат (неотклонение нулевой гипотезы) воспринимается как неудача. Работы, в которых не выявлен искомый эффект, остаются втуне. Невыявление статистически значимого эффекта может быть вызвано двумя причинами:

отсутствием этого эффекта в объективной реальности;

недостаточным объемом выборок.

Конечно, авторы обычно не без основания надеются, что в их случае имеется вторая ситуация и продолжают набор наблюдений. Если же это не помогает и остается только первый вариант, такое исследование чаще всего не публикуется, и опыт исследователей остается скрытым от научного сообщества, что неправильно. Более того, такая ситуация признается неэтичной, поскольку приводит к бессмысленной трате финансовых и человеческих ресурсов на напрасное прохождение уже пройденной кем-то дороги, ведущей в тупик.

## ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА

Описательная статистика нужна для обобщенного числового представления результатов и может решать следующие задачи:

1. Описывать центральную тенденцию и вариативность количественных данных.
2. Описывать частоты (абсолютные и относительные) качественных данных.
3. Описывать величину изучаемого эффекта.

Чаще всего исследователи хотят решить первую задачу, имея нечеткие представления о тех мерах центральной тенденции и вариативности, которые существуют. В качестве меры центральной тенденции обычно используется среднее арифметическое ( $M$ ) — параметр, известный из школьного курса математики и интуитивно понятный. Однако среднее не всегда может правильно характеризовать выборку: в случае распределения, отличного от нормального (Гауссова), среднее арифметическое неприменимо. В этом случае следует пользоваться медианой ( $Me$ ). Казалось бы, при наличии современных пакетов анализа данных проблем с вычислением медиан не должно возникать, однако препятствием является то, что появляется необходимость понять, каково же распределение —

нормальное или нет? А решение этой задачи уже представляет определенные трудности — ситуация усугубляется отсутствием знаний о критериях выбора и, следовательно, предпочтением легкого решения — выбором среднего арифметического. Однако выбор легкого пути — не всегда выбор правильного пути.

К счастью, медиана может применяться в качестве меры центральной тенденции не только в случае распределений, отличных от нормального, но и для нормальных распределений (в этом случае среднее и медиана попросту совпадают). Таким образом, проблема выбора между средним и медианой снимается (в пользу последней). А с учетом того, что нормальные распределения встречаются не более чем в 20 % случаев [3] — во многом потому, что выборки в большинстве работ являются небольшими — можно смело рекомендовать всегда использовать медиану. В этом случае ошибка исключена.

Ситуация с мерами вариативности аналогична. При нормальном распределении (и только в этом случае) можно использовать среднееквадратическое отклонение ( $s$ ). В то же время для любого распределения (нормального либо нет) можно применять нижний и верхний квартили (lower quartile, LQ, upper quartile, UQ) — значения признака, отсекающие по 25 % объемов выборки в левом и правом «хвостах» распределения количественного признака.

Отдельная проблема — порочная традиция использовать в качестве меры вариативности стандартную ошибку среднего ( $m$ ) — величину, характеризующую лишь точность оценки среднего арифметического на основании данных выборки. Использование этого параметра позволяет маскировать бессмысленные ситуации, когда для признаков, имеющих по определению только положительные значения (например, концентрации), величина параметра вариативности превышает величину параметра центральной тенденции ( $3 + 5$ ), что происходит часто в распределениях, не являющихся нормальными. Дело в том, что стандартная ошибка среднего обычно в несколько раз меньше среднееквадратического отклонения, и запись  $3 + 1$  выглядит намного приятнее. Однако к нашему удивлению, многих авторов возникающая ситуация не смущает (или они ее вовсе не замечают?), и мы видим в свежайших журналах не последнего ряда такие вопиющие ошибки.

С описательной статистикой качественных признаков проще: подсчитать число случаев с тем или иным значением качественного признака (абсолютные частоты) и вычислить проценты (относительные частоты) — задача несложная. Отметим только, что вычисление процентов корректно, если число наблюдений не слишком мало. Иначе может получиться, что один больной — это 20 %.

Еще хуже положение с описанием величины эффекта. Большинство российских исследователей не использует такие меры, как абсолютный (*absolute risk*, AR) и относительный риски (OR, *relative risk*, RR), отношение шансов (*odds ratio*, OR) и др., для описания величины изучаемого ими эффекта. Подробно об этих показателях можно прочитать в специальной литературе [1, 4, 5].

### ВЫЯВЛЕНИЕ ЭФФЕКТОВ

Следующий этап научной работы обычно формулируется исследователями как «сравнить группы» и «посчитать корреляции». Если первая из этих задач очевидна и отражает цели исследования, то вторая — обычно абсолютно ритуальная («так сказал научный руководитель»). Часто авторы не имеют представления о том, что корреляционный анализ может выполняться только для количественных данных (для качественных данных аналогом является анализ ассоциаций, при котором используются иные статистические критерии). Кроме того, интерпретация результатов корреляционного анализа должна проводиться очень осторожно: нельзя допускать интерпретации корреляционной связи как причинно-следственной (о критериях причинно-следственной связи см. [4]).

Задача «сравнить группы» может быть решена двумя способами:

проверкой нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий групп;

построением доверительных интервалов для параметров центральной тенденции распределения либо для показателя величины эффекта.

Остановимся сначала на первом способе (подходе) — проверке гипотез.

Проверка гипотез применяется для сравнения групп традиционно широко. В статистике разработано множество методов для решения таких задач, что приводит к необходимости выбора статистических критериев. Правильный выбор может быть сделан после ответа на несколько вопросов:

1. Какие признаки сравниваются в группах — количественные или качественные (порядковые, номинальные, бинарные)?

2. В случае количественных признаков: каковы распределения этих признаков в каждой из сравниваемых групп — нормальные или нет? Равны ли дисперсии в группах?

3. Являются ли выборки независимыми (несвязанными) или зависимыми (связанными)?

4. Какое количество групп сравнивается — 2, 3 или более?

Поскольку ответить на некоторые из этих вопросов типичному аспиранту затруднительно, выбор обычно делается в пользу *t*-критерия Стьюдента, традиционно применяемого в течение многих десятилетий

для сравнения групп по количественным признакам. Такая традиция связана с тем, что значение критерия Стьюдента в классическом варианте относительно легко рассчитать «на бумажке» (в отличие от многих других тестов), т. е. и в докомпьютерную эпоху это было несложно, однако он широко используется и в настоящее время. Проблема же состоит в том, что корректное применение этого теста возможно лишь в небольшой доле случаев — при наличии нормальных распределений признаков в каждой из сравниваемых групп. В случае если данное условие выполняется, авторы должны выбрать адекватный вариант критерия Стьюдента — для независимых, либо зависимых групп, для групп с равными, либо с неравными дисперсиями. При изложении результатов следует упомянуть, какой из вариантов теста использовался. К сожалению, это почти никогда не делается.

В настоящее время при доступности компьютерных программных средств анализа данных рекомендуется максимально широко пользоваться непараметрическими методами сравнения групп. Эти методы не налагают никаких ограничительных условий на данные, т. е. могут применяться в случае любых распределений количественных или порядковых признаков. Вторым преимуществом этих методов является то, что они устойчивы к высокой вариабельности данных: на их результаты мало влияют «выбросы» (крайне малые или крайне большие значения). Следствием этих обстоятельств является их применимость к анализу так называемых малых (менее 30 случаев) выборок, характерных для медицинских и биологических исследований.

Известно, что использование неподходящих методов проверки гипотез приводит к искажению результатов и формулировке неверных выводов [3], что для клинической медицины является неприемлемым ни с научной, ни с этической точки зрения (таблица).

В процессе проверки гипотезы вычисляют значение статистического критерия и уровень статистической значимости  $p$ , который сравнивают с заданным априори пороговым уровнем значимости  $p_0$ . Ранее (в докомпьютерную эпоху) было принято обозначать лишь интервал, в который попадает эта величина (например,  $p < 0,02$ ). В настоящее время она вычисляется компьютерами с большой точностью, в связи с чем возникла другая тенденция — приводить вычисленное значение с точностью до тысячных долей (например,  $p = 0,012$ ). Такой подход более прозрачен — позволяет читателю самостоятельно оценить, велика ли ошибка I рода по отношению к пороговому уровню  $p_0$ . Раньше приходилось лишь слепо доверять выводу автора.

При  $p < p_0$  нулевая гипотеза (об отсутствии различий групп и т. п.) отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о том, что различия групп существуют и являются статистически значимыми.

Подчеркнем, что если по результатам теста нулевая гипотеза не отклоняется, то это не означает, что различия групп отсутствуют. Причин может быть две: недостаточные объемы выборок и/или отсутствие эффекта.

При проверке гипотез нельзя забывать о так называемой проблеме множественных сравнений (ПМС). Она заключается в следующем: чем больше статистических гипотез проверяется на одних и тех же данных, тем более вероятно заключение о наличии различий между группами (либо наличии статистической связи признаков), в то время как на самом деле верна нулевая гипотеза об отсутствии различий/связей. Так, если за пороговый уровень значимости принято значение  $p_0 = 0,05$ , то 5 из 100 вычисленных значений  $p$  в силу случайности (по теории вероятности) окажутся меньше 0,05 (хотя на самом деле верна нулевая гипотеза об отсутствии различий). На практике принято считать, что учет ПМС следует начинать в тех случаях, когда число рассматриваемых значений  $p$  (и соответственно публикуемых в статьях и диссертациях) превышает 10. Для преодоления ПМС может применяться поправка Бонферрони (вычисление порогового уровня статистической значимости с учетом числа проверенных гипотез), специальные методы множественного сравнения групп, дисперсионный анализ.

Построение доверительных интервалов (ДИ) — второй способ выявления эффектов (различий групп, связей признаков).

ДИ — интервал значений признака, рассчитанный по выборке для какого-либо параметра распределения или показателя величины эффекта и с определенной вероятностью (например, 95 % в случае 95 % ДИ)

включающий истинное значение этого параметра/показателя. Ширина ДИ зависит от объема выборки и вариабельности в ней. Чем шире ДИ, тем менее точной является выборочная оценка. При увеличении числа наблюдений (объектов исследования) ДИ сужается, и точность оценки увеличивается.

В настоящее время в зарубежной научной медицинской литературе для представления результатов исследования ДИ используются очень широко, а в ряде изданий это является обязательным требованием. Это обусловлено следующим:

1) ДИ наглядно представляет спектр значений признака/показателя;

2) ДИ позволяет оценить степень различий групп при заданном доверительном коэффициенте (обычно равном 95 %). Применение ДИ основано на простых правилах:

- ✓ если два ДИ для параметров (например, средних или медиан) двух групп пересекаются, то статистически значимых различий этих групп нет;
- ✓ если ДИ для коэффициента корреляции включает ноль, то статистической связи признаков нет;
- ✓ если ДИ для ОР или ОШ включает 1, то статистически значимого эффекта нет.

Отметим различия двух указанных подходов: проверка гипотез позволяет оценить вероятность неверного отклонения нулевой гипотезы (однако ничего не говорит о вероятности альтернативной гипотезы), а ДИ позволяет при фиксированном уровне доверия (т. е. фиксированной допустимой ошибке) оценить размер эффекта и его точность.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Независимо от того, какой подход использовался при анализе данных — проверка гипотез или построение ДИ — существенное внимание в публикации должно быть уделено корректной интерпретации и обсуждению результатов. Обязательно следует обсудить клиническую значимость результатов, которая не всегда совпадает с их статистической значимостью. Так, статистически значимый результат, полученный на большой выборке, может незначительно влиять на клиническую практику, в то время как статистически незначимый эффект (например, высокая эффективность нового хирургического метода), изучавшийся на малой выборке, может быть клинически значимым, что дает основание для дальнейших исследований.

Как уже упоминалось выше, важнейшая цель статистического анализа — сделать вывод о существовании некой общей закономерности на основании анализа ограниченного количества наблюдений. Например, вывод о том, что пациенты, как и обследованные, будут реагировать на новое лекарство таким же образом. В связи с этим при обсуждении ре-

### Наиболее распространенные методы сравнения групп

Тип признака	Две независимые группы	Две зависимые группы	Три независимые группы и более
Количественный признак: нормальные распределения	t-критерий Стьюдента для независимых групп	t-критерий Стьюдента для зависимых групп	ANOVA по Пирсону
Количественный признак: любые распределения	Критерий Манна—Уитни	Критерий Вилкоксона	ANOVA по Краскел—Уоллису
Качественный порядковый признак	Критерий Манна—Уитни (при числе значений признака более 5), $\chi^2$	Критерий Вилкоксона	ANOVA по Краскел—Уоллису (при числе значений признака более 5), $\chi^2$
Качественный номинальный признак	$\chi^2$	Критерий Кокрана	$\chi^2$
Бинарный признак	Точный критерий Фишера	Критерий МакНемара	$\chi^2$

зультатов главным должно быть формулирование их практической значимости. Последняя определяется так называемой обобщаемостью исследования. Чем строже критерии включения и исключения объектов исследования, тем уже популяция, для которой полученные результаты могут быть полезными: результаты исследования применимы только к таким же (по возрасту, полу, форме и стадии болезни и т. д.) больным, что и изученные.

К сожалению, подготовка медиков в российских вузах не включает дисциплины, которые могли бы привить знания и навыки исследователя, и врачи, заинтересовавшиеся научной работой, вынуждены осваивать методологию медицинских исследований, в том числе статистический анализ данных, самостоятельно.

В то же время за последние годы выпущено много литературы на русском языке как для исследователей, так и для врачей. Это позволяет осуществлять непрерывное самообразование, что важно для каждого человека как в профессиональном, так и в личном контексте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Власов В. В. Эпидемиология. М.: Гэотар-Мед, 2004: 68, 250—253, 332.
2. Власов В. В. Значение научных публикаций в специализированных журналах. Росс. вестник акушера-гинеколога, 2010; № 10 (4): 72—75.
3. Леонов В. П. Ошибки статистического анализа биомедицинских данных. Международный журнал медицинской практики. 2007; № 2: 19—35, <http://www.biometrica.tomsk.ru/error.htm>
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2006: 166—176.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 2004: 297.

### Сведения об авторе:

#### Реброва Ольга Юрьевна

зав. НИЛ биостатистики НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук

#### Адрес для переписки:

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245-38-07

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

---

## RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

### Methodology

# Description of Statistical Analysis of Data in Original Articles. Typical Errors

O. Yu. Rebrova

Typical errors of data analysis procedures and presentation in original publications are described. Incorrect statistical analysis can cause incorrect conclusions.

**KEYWORDS:** original publications, statistical analysis, typical errors.

# Основные принципы проведения клинических исследований лекарственных средств

Г. Н. Алеева, В. В. Полторанов, А. Н. Конюшкова

ООО «ШТАДА ФармДевелопмент», г. Москва, Россия

Рассмотрены современные подходы к организации проведения клинических исследований лекарственных средств и их реализации в России.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клиническая практика; медицина, основанная на доказательствах; фазы клинических исследований; методология контролируемых исследований; анализ результатов клинических исследований; медицинский департамент фармацевтической компании.

Клиническим исследованием лекарственного препарата является изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств препарата в процессе его применения, в том числе процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами [1].

Клиническое исследование является единственным способом доказать эффективность и безопасность любого нового препарата. Все клинические исследования проводятся с соблюдением специальных международных правил надлежащей клинической практики (GCP — Good Clinical Practice). Следование этим правилам служит для общества гарантией того, что права пациентов, участвующих в исследовании, защищены, а результаты исследования — достоверны [2].

В зависимости от специфики клинического исследования оно может быть проведено как на пациентах, так и на здоровых добровольцах.

Следует отметить, что эксперименты с участием людей в качестве испытуемых являются правомерными только в том случае, когда в основе разработки нового лекарственного препарата лежит осознанная постановка вопроса и существует медицинская потребность в новом лекарственном средстве. Перед принятием решения о проведении клинического исследования следует оценить, оправдывает ли ожидаемый прогресс медицинской науки тот риск и нагрузки, которым подвергаются при испытании пациенты [3].

Можно выделить следующие цели проведения клинических исследований лекарственных препаратов [1]:

- установление безопасности (или переносимости) лекарственных препаратов для здоровых добровольцев;
- подбор оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения для пациентов с определенным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами здоровых добровольцев;
- установление безопасности лекарственного препарата и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев;
- изучение возможности расширения показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов.

В соответствии с современными требованиями применяемые схемы лечения должны быть основаны на принципах доказательной медицины.

*Медицину, основанную на доказательствах (evidence-based medicine), можно трактовать как разновидность медицинской практики, когда врач использует при лечении пациента только те методы, эффективность которых доказана при проведении добросовестных клинических исследований.*

Основным условием соблюдения принципов доказательной медицины является проведение контролируемых клинических исследований (controlled clinical trials, CCT). Данные исследования являются наиболее научно обоснованным способом получения достоверных результатов. При их проведении используются следующие методы контроля, позволяющие получать объективные данные:

- сравнение с контролем (сравнительные исследования, comparative study);
- рандомизация (randomization);

- ослепление исследования (blinding, masking).  
При использовании ослепления возможны разнообразные варианты дизайна клинических исследований:
- простое слепое исследование (пациент не знает, какой препарат он получает, но эта информация известна врачу);
- двойное слепое исследование (ни врач, ни пациент не имеют информации о том, какой именно из исследуемых препаратов назначен пациенту);
- двойное слепое исследование с ослеплением третьих лиц (разные исследователи оценивают лечебные и побочные эффекты с тем, чтобы по характерным побочным эффектам исследователь не мог установить, какой именно препарат получает данный испытуемый);
- тройное слепое исследование (не только исследователи, контактирующие с пациентами, но и лица, занимающиеся статистической обработкой и анализом результатов исследования, не должны знать, какие именно препараты или методы воздействия стоят за кодами групп испытуемых).

Основная проблема, решаемая при проведении контролируемых клинических исследований, — это проблема сравнения, контроля и стандарта для оценки результатов метода. В методологии науки такая классическая организация эксперимента имеет название метод единственной разницы. Если создать в двух случаях абсолютно одинаковые условия, то должны наблюдаться одинаковые результаты (в пределах точности измерения и поддержания одинаковых условий). Если изменение условия приводит к изменению результата в одном случае по сравнению с другим, то этот результат можно связывать с измененным условием. Принципиально важно то, что такой эксперимент дает основание для оценки связи измененного условия и полученного результата как причинной связи [3].

Еще одним важным достижением методологии контролируемых исследований является стремление исключить влияние внешних условий на результат, т. е. осуществить подбор эквивалентных сравниваемых групп не только по известным данным (например, по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям), но и любым другим признакам, значение которых исследователю может быть неизвестно. Таким методом является рандомизация. Признанными методами рандомизации являются использование таблиц случайных чисел и более сложных методов, при этом компьютерная программа генерирует случайную последовательность распределения пациентов по группам, подобную последовательности в таблице. Чтобы уменьшить разницу между очевидно различающимися группами пациентов, включаемых в исследование, используют метод стратификационной рандомизации. Например, если на результат исследования может повлиять один из заданных параметров (возраст,

уровень артериального давления, перенесенный инфаркт миокарда и др.), пациентов вначале делят на подгруппы. Рандомизацию проводят таким образом, что случайное распределение препарата происходит в каждой подгруппе.

Также важным параметром методологии контролируемых исследований является исключение и/или оценка влияния внутренних условий, т. е. субъективного фактора, так как любой из участников испытания, невольно или преднамеренно, может исказить данные и повлиять тем самым на результат исследования. Например, пациент, знающий, что он получает активный препарат, может более целенаправленно искать у себя признаки улучшения, или исследователь, заведомо убежденный в преимуществах одного из сравниваемых видов лечения, может субъективно трактовать те или иные наблюдения [3].

Контролируемые клинические исследования стали моделью, в которой впервые были четко распределены исследуемые метод лечения (прием, маневр, воздействие) и его контекст. Следствием этого стало применение ослепления и плацебо-контролируемых исследований. Золотым стандартом клинических исследований является проведение рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования [3].

## ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Существует общепринятая классификация клинических исследований по фазам (фазы I, II, III, IV), но при этом следует отметить, что четкое разграничение исследований по фазам не всегда возможно.

**Клинические исследования I фазы** являются первым применением лекарственного препарата у человека, обычно у здорового добровольца (за исключением случаев исследований I фазы цитостатиков и противовирусных лекарственных средств, проводимых на пациентах), с целью изучения фармакокинетических, фармакодинамических свойств и безопасности препарата. Обычно проводятся на небольшом количестве здоровых добровольцев (десятки человек) и длятся около 1 года [4].

**Клинические исследования II фазы** — это пилотные контролируемые исследования, целью проведения которых является оценка эффективности и краткосрочной безопасности у пациентов с заболеванием, для лечения которого и предполагается использовать новый препарат, а также определение режимов дозирования. Фаза II клинических испытаний в зависимости от объема исследований и поставленных задач может подразделяться на фазы IIa и IIb. Данные исследования проводятся на достаточно больших группах пациентов (сотни человек). Длительность исследований II фазы составляет от 2 до 5 лет [4].

Клинические исследования I и II фаз проводятся большей частью для инновационных лекарственных

препаратов. Для генерических препаратов наиболее актуальны клинические исследования III и IV фаз.

**Клинические исследования III фазы** являются расширенными исследованиями с участием более крупных и разнообразных групп пациентов (тысячи, реже — сотни или десятки тысяч) с целью установления баланса между безопасностью и эффективностью препарата, а также с целью определения общей и относительной терапевтической ценности в условиях, близких к реальному использованию препарата. При этом исследования эффективности и безопасности проводятся в сравнении с плацебо или со стандартной терапией [4].

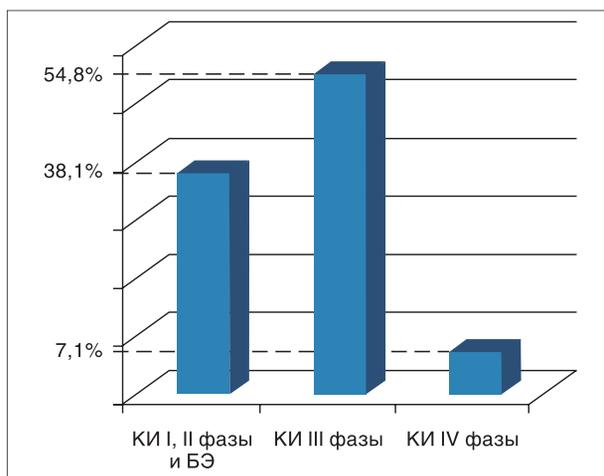
Фаза III включает испытания на больных в стационаре и амбулаторно. При амбулаторных исследованиях препарат назначается пациенту в тех условиях, в которых он будет использоваться, т. е. при определенном образе жизни, особенности питания, среды обитания и прочих условиях. В зависимости от объема исследований и поставленных задач исследования III фазы также могут подразделяться на фазы IIIa и IIIb. Испытания фазы IIIa проводят с целью последующей регистрации препарата, а испытания фазы IIIb — после регистрации препарата с целью уточнения данных или определения новых показаний.

Согласно данным за 2004—2010 гг. клинические исследования III фазы составили 54,8% от общего числа всех клинических исследований, проводимых в РФ (рис. 1) [5, 9].

Также следует отметить, что большую часть клинических исследований III фазы, проводимых в РФ, составляют международные многоцентровые клинические исследования и локальные исследования, спонсируемые иностранными производителями. Так, данные виды исследований за 2004—2010 гг. составили около 70 % от всех клинических исследований III фазы, проводимых в РФ [5, 9].

На сегодняшний день на рынке отечественных лекарственных препаратов доля оригинальных препаратов невысока, преобладают генерические лекарственные средства, при регистрации которых требуется проведение исследований сравнительной биодоступности для доказательства их биоэквивалентности со сравнимым эталонным препаратом. Необходимость в проведении исследований терапевтической эквивалентности для генерических лекарственных средств возникает только в случае невозможности проведения исследований биоэквивалентности (для парентеральных лекарственных форм, а также для препаратов, действие которых не опосредовано появлением лекарственного вещества в системном кровотоке).

**Клинические исследования IV фазы** — это пост-регистрационные исследования, которые начинаются только по завершении процесса регистрации лекарственного препарата. Исследования IV фазы прово-



**Рис. 1.** Соотношение числа клинических исследований различных фаз в РФ (данные за 2004—2010 гг.) [9]

Примечание: БЭ — биоэквивалентность.

дятся с целью изучения отдаленной безопасности препарата, а также для получения сведений о редких нежелательных реакциях, определения терапевтической ценности и выработки стратегии дальнейшего развития препарата. Клинические испытания IV фазы предусматривают также изучение отдаленного влияния препарата на выживаемость, выявление новых побочных эффектов лекарственного вещества и новых показаний к его назначению. В исследования IV фазы оригинальных препаратов включаются тысячи пациентов (реже сотни или десятки тысяч). Длятся данные исследования в течение всего срока нахождения препарата на рынке [4, 6].

Проведение пострегистрационных клинических исследований может быть обусловлено необходимостью:

- получения более подробной информации об эффективности и безопасности применения лекарственного препарата, в том числе при длительном применении;
- дополнения данных по биоэквивалентности данными по терапевтической эквивалентности;
- изучения лекарственных взаимодействий препарата;
- проведения широкомасштабного фармакоэкономического изучения препарата в рамках клинического исследования IV фазы;
- получения данных о редких непредвиденных нежелательных реакциях препарата, в том числе в особых популяциях (дети, пожилые люди, беременные женщины).

Согласно данным за 2004—2010 гг. клинические исследования IV фазы составили 7,1 % от общего числа всех клинических исследований, проводимых в РФ (см. рис. 1). Причем около 65 % исследований IV фазы в РФ составили международные многоцентровые исследования и локальные исследования, спонсируемые иностранными производителями [5, 9].

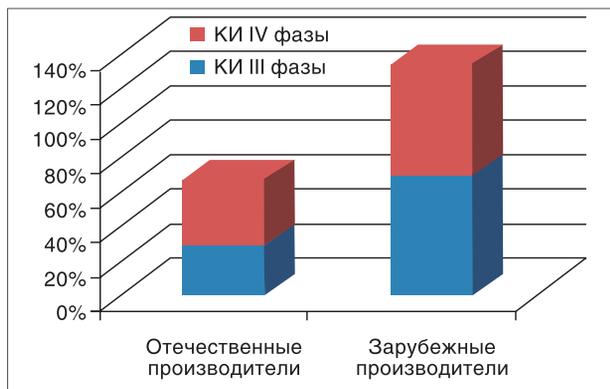


Рис. 2. Соотношение числа клинических исследований III—IV фазы, проводимых отечественными и зарубежными производителями в РФ в 2004—2010 гг. [9]

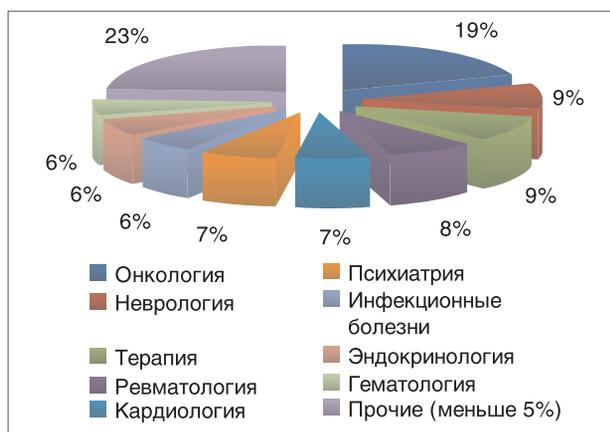


Рис. 3. Структура клинических исследований III и IV фазы, проводимых в РФ в 2004—2010 гг., по группам болезней [9]

Соотношение числа клинических испытаний фаз III и IV, проводимых отечественными и зарубежными производителями, приведено на рис. 2.

Для генерических препаратов, преобладающих на российском фармацевтическом рынке, пострегистрационные исследования востребованы в основном для дополнения данных по биоэквивалентности данными по терапевтической эквивалентности, а также для получения более подробной информации об эффективности и безопасности применения лекарственного препарата, в том числе при длительном применении.

Распределение клинических испытаний III и IV фаз, проводимых в РФ в 2004—2010 гг., по медицинским специальностям выглядит следующим образом: онкология — 19 %, неврология — 9 %, терапия — 9 %, кардиология — 7 %, психиатрия — 7 %, инфекционные болезни — 6 %, эндокринология — 6 % (рис. 3) [9].

### АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Одним из основных требований к результатам клинических исследований является их достоверность.

При анализе полученных результатов исследований применяют различные варианты шкал оценки доказательств, одна из которых выглядит следующим образом [3]:

А. Доказательства убедительны (есть веские доказательства в пользу применения данного метода);

В. Относительная убедительность доказательств (есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать исследованный метод лечения к применению);

С. Достаточных доказательств нет (имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств);

Д. Достаточно отрицательных доказательств (имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного метода в определенной ситуации);

Е. Веские отрицательные доказательства (имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить данный метод из рекомендаций).

По результатам любого клинического исследования должен быть написан отчет, соответствующий требованиям Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379—2005). В РФ данный отчет должен быть предоставлен в Минздравсоцразвития РФ и затем направлен на экспертизу в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», результат которой ложится в основу регистрационного досье на лекарственный препарат.

### МЕДИЦИНСКИЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

Для организации проведения клинических исследований в структуре фармацевтических компаний (как в РФ, так и за рубежом) обычно предусмотрено образование медицинского департамента, основным направлением деятельности которого является подтверждение и контроль эффективности и безопасности применения лекарственного препарата на протяжении всего его жизненного цикла. Указанная задача достигается в основном путем анализа данных проведенных клинических исследований и мониторинга данных безопасности при применении препаратов [7, 8].

Состав и структура медицинских подразделений международных и локальных фармацевтических компаний могут существенно различаться. Наиболее полная структура медицинского департамента приведена в таблице.

Эффективность деятельности медицинского подразделения достигается за счет коллегиальной работы всех сотрудников и подразделений компании.

Распространенной практикой фармацевтических компаний является аутсорсинг деятельности по про-

**Структура медицинского департамента фармацевтической компании [7, 8]**

Наименование подразделения	Сотрудники
Руководство	Медицинский директор
Отдел клинических исследований	Специалист по разработке дизайна и материалов клинического исследования
	Специалист по организации проведения клинических исследований
	Монитор клинических исследований
Отдел фармакологического надзора	Специалист по контролю безопасности лекарственных средств
Регуляторный отдел	Менеджер по взаимодействию с регуляторными органами
Отдел информации и сервиса	Менеджер по медицинской информации
	Медицинский советник
Статистический отдел	Медицинский статистик
Отдел обеспечения качества	Аудитор
Административный отдел	Секретариат

ведению клинических исследований контрактным исследовательским организациям (contract research organization, CRO). Избавляясь от необходимости содержать большой штат специалистов постоянно и сокращая количество подразделений медицинского департамента, компания получает необходимые услуги при наименьших затратах времени и финансов. Контрактная исследовательская организация в рамках договора со спонсором берет на себя одну или более его обязанностей и функций, связанных с проведением исследования: разрабатывает и утверждает материалы исследования в соответствии с требованиями GCP, отбирает клинические центры, заключает договора с исследователями, предоставляет услуги по мониторингу текущего клинического испытания, осуществляет доставку и хранение исследуемого препарата, а также обеспечивает статистическую обработку результатов исследования и написание итогового отчета по его результатам [7].

В настоящий момент востребованность CRO объясняется постоянным расширением списка предоставляемых услуг, а также тем, что такой комплекс услуг помогает компаниям сокращать время, необходимое для создания препарата и получения регуляторного одобрения.

Следует отметить, что в процессе взаимодействия с CRO требуется постоянный контроль фармацевти-

ческой компании за деятельностью с целью повышения качества проведения клинических исследований и соблюдения сроков его проведения.

В заключение можно сделать вывод о том, что российский рынок клинических исследований является востребованным как для зарубежных, так и для отечественных фармацевтических компаний. В связи с выходом нового закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» требования к проведению клинических исследований в РФ приблизились к общепринятым мировым стандартам, что позволит в будущем осуществлять взаимное признание результатов исследований.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ.
2. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379—2005).
3. Зебрев А. И. Экспертиза данных клинических исследований лекарственных средств. Возможные ошибки при оформлении документов. Материалы лекции. М.: ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития России, 2009 г. [неопубл.].
4. Верстакова О. Л. Основные фазы и виды клинических исследований лекарственных средств. Материалы лекции. М.: ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития России, 2009 г. [неопубл.].
5. Информационно-аналитический бюллетень № 1 АОКИ (Ассоциация организаций по клиническим исследованиям). Москва, 2011.
6. Сокова Е. А. Экспертиза пострегистрационных клинических данных, вносимых в регистрационное досье. Материалы лекции. М.: ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития России, 2009 г. [неопубл.].
7. Griffin J. P., O'Grady J. The Textbook of Pharmaceutical Medicine, fourth edition, BMJ Books, 2002 г.
8. Prescription Medicines Code of Practice Authority. Code of Practice for the Pharmaceutical Industry 2001, Clause 14.1, Prescription. London: Medicines Code of Practice Authority, 2001 г.
9. <http://www.roszdravnadzor.ru>

**Сведения об авторах:****Алеева Гузель Нуровна**

директор департамента регуляторного обеспечения, заместитель генерального директора ООО «ШТАДА ФармДевелопмент», г. Москва, Россия, д-р мед. наук

**Полторанов Владимир Владимирович**

начальник медико-экспериментального управления ООО «ШТАДА ФармДевелопмент», г. Москва, Россия

**Конюшкова Анастасия Николаевна**

менеджер по медицинским исследованиям ООО «ШТАДА ФармДевелопмент», г. Москва, Россия

**Адрес для переписки:**

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5

Телефон: +7 (495) 974-70-00

E-mail: [pharmd@stada.ru](mailto:pharmd@stada.ru)

**RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE****Methodology****Basic Principles of the Clinical Trials of Drugs**

G. N. Aleeva, V. V. Poltoranov, A. N. Konushkova

The article presents an overview of modern approaches to organization of clinical trials and their performance in the Russian Federation.

**KEYWORDS:** Good Clinical Practice; evidence-based medicine; phases of clinical trials; controlled trials methodology; analysis of clinical trials results; medical department of a pharma company.



реклама



СОЗДАННАЯ ДЛЯ РОСТА

**STADA CIS** – российский холдинг в составе международной группы STADA AG, объединяет лидеров фармрынка РФ – НИЖФАРМ, МАКИЗ-ФАРМА, ХЕМОФАРМ и СКОПИНФАРМ.

### НАШИ ПРИНЦИПЫ, КОТОРЫЕ РАБОТАЮТ:

- ★ Непрерывное развитие – залог успеха
- ★ Условие успеха – забота о потребителе
- ★ Доверие потребителя – в гарантии качества



## Роль и место медицинских технологий в современных системах здравоохранения

А. М. Третьякова

Ассоциация международных производителей медицинских изделий IMEDA, г. Москва, Россия

Медико-технологическая отрасль является уникальной и передовой по ряду параметров. Она радикально отличается как от промышленных технологий, так и от фармацевтической индустрии. Внедрение и широкое использование высокотехнологичных медицинских изделий (оборудования и расходных материалов) позволило медицине сделать колоссальный шаг вперед в плане тиражируемости, массовости и предсказуемости клинических и диагностических результатов. Использование холистического подхода и учет всех ключевых факторов оценки медицинских технологий позволяет получить максимальный эффект при их выборе и внедрении. Ключевая роль медицинских изделий сегодня и завтра состоит именно в том, чтобы обеспечить максимально эффективный перенос приоритетов с лечения и реабилитации на этапы профилактики и диагностики, а также сдерживать затраты на инфраструктуру, используя возможности малоинвазивной, амбулаторной хирургии и телемедицины.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** основные характеристики медико-технологической отрасли, высокотехнологичные медицинские изделия, роль современных медицинских изделий, холистический подход к оценке медицинских технологий, инвестиционная эффективность финансирования систем здравоохранения.

За последние 20 лет стало очевидно, что ни одна современная система здравоохранения не может развиваться без повсеместного и постоянного внедрения высоких медицинских технологий во всех областях клиники и диагностики. Именно внедрение и широкое использование высокотехнологичных медицинских изделий (оборудования и расходных материалов) позволило медицине сделать колоссальный шаг вперед в плане тиражируемости, массовости и предсказуемости клинических и диагностических результатов. Мы постоянно слышим о всевозможных инновационных решениях в медицине, множество ученых в сотнях научных центров по всему миру работают над созданием все более и более совершенной техники и материалов для медицинских нужд. Особенно стремительно медицинские технологии стали развиваться с конца 80-х — начала 90-х гг. XX века, тогда же, когда в России появились первые зарубежные модели медицинского оборудования и расходных материалов. За 20 лет в России был пройден огромный путь от почти полной технологической изоляции до активного участия российских специалистов в создании и разработке новейших технологий, которые используются по всему миру.

Говоря о роли медико-технологического сектора в медицине, невозможно не упомянуть, что системы здравоохранения в развитых странах подвергаются сегодня серьезным изменениям, и концепции развития здравоохранения пересматриваются в связи с несколькими демографическими и экономическими факторами. Прежде всего это:

1) стареющее население;

2) преобладание хронических неинфекционных заболеваний;

3) экономическая неустойчивость систем здравоохранения;

4) потребность переноса акцента с лечения болезней на управление здоровьем;

5) эффективное внедрение альтернативных решений, таких как использование медицинских технологий в домашних условиях (удаленно);

6) недостаток квалифицированных медицинских специалистов, способных быстро внедрять и осваивать новейшие методики.

По оценкам экспертов компании Прайс Уотерхаус Куперс (Price Waterhouse Coopers), проводивших глобальное исследование «Здравоохранение 2020: создание устойчивого будущего» («HEALTH CAST 2020: CREATING SUSTAINABLE FUTURE») [1] в 2010 г., «системы здравоохранения, существующие на настоящий момент в мире, смогут устойчиво развиваться не более 15 лет, если не будут проведены радикальные изменения». С чем же связана такая неустойчивость и острая потребность перемен? Опрошенные в ходе исследования эксперты здравоохранения (580 в 27 странах мира) отметили основные факторы, среди которых одно из ведущих мест заняли технологии и их адекватное использование — как возможность интеграции усилий разных частей системы здравоохранения и потребителей медицинских услуг.

Медико-технологическая отрасль, таким образом, является не только поставщиком конкретных технологических решений для клинической и диагностической практики, но также и источником дополнительных эко-

номических возможностей для повышения доступности качественной медицинской помощи всему населению, охваченному системами здравоохранения.

Медико-технологическая отрасль является уникальной и передовой по ряду параметров. Она радикально отличается как от промышленных технологий, так и от фармацевтической индустрии. Основные характеристики медико-технологической отрасли в современном глобальном мире:

- Инновационный и исключительно динамичный характер: это отрасль, очень быстро вбирающая в себя все технологические новинки из всех отраслей науки и промышленности — второй в рейтинге венчурных капиталистов США в 2010 г.! Более привлекательной и перспективной для инвестиций является только область телекоммуникаций.
- Высокая скорость изменений: средний срок жизненного цикла одного современного медицинского изделия (до появления модификации или новой опции) составляет от 18 до 24 месяцев. Для сравнения — срок разработки и жизни фармацевтического препарата на рынке измеряется десятилетиями, а то и столетиями.
- Высокая роль инновационного предпринимательства. По оценкам американских и европейских экспертов до 80 % предприятий-производителей насчитывают менее 50 сотрудников; наиболее активными участниками рынка являются предприятия малого и среднего бизнеса, которые быстро и гибко реагируют на потребности рынка и ищут оптимальные решения для самых узких и специализированных ниш.
- Инновации рождаются не в лабораториях, как в случае с фармацевтическими препаратами, а в руках и умах потребителей-пользователей, а затем дорабатываются и тестируются инженерами и учеными исследовательских центров компаний-производителей. Большое значение имеет обратная связь и постоянная работа с потребителем. В основном технологическое решение «подбирается» под конкретную клиническую или диагностическую практику, т. е. для отрасли характерно очень точное «попадание» в цель в плане запроса потребителя — ведь идеи и их воплощение зачастую являются плодом совместного творчества.

Необходимо отметить еще несколько особенностей, которые непосредственно влияют на то, как именно медицинские приборы и расходные материалы внедряются в практику медицинских учреждений.

В отличие от той же фармацевтической индустрии, в медицинских изделиях ключевой становится роль профессионального уровня конкретного врача или коллектива медицинского учреждения при выборе технологий, с помощью которых решается та или иная медицинская задача. Не секрет, что на-

личие даже самой передовой техники в ЛПУ, где нет подготовленных и обученных специалистов, не дает никаких положительных результатов. А в тех ЛПУ, где специалисты являются приверженцами альтернативных технологий, возникает проблема отторжения и высокочрезвычайно затратного внедрения уже закупленного дорогостоящего оборудования. Разница в навыках и потребностях специалистов из ЛПУ разного уровня очевидна и оправдана: объем и сложность задач, стоящих перед медиками специализированных центров мирового уровня, не тождественны проблемам, с которыми в каждодневной практике сталкиваются врачи районных и сельских больниц. К счастью, современные медицинские изделия предоставляют весь спектр возможностей, максимально адаптированных под разные потребности! В основе оценки и выбора медицинской технологии (изделия) лежит комплекс уникальных факторов, определяющих комплектацию и функционал изделия: объем вмешательств, срок службы, условия эксплуатации, уровень компетентности персонала, доступность регулярного обслуживания и обучения как врачебного, так и среднего медицинского персонала.

Большой проблемой для администраторов и регуляторов здравоохранения является огромная номенклатура медицинских изделий исключительно специфического характера, оценить которую могут только узкие специалисты из разных областей медицины: ни в одной стране мира нет эффективной единой централизованной службы, способной оценить и понять все аспекты применения и внедрения всех медицинских изделий. Ведь им бы пришлось разбираться во всем спектре: от средств индивидуальной защиты медицинского персонала и средств реабилитации инвалидов до сложнейшей диагностической и хирургической техники, включающей тысячи наименований расходных материалов и аксессуаров.

И, тем не менее, несмотря на всю сложность медико-технологического сектора, правительства наиболее развитых стран, включая Россию, все большее внимание уделяют возможностям, который он предоставляет.

Так, в итоговом докладе Европейской конференции по медицинским изделиям и инновациям, которая состоялась в феврале 2011 г. говорится [2]:

- *«Медицинские технологии могут предоставить инновационные решения для европейских систем здравоохранения, которые смогут адекватно соответствовать тем долгосрочными и краткосрочными вызовам, перед которыми стоит европейское общество.»*
- *«Инновации должны рассматриваться в более широком, интегрированном смысле, с приоритетом «пациентоцентричного» и холистического подхода.»*



**Рис. 1.** Составляющие «холистического» подхода к оценке медицинских технологий

- *Внедрение инновационных технологий в здравоохранении должно сопровождаться дополнительными исследованиями в области защиты персональных данных...» и т. д.*

Хотелось бы остановиться несколько более подробно на вопросе о «холистическом» подходе к оценке медицинских технологий. В настоящее время в международном медико-технологическом сообществе все больше говорится о том, что необходимо использовать «холистический», т. е. целостный, интегрированный подход к определению ценности медицинских технологий с учетом таких характеристик, как эффективность, доступность, предсказуемость и сокращение затрат (рис. 1).

В недалеком прошлом многие системы оценки и допуска в государственные стандарты оказания медицинской помощи и у нас, и на Западе грешили однобоким подходом и акцентом на одном из этих ключевых факторов. Как результат, многие технологии или не оправдывали надежд в связи с высокими затратами на внедрение и обучение персонала (акцент на эффективность), или не давали достаточного клинического эффекта (акцент на предсказуемость), либо не могли быть широко использованы по причине плохой тиражируемости, что часто касается хирургических технологий, где велика роль конкретного хирурга в мастерстве и качестве используемых инструментов и оборудования. Только использование холистического подхода и учет всех ключевых факторов оценки медицинских технологий позволяет получить максимальный эффект при их выборе и внедрении.

Отдельно следует упомянуть проблему сокращения затрат на приобретение той или иной технологии, которая во многих случаях трактуется как прямые затраты без учета комплексного экономического эффекта от внедрения и использования. А ведь именно современные медицинские изделия могут обеспечить

значительную экономию средств в здравоохранении за счет сокращения инфраструктурных издержек (количество стационаров, обслуживающего и медицинского персонала в них, содержание инфраструктурных объектов и оказание социальной поддержки пациентам, частично или полностью потерявшим трудоспособность в результате несвоевременного лечения или неверно поставленного диагноза). Одним из ярких примеров такой экономии можно считать работу С. Klersy с соавторами, посвященную применению медицинских технологий в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3, 4]. Одним из самых важных

компонентов этого лечения является недопущение обострений, которые повлекут за собой срочную госпитализацию, соответствующую терапию и очень часто окончательную инвалидизацию. Таким образом, регулярный и качественный мониторинг состояния пациентов — это ключевая задача. Традиционный подход подразумевает частые визиты пациента к врачу. Альтернативой визитам к врачу может быть мониторинг на дому: или с помощью подробных и структурированных интервью с пациентом по телефону, или с помощью современных технологий. Сегодня технологии позволяют передавать собранные устройством данные о состоянии пациента через внешние мониторы или напрямую имплантируемым устройством.

И какие же мы получаем результаты? С. Klersy провела обзор 21 контролируемого рандомизируемого исследования длительностью в 1 год, в которых сравнила 2 подхода к управлению ХСН.

В группе пациентов, которые наблюдались традиционными способами и посещали врача для контроля состояния, 42 % пациентов было госпитализировано с обострением в течение года. В группе пациентов, мониторинг которых осуществлялся удаленно, процент пациентов, госпитализированных с обострением, составлял 29,5 %.

Итак, этот отчет позволяет оценить, что один пациент на удаленном контроле экономит около 450 евро, тогда как расходы на мониторинг традиционным способом составляют около 1000 евро. Эксперты в области экономики здравоохранения называют такие решения, которые не только показывают лучшие клинические результаты, но и позволяют сократить затраты, «доминантной терапевтической альтернативой».

Мы понимаем, что модель, предложенная С. Klersy, не включает некоторые факторы, как, например, инвестиции в обеспечение всех пациентов имплантируе-



Рис. 2. Ожидаемые затраты на ведение больных с переломами шейки бедра, диабетом и онкологическими заболеваниями [5, 6]

мыми кардиомониторами с возможностью удаленного контроля. Однако авторы считают очевидным, что часть средств, которые будут сэкономлены в процессе мониторинга таких пациентов, могут быть направлены на инвестиции, необходимые для внедрения этой технологии. Если экстраполировать этот результат на ситуацию с ХСН в 27 странах Евросоюза, то мы получаем следующую картину: в Евросоюзе насчитывается 12,5 млн пациентов с ХСН, умножаем на 450 евро — получаем экономию в 5,6 млрд евро в год!

Исследование С. Klersy показало, что отсутствие необходимого финансирования для внедрения такой технологии — это основное препятствие для ее широкого распространения. Конечно, частично сэкономленные средства будут направлены на приобретение необходимых имплантируемых кардиомониторов, но не полностью! Кроме того, со счетов нельзя сбрасывать расходы на лечение и реабилитацию пациентов, госпитализированных с обострением, а также их качество жизни, возможность их реабилитации и возможную инвалидизацию.

Пример, который мы приводим в настоящей статье, — это прекрасная иллюстрация возможностей медицинских изделий и масштаба клинического и экономического результата, которого можно добиться, применяя холистический подход к оценке влияния медицинского изделия на всю систему здравоохранения. Если же мы посмотрим на прогнозируемую статистику по заболеваниям, в лечении которых медицинские изделия играют уже сегодня ключевую роль, то необходимость применения холистического подхода и скорейших изменений в выборе и финансировании медицинских технологий станет очевидна.

Эксперты ВОЗ подсчитали, что с учетом планируемого увеличения продолжительности жизни мы мо-

жем ожидать гигантского роста таких проблем, как онкология, диабет и др. [5, 6]. Расчеты показывают, что в глобальном масштабе нас ждет необходимость финансировать и создавать инфраструктуру на порядок более сложную уже в течение следующего десятилетия.

Ниже приведены некоторые расчеты, которые были сделаны для населения всего мира и при условии, что только **половина** увеличившейся продолжительности жизни не будет прожита здоровыми (рис. 2).

Таким образом, мы видим, что нагрузка на систему мирового здравоохранения только по этим трем «проблемным» направлениям станет практически неподъемной для общества.

Мировые эксперты все чаще говорят о «парадоксе увеличения продолжительности жизни», который можно представить себе, как три взаимосвязанных и последовательных этапа (рис. 3).

В последние годы главы правительств европейских и других развитых экономик вынуждены все чаще говорить о том, что необходимо изменить сами цели и задачи национальных систем здравоохранения. Так, в частности, страны Европейского сообщества определяют для себя главную задачу системы здравоохранения на ближайшие десятилетия — сокращение заболеваемости и управление здоровьем, т. е. поддержание стареющего населения как можно дольше «не больным», а не лечение выявляемых болезней [7].

Очевидно, что при таком прогнозе, который мы видим на ближайшие десятилетия, приходится говорить и о полной смене подходов к выделению приоритетных направлений в развитии здравоохранения и системы его финансирования. Уже сейчас видны недостатки существующей системы, которые, увы, характерны для всех стран и не только для России.

По данным ВОЗ, глобальные убытки в системе здравоохранения составляют 300 млрд долл. в год, а от 20 до 40 % всех ресурсов используются неэффективно [8].

Правительства всех стран мира вынуждены обратить внимание на то, что устранить такие огромные проблемы при ухудшающейся демографической и экономической ситуации «старыми» методами уже не представляется возможным. В связи с этим разрабатываются новые концепции, в основе которых лежит мысль о том, что финансирование систем здравоохранения должно носить не характер затрат, а характер инвестиций. А сами результаты финансирования должны оцениваться с точки зрения именно *инвестиционной эффективности*. Здоровье нации и эффективно

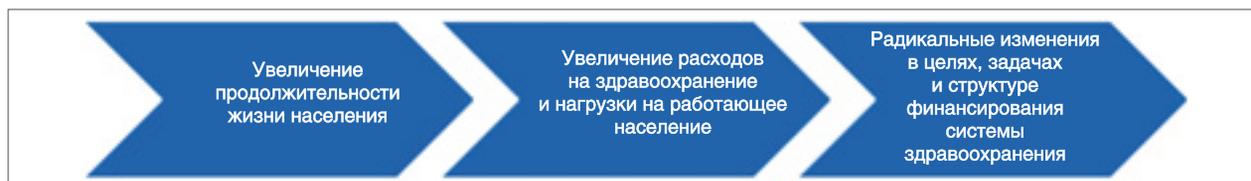


Рис. 3. Парадоксальное влияние увеличения продолжительности жизни на здравоохранение



Рис. 4. Цикл оказания медицинской помощи

работающая система здравоохранения — это важнейший актив и преимущество в глобальной конкуренции стран. Ведь развитые страны будут вынуждены еще долгие десятилетия конкурировать с развивающимися на мировом рынке товаров и услуг, которые в Европе, Северной Америке и России будут производить все более пожилые и опытные граждане, которые должны быть в такой ситуации достаточно здоровыми, чтобы обеспечить устойчивые позиции и рост в конкуренции с молодыми экономиками (и в прямом, и в переносном смысле — так как известно, что в развивающихся странах BRIC, кроме России, значительная доля молодого населения и высокая рождаемость) [9].

Европа и Америка уже приходят к новой концепции развития здравоохранения от «Health is Cost» (здоровье стоит денег) к «Health is Wealth» (здоровье — это благосостояние). А значит, изменяется и модель финансирования здравоохранения: от «Treatment Based» (направленной на проведение процедур) к «Patient Centered» (пациентоцентричной) [10].

Если же мы рассмотрим цикл оказания медицинской помощи в системе здравоохранения и вес, и стоимость для общества его основных этапов, то обнаружим интересную закономерность.

Всего выделяют пять основных этапов цикла оказания медицинской помощи (рис. 4).

При этом известно, что основные затраты в настоящее время выделяются на этап лечения и реабилитации (97 % затрат в Евросоюзе), однако при адекватном проведении профилактики и диагностики заболеваний, которые во всем мире значительно недофинансированы, эти затраты возможно снизить.

Простой пример — внутрибольничные инфекции (ВБИ). В России от ВБИ ежегодно страдают до 2,5 млн пациентов и около 320 тыс. медицинских работников. В структуре профессиональных болезней медработников первое место стабильно занимают именно инфекционные заболевания (в среднем 80,2 %). Минимальный экономический ущерб в России ежегодно составляет 5 млрд рублей.

Согласно официально проведенным исследованиям существует 11 основных методов профилактики и использования определенных технологий, которые играют решающую роль в борьбе с ВБИ. В основе — создание процессов и линк-процедур от малых к сложным. Среди, казалось бы, «не глобальной проблемы ЛПУ» — катетероассоциированное инфицирование больного, возникающее при нарушении протокола постановки катетера. Решение проблемы лежит, в частности, в применении специальных наклеек для фиксации катетеров с нанесенным хлоргексидином, использовании перекиси водорода, а также других инновационных решений.

Еще один из источников риска возникновения инфекции находится в области человеческого фактора (медицинского персонала) и качества обработки медицинского инструментария (особенно современного, производимого на основе новых материалов — силикона, композитных сплавов, и имеющего зачастую микроразмеры). Решений много — от специальных стерилизационных систем до систем мониторинга и контроля качества стерилизации, контроля чистоты рук медперсонала. Самое главное, на мировом уровне внедряются подходы, минимизирующие влияние человеческого фактора, а также объективные, современные методы контроля.

По оценке Министерства здравоохранения Великобритании, минимальная стоимость лечения одного случая ВБИ составляет 4300 фунтов стерлингов (~6500 долл. США). Министерством была разработана и внедрена в 2004 г. специальная программа по профилактике ВБИ, которая сейчас уже дает хорошие результаты. Например, в течение 2009 г. случаи заражения ВБИ сократились с 300 (в среднем) в месяц в начале года до 150 в месяц в конце года. Таких впечатляющих результатов удалось достигнуть благодаря повсеместному внедрению инновационных технологий и комплексного подхода в воздействии на основные причины ВБИ в медицинских учреждениях Соединенного королевства. Великобритания стала первой страной, которая ввела обязательную отчетность лечебных учреждений по учету случаев ВБИ.

Ключевая роль медицинских изделий состоит именно в том, чтобы обеспечить максимально эффективный перенос приоритетов с лечения и реабилитации на этапы профилактики и диагностики, а также сдерживать затраты на инфраструктуру, используя по возможности малоинвазивную, амбулаторную хирургию и телемедицину.

Для того чтобы обеспечить эффективный переход к этой новой парадигме и максимально использовать возможности, предоставляемые новейшими технологиями, требуются существенные изменения в здравоохранении (рис. 5).

Только при таких условиях инвестиции в медицинские технологии и медицинские изделия будут ра-



Рис. 5. Необходимые изменения в здравоохранении

ботать на благо общества и сторицей вернуться каждому в виде долгого и крепкого здоровья, доступного каждому гражданину России.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Health Cast 2020: creating a sustainable future. Price Water House Coopers study 2010. [http://download.pwc.com/ie/pubs/Healthcast\\_2020.pdf](http://download.pwc.com/ie/pubs/Healthcast_2020.pdf).
2. Elements for conclusions. High level HEALTH conference on innovation in Medical Technology. Sherpa meeting — 11/02/2011. [http://ec.europa.eu/health/events/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/events/index_en.htm)
3. Klersy C., De Silvestri A., Gabutti G., Raisaro A., Curti M., Regoli F., Auricchio A. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(4): 450—459.

4. Who wants to save euro 5,6 bil? Telemonitoring and eHealth: more than fancy gadgetry. Eucomed site, <http://www.eucomed.org/blog/72/59/Who-wants-to-save-5-6-billion-Telemonitoring-and-eHealth-more-than-fancy-gadgetry/>
5. Sassi F., Cecchini M., Lauer J. and Chisholm D. Improving lifestyles, tackling obesity: the health and economic impact of prevention strategies. OECD health working papers № 48. [http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecdhealth-working-papers\\_18152015](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecdhealth-working-papers_18152015).
6. Hurst J., Sassi F. The prevention of life-style related chronic diseases: an economic framework. OECD health working paper № 32. <http://www.oecd.org/dataoecd/57/14/40324263.pdf>.
7. Elements for conclusions. High level HEALTH conference on innovation in Medical Technology. Sherpa meeting — 11/02/2011. [http://ec.europa.eu/health/events/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/events/index_en.htm).
8. Доклад ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире, 2010 г. [http://www.who.int/whr/2010/whr10\\_ru.pdf](http://www.who.int/whr/2010/whr10_ru.pdf).
9. Трагакес Э., Лессоф Ф. Системы здравоохранения: время перемен. Россия 2003. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0006/95937/e81966r.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/95937/e81966r.pdf).
10. Towards a sustainable healthcare model. COCIR White paper. [http://www.cocir.org/uploads/documents/46-46-cocir\\_hta\\_position\\_paper\\_fi\\_nal\\_20\\_october\\_2010.pdf](http://www.cocir.org/uploads/documents/46-46-cocir_hta_position_paper_fi_nal_20_october_2010.pdf) Measuring the value of the medical technology, devices and healthcare IT. The role of health technology assessment. COCIR position paper. [http://www.cocir.org/uploads/documents/46-46-cocir\\_hta\\_position\\_paper\\_fi\\_nal\\_20\\_october\\_2010.pdf](http://www.cocir.org/uploads/documents/46-46-cocir_hta_position_paper_fi_nal_20_october_2010.pdf).

#### Сведения об авторе:

##### Третьякова Александра Михайловна

исполнительный директор, Ассоциация международных производителей медицинских изделий IMEDA, г. Москва, Россия

##### Адрес для переписки:

127055, г. Москва, ул. Сушевская, д. 12, офис 23

Телефон: +7 (495) 979-48-03

E-mail: a.tretiakova@imeda.ru

## POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

### Management and Health Economics

# The Role and Place of Medical Technologies in Modern Healthcare Systems

A. M. Tretiakova

The field of medical technology is a unique and leading area by the number of parameters. It is substantially different to industrial technology as well as to pharmaceutical industry. Implementation and wide application of high-tech medical devices (instrumentation and medical consumables) allowed medicine to make a giant step forward regarding replicability, large-scale involvement and predictability of the clinical and diagnostic results. The use of holistic approach and recognition of all key medical technology assessment factors allow gaining the maximum effect in selecting and implementing medical technologies. The main role of medical devices for today and tomorrow is to facilitate the maximum effective priority shift from the treatment and rehabilitation towards prevention and diagnostics, and also to constrain infrastructure costs using minimally invasive ambulatory surgical procedures and telemedicine.

**KEYWORDS:** key features of the medical technology field, high-tech medical devices, the role of modern medical devices, holistic approach to health technology assessment, efficiency of healthcare investments.

## Некоторые особенности высокотехнологичных методов диагностики в ядерной медицине

А. В. Баранов, Д. В. Вахрушев

ЗАО «Независимый институт испытаний медицинской техники» (НИИМТ), г. Москва, Россия

Рассмотрены современные наиболее информативные высокотехнологичные методы диагностики, применяемые в ядерной медицине. Оказание медицинской высококвалифицированной помощи при обширном ряде нозологий невозможно без установления верифицированного диагноза. При этом применение только методов стандартной визуализации недостаточно для оценки функциональности патологического процесса. Вместе с тем, имеющиеся способы определения функций патологического очага не всегда позволяют точно локализовать и анатомически выверить даже первичный очаг поражения. Совместное применение двух, а иногда и большего количества методов дает возможность врачам не только улучшить качество диагностики, но и выявить на ранних этапах малозаметные очаги патологий, расположенные вне первично измененных тканей. Применение методов радионуклидной визуализации позволяет оценить функциональные особенности пораженных органов и систем и выбрать наиболее адекватный протокол лечения. Приводится сравнительный анализ эффективности, диагностической информативности отдельных методов с учетом их технической составляющей. Рассмотрены аппаратные решения и технологические схемы, применяемые в практике и реализованные как в нашей стране, так и за рубежом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** позитронно-эмиссионная томография, ядерная медицина, радионуклид.

Применение радионуклидов в диагностике патологических процессов можно отнести к периоду открытия их родства (тропности) к конкретным тканям человека.

В конце 20-х годов XX века впервые были использованы меченые соединения в клинической практике. Тогда в 1927 г. американские врачи Герман Блумгарт (Hermann Blumgart) и Сома Вайс (Soma Weiss) опубликовали работы по использованию газа радона для определения гемодинамики у больных сердечной недостаточностью.

Хорошей иллюстрацией использования радиоактивных веществ в медицине является закономерность распределения радиоактивного йода [1, 2] при различных заболеваниях щитовидной железы, выявленная в 1939 г. Джозефом Гамильтоном (Joseph Gilbert Hamilton). Им впервые была эмпирически определена нормальная скорость накопления препарата в щитовидной железе. При быстром накоплении диагностировалась гиперфункция щитовидной железы, а если накопление шло медленнее, чем в норме, то — гипопункция.

Важным этапом развития радионуклидной диагностики стало техническое переоснащение регистрирующей аппаратуры, замена счетчиков Гейгера на сцинтилляционные датчики.

В середине 1950-х гг., с развитием атомной промышленности, появилась возможность производить в достаточных количествах различные искусственные радионуклиды, что привело к расширению ассорти-

мента органотропных радиофармпрепаратов (РФП). В это же время совершенствовались и радиометрические приборы.

Так появилась возможность ввести радиоактивную метку в гиппуровую кислоту, которая традиционно использовалась для определения функционального состояния канальцевого аппарата почек [3]. При введении меченого радионуклидами гиппурана и внешней радиометрии раздельно каждой из почек получали две кривые, которые представляли собой графики накопления и выведения препарата каждой из почек — ренограммы. Изменение формы и высоты кривых характеризовали ту или иную патологию. Описанная методика представляет собой классический случай динамического, так называемого функционального, исследования.

Следующим этапом в развитии радионуклидной визуализации стало создание сканера. Было предложено измерять радиоактивность, перемещая датчик радиометра вдоль исследуемого органа, при этом получалась сумма срезов. Такая совокупность линейных срезов или сканов получила название сканограммы, а метод — сканирование.

Создание новых приборов стимулировало разработку новых РФП. Появилась возможность для визуализации на сканере различных органов: щитовидной железы с  $^{131}\text{I}$ , печени с  $^{197}\text{Au}$ , почек с  $^{169}\text{Yb}$ , сердца с  $^{201}\text{Tl}$ , легких с  $^{133}\text{Xe}$ , поджелудочной железы с  $^{75}\text{Se}$  и т. д. [1, 4]. При отсутствии ультразвуковой диагностики (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) радио-

нуклидное сканирование являлось единственным методом визуализации очагового поражения органов и тканей.

Большинство из перечисленных РФП имело повышенную радиотоксичность в основном из-за большого периода полураспада ( $T_{1/2}$ ), например у  $^{75}\text{Se}$  — 121 день. Оптимальным для проведения исследования являлся бы препарат с небольшим  $T_{1/2}$ , в идеале — несколько часов или минут.

Проблема была решена с помощью применения генераторов радиоактивных изотопов. Принцип работы генератора основывается на том, что распад некоторых нестабильных элементов заканчивается не образованием стабильного изотопа, а созданием дочернего, нового нестабильного элемента [5].

В медицинской диагностической практике используются чаще всего две генераторные пары  $^{113}\text{Sn}$ — $^{113\text{m}}\text{In}$  и  $^{99\text{m}}\text{Mo}$ — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . В России, да и за рубежом, чаще работают с радиоактивным изотопом  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [6], имеющим идеальный для скинтиграфии моноэнергетический спектр  $\gamma$ -излучения и  $T_{1/2}$  — 6 часов. Для его получения используется  $^{99}\text{Mo}$ ,  $T_{1/2}$  которого  $\sim 7$  суток.

В конце 60-х — начале 70-х гг. прошлого века бурное развитие технологии создания крупных кристаллов, химии полимеров и радиоэлектроники позволило создать качественно новый вид радиометрического прибора — гамма-камеру.

При попадании  $\gamma$ -квантов кристалл засвечивается целиком, но с разной интенсивностью, наибольшей в месте попадания частицы [1, 7]. Несложная плечевая электронная схема опроса ФЭУ<sup>1</sup> позволяет определить координаты попадания частицы и вывести их на дисплей прибора. Изображения, полученные на гамма-камере, получили название скинтиграммы, а метод — скинтиграфии.

В настоящее время для диагностики используются РФП на основе технеция, йода, таллия и др. [8]. Перспективы развития методик радиоизотопной диагностики сводятся к замене радионуклидов с большим  $T_{1/2}$  на короткоживущие радиоизотопы, не испускающие  $\beta$ -частиц ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ). Внедрение в клиническую практику инертных радиоактивных газов  $^{133}\text{Xe}$  и  $^{85}\text{Kr}$  позволит получить наиболее адекватный и прямой способ оценки вентиляции легких.

На первых гамма-камерах регистрация количества частиц происходила за счет длительного «запоминающего» свечения люминофора дисплея. С развитием компьютерных технологий все гамма-камеры оборудовались запоминающим устройством и программами обработки изображения. Бурное развитие компьютерной техники в 1980-е гг. привело к созданию новых систем обработки скинтиграмм, в частности к созданию эмиссионного компьютерного томографа [1, 4].

<sup>1</sup> ФЭУ — фотоэлектронный умножитель.

В 1931 г. Отто Варбург (Otto Warburg) обнаружил, что злокачественные опухоли отличаются повышенным уровнем потребления глюкозы [9].

Концепция эмиссионной и трансмиссионной томографии была представлена Давидом Кухлем (David Edmund Kuhl) и Роем Эдвардсом (Roy Edwards) в конце 1950-х гг. Майкл Тер-Погосян (Michael Ter-Pogossian) в 1975 г. совместно с Дж. Эуджен-Робинсон (J. Eugene Robinson) и К. Шарп Кук (C. Sharp Cook) изобрел способ регистрации  $\gamma$ -квантов после аннигиляции позитронов. Им впервые сконструирован позитронно-эмиссионный томограф (ПЭТ) [9].

В 1977 г. Л. Соколов (L. Sokoloff) предложил измерять локальный уровень метаболического потребления глюкозы в мозгу крыс с помощью дезокси-глюкозы, меченой радиоактивным изотопом углерода. Майкл Фелпс (Michael Edward Phelps) в 1979 г. предложил измерять тот же параметр у людей с помощью дезокси-глюкозы, меченой радиоактивным изотопом фтора  $^{18}\text{F}$  — фтородезоксиглюкозы (ФДГ) [5, 10]. ФДГ является аналогом глюкозы на нескольких этапах ее метаболизма, но, в отличие от глюкозы, метаболизм ФДГ прекращается преждевременно и ее продукт накапливается в тканях.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-исследование) расширила наше понимание биохимических основ нормальной и патологической работы систем внутри организма и позволила проводить биохимические исследования пациентам *in vivo* одновременно с их лечением.

ПЭТ-исследование — высокоспецифичный, неинвазивный метод визуализации, при котором с помощью меченых короткоживущими радионуклидами соединений получают трехмерное цветное изображение распределения этих веществ в организме [4, 11]. В отличие от УЗИ, КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ), визуализирующих анатомические структуры, ПЭТ-исследование дает информацию о биохимических процессах, метаболической активности и функциях организма, которую невозможно получить другими способами [11]. Наиболее избирательной, специфичной и адекватной является терапия, выбранная на основании данных исследования нарушений биохимических процессов, лежащих в основе заболеваний. Определение биохимических нарушений обеспечивает наиболее раннюю диагностику заболеваний, даже на досимптомных стадиях, еще до того, как израсходованы резервы или истощены компенсаторные механизмы организма [12]. Оценка возможности восстановления функции позволяет объективно определять эффективность терапевтических вмешательств для каждого конкретного пациента.

Учитывая это, ПЭТ-исследование нашло применение в изучении многих биохимических процессов *in vivo*, когда локализация и протяженность патологи-

ческого процесса неизвестна, а использование эффективного метода диагностики «во всем теле» является первостепенной задачей. Получение объемных изображений после ПЭТ-сканирования облегчает диагностику заболеваний и позволяет выявить отдаленные метастазы [11].

ПЭТ-исследование предоставляет возможность визуализировать ход биологических процессов *in vivo*. Визуализация реализуется путем интеграции двух методик: анализа кинетики метки и КТ. Анализ кинетики метки включает в себя применение меченых радиоактивными изотопами биологически активных веществ (что и является меткой) и математических моделей, описывающих кинетику метки при ее вовлечении в биологический процесс. Измерение концентрации метки в ткани, необходимое для математической модели, производится ПЭТ-сканером. Результатом является трехмерное изображение распределения радионуклида в анатомическом органе.

Меченые радиоизотопами метки и метод анализа кинетики метки используются для количественной оценки таких процессов, как кровоток, мембранный транспорт, метаболизм, синтез, лиганд-рецепторные взаимодействия, картирование аксональных зон протекания антероградной и ретроградной диффузией, регистрация моментов клеточного деления, маркерный анализ с использованием метода рекомбинантной ДНК, радиоиммунный анализ, исследования взаимодействия препаратов с химическими системами организма [13]. Методика использования меток продолжает оставаться одной из самых чувствительных и широко используемых для анализа состояния биологических систем. ПЭТ-исследование связывает воедино точные и клинические науки благодаря общности методов и решаемых задач.

В процессе ПЭТ-исследования позитрон-эмиттирующий радиоизотоп вводится пациенту внутривенно или путем ингаляции. После этого изотоп циркулирует в кровяном русле, достигает патологического очага и накапливается в нем. Как только происходит аннигиляция, томограф регистрирует локализацию изотопа и вычисляет его концентрацию. Линия, которая возникает после аннигиляции, отражает собой эмиссию двух  $\gamma$ -квантов с энергией 511 кэВ, направленных приблизительно на 180 градусов (противоположно) друг к другу [4]. Работа томографа заключается в том, чтобы регистрировать эти лучи, означающие, что позитронная аннигиляция произошла где-то на данной линии совпадения. Когда  $\gamma$ -кванты взаимодействуют с кристаллами сцинтиллятора, изготовленными, например, из германата висмута, они преобразуются в фотоны света.

В ПЭТ-исследованиях используются соединения, меченые  $^{11}\text{C}$  ( $T_{1/2}$  — 20,4 мин);  $^{13}\text{N}$  ( $T_{1/2}$  — 10,0 мин);  $^{15}\text{O}$  ( $T_{1/2}$  — 2,1 мин);  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2}$  — 109 мин);

$^{82}\text{Rb}$  ( $T_{1/2}$  — 1,25 мин). Все они являются короткоживущими радионуклидами, и синтез на их основе меченых веществ представляет собой сложную задачу [10]. Ввиду того, что радионуклид  $^{18}\text{F}$  — один из наиболее удобных для клинического использования, на его основе синтезируется самый обширный класс фармпрепаратов для ПЭТ, среди которых наиболее широко используется ФДГ.

Указанные изотопы являются единственными формами «физиологических» элементов ( $^{18}\text{F}$  используется как замена водорода), которые в результате позитронного распада с последующей аннигиляцией испускают ионизирующее излучение, способное проникать сквозь тело и регистрироваться за его пределами. Фармпрепараты, метаболиты и их аналоги могут быть помечены этими радиоизотопами, при этом их химические или биологические свойства не изменяются.

Химическое соединение, помеченное таким радионуклидом, выбранным из ряда «физиологичных» короткоживущих радионуклидов, может быть метаболическим субстратом или одной из важных в биологическом отношении молекул. Эта технология при использовании соответствующих РФП и фармакокинетических моделей, описывающих распределение и метаболизм препарата в тканях, кровяном русле и межклеточном пространстве, позволяет неинвазивно и количественно оценивать ряд физиологических и биохимических процессов. В этом и состоит принципиальное отличие ПЭТ-исследования, которое называют «функциональной томографией», от КТ и МРТ, оценивающих структурные изменения тканей [14]. Биохимические процессы нарушаются фактически при всех заболеваниях, и эти нарушения обычно предшествуют анатомическим изменениям. ПЭТ-исследование дополняет диагностический процесс информацией о физиологических и метаболических расстройствах в очагах поражения, что существенно уточняет характеристику заболевания, позволяет уточнить диагноз и способствует выбору правильного протокола лечения.

Метод ПЭТ позволяет изучать на молекулярном уровне биохимические процессы организма в томографическом режиме. В онкологической практике ПЭТ дает возможность выявлять опухолевые очаги и количественно оценивать их активность [15]. Принцип функциональной визуализации опухолей выгодно отличает ПЭТ-исследование от анатомо-топографических методов лучевой диагностики (ультразвуковой томографии, рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии), которые оценивают динамику опухолевых субстратов по изменению их размеров и структуры. Специфичность ПЭТ-исследования заключается в возможности визуализации жизнеспособной опухолевой ткани и оценки ее биологической активности по степени интенсивности накопления в тканях метабо-

лического РФП. Таким образом, ПЭТ-исследования обеспечивают возможность получения уникальной информации, в частности, позволяют проводить достоверную дифференциальную диагностику злокачественных опухолей, доброкачественных новообразований и неопухолевых заболеваний, обеспечивают точное определение регионарной и отдаленной распространенности опухолевого процесса «во всем теле» и за одно исследование, объективную оценку эффективности проводимого лечения, а также раннее выявление рецидивов.

В применении ПЭТ-исследований исключительно с ФДГ выявлены ограничения, связанные, в частности, с неспособностью визуализации опухолей малых размеров, некоторых опухолей мозга и опухолей мочеполевой системы, а также с трудностями дифференцирования злокачественного новообразования и воспалительных изменений в окружающих тканях [11, 16]. Поэтому актуальной является задача разработки новых РФП с повышенной тканеспецифичностью и особенно с более высокой туморотропностью. Ведутся работы как по созданию новых РФП, меченых  $^{18}\text{F}$  (для устранения перечисленных недостатков ФДГ), так и РФП, меченых другими позитронно-излучающими радионуклидами.

Кроме изучения метаболизма опухолей и выявления истинной распространенности опухолевого процесса ПЭТ-исследования в онкологии имеют существенное значение для количественной оценки перфузии опухолей (для планирования системной или регионарной химиотерапии, определения проницаемости гематоэнцефалического барьера при лечении больных, имеющих опухоли головного мозга), а также для исследований фармакокинетики меченых противоопухолевых химиотерапевтических агентов.

Таким образом, по общепринятой оценке ведущих специалистов в области лучевой диагностики, ПЭТ-исследования являются чрезвычайно перспективными функциональными методами молекулярной визуализации опухолевых очагов у больных злокачественными новообразованиями [6, 10].

ПЭТ-исследование «всего тела» не включает исследование головного мозга. Эта область обследуется по специальной программе; в ряде случаев при опухолевых поражениях мозга иные методы исследования (КТ, МРТ) могут быть не менее информативными.

Ценнейшая информация, получаемая при обследовании больных злокачественными новообразованиями, позволяет считать ПЭТ-исследование одним из ведущих диагностических методов [10]. Это обстоятельство привело к резкому возрастанию относительной доли этих исследований в онкологической практике (до 90 % исследований в мире).

Самой значимой оценкой эффективности и практической важности диагностического метода является

его рейтинг у страховых медицинских компаний. ПЭТ-исследования в онкологии с 1998 г. признаны обоснованными и начали оплачиваться страховой медициной. Вначале — при новообразованиях легких, в последующем — при раке толстой кишки, злокачественных лимфомах, меланоме, а с 2000-х гг. — при раке пищевода, молочной железы, опухолях области головы и шеи [6]. Обсуждается целесообразность включения в этот перечень ПЭТ-исследований для диагностики опухолей головного мозга, рака поджелудочной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака шейки матки, рака яичников, злокачественных опухолей яичка. Дополнительным обоснованием применения ПЭТ в клинической практике являются показатели эффективности метода: чувствительность, специфичность и точность.

Высокая прогностичность отрицательного результата при ПЭТ-исследовании означает, что истинно доброкачественный узел не накапливает РФП и такой пациент не нуждается в дальнейшем обследовании. Высокая прогностичность положительного результата означает, что все пациенты с позитивным результатом ПЭТ-исследования должны проходить дальнейшее обследование в связи с высокой вероятностью злокачественной опухоли.

Приведем некоторые примеры эффективности применения ПЭТ в клинической диагностике.

В исследовании Schoder H. и соавт. [15] чувствительность ПЭТ с мечеными йодом-124 моноклональными антителами (G250) в диагностике светлоклеточного рака почки была 94 % (15 случаев из 16). У 9 больных с другими видами опухолей почки результаты ПЭТ-исследования были отрицательными, что свидетельствует о высокой прогностической значимости этого метода для определения менее агрессивных типов рака и о 100 %-ной специфичности. «ПЭТ-исследование с использованием антител может поставить точку в изменении стандартов лечения рака почки, — считает доктор Пол Руссо (Paul Russo), уролог-онколог из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering, штат Нью-Йорк). — Высокая чувствительность и специфичность этого метода позволяют использовать его, чтобы определить тактику лечения опухолей почки без клинических признаков метастазирования, а также в качестве альтернативы диагностической биопсии» [13].

В ряде исследований было показано, что накопление ФДГ в первичной опухоли при протоковом раке молочной железы было значительно интенсивнее, чем при дольковом раке [17]. Что касается предоперационного стадирования рака молочной железы, то, по данным ряда зарубежных авторов, чувствительность ПЭТ-исследования при диагностике мультифокального поражения оказалась вдвое выше, чем при комби-

нированном применении маммографии и УЗИ (63 и 32 % соответственно). Также сообщается, что чувствительность и специфичность ПЭТ-исследования метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов составляют 79 и 92 % соответственно.

Влияние результатов ПЭТ-исследования на установление стадии заболевания и выбор тактики лечения больных раком молочной железы проанализировано в ряде зарубежных работ. Авторы указывают, что с учетом находок при исследовании клиническая стадия была изменена в 36 % наблюдений (28 % — в сторону увеличения, 8 % — в сторону уменьшения), вид лечения был скорректирован у 28 %, а объем лечения — у 30 % больных. При оценке эффективности диагностики отдаленных метастазов было установлено, что ПЭТ-исследование имеет аналогичную скинтиграфии скелета чувствительность (77,7 %), однако обладает более высокой специфичностью (97,6 и 80,9 % соответственно). Диагностическая чувствительность и специфичность ПЭТ-исследования у пациентов с подозрением на рецидив рака молочной железы, имеющих асимптоматическое повышение уровня опухолевых маркеров, составляют 96 и 90 % соответственно.

Проведение ПЭТ-исследования предполагает наработку радионуклидов на циклотроне, метку ими специфических РФП, введение этих РФП пациенту с последующей визуализацией процессов их накопления и метаболизма в организме при ПЭТ-сканировании. Технология ПЭТ-исследования требует создания специального подразделения радионуклидной диагностики — ПЭТ-центра, предназначенного для производства РФП и проведения диагностической процедуры ПЭТ/КТ. Такой центр должен иметь циклотрон для наработки позитронно-излучающих изотопов, радиохимический комплекс для производства РФП, меченых этими изотопами, и радиодиагностическое отделение, оснащенное ПЭТ или ПЭТ/КТ томографами. Этот комплекс создается как отдельно контролируемая зона, недоступная для посторонних лиц, включая пациентов. Процессы наработки изотопов и синтеза РФП происходят под контролем дистанционной системы наблюдения, что максимально сокращает время контакта персонала ПЭТ-центра с радиоактивными веществами [19].

Процесс получения РФП осуществляется автоматизировано, без непосредственного участия радиохимика. Поскольку позитронно-излучающие изотопы быстро распадаются, из соображений рентабельности ПЭТ-центр целесообразно оснащать минимум тремя ПЭТ-сканерами, чтобы одновременно исследовать сразу нескольких пациентов.

Использование ПЭТ в клинической практике предъявляет определенные требования к характеристикам и производительности аппаратуры, компью-

терному оборудованию и программному обеспечению цифровой обработки, которые отличаются от таковых у систем, используемых в исследовательской деятельности. Разрешающая способность позитронно-эмиссионного томографа должна быть сбалансирована приемлемым уровнем шума на изображениях и достаточно высокой пропускной способностью системы. Для большинства используемых сегодня ПЭТ-систем приемлемым является внутреннее разрешение, равное приблизительно 6 мм по всем пространственным направлениям. При таком разрешении после реконструкции могут быть получены высококачественные изображения с конечным разрешением в 8—10 мм. Такие системы имеют показатель расстояния дискретизации, равный 3 мм по всем пространственным направлениям. Относительно однородное разрешение и дискретизация обеспечивают их пригодность к проведению настоящей трехмерной визуализации. Это имеет большое значение, к примеру, при проведении кардиоисследований, где существует необходимость реориентировать данные вдоль «продольной» оси.

Позитронно-эмиссионный томограф должен позволять проводить исследования не только одного органа или анатомической области, например, головного мозга или сердца, но и любых по протяженности анатомических областей, включая исследования всего тела. Большинство современных позитронно-эмиссионных томографов позволяют выполнять такие исследования. Поле обзора таких систем, равное 60 см, дает возможность проводить исследования практически любым пациентам. Аксиальное поле обзора большинства современных позитронно-эмиссионных томографов ограничивается приблизительно 10 см, что накладывает некоторые ограничения на определенные визуализирующие исследования, которые могут проводиться в клинике, и требует более точной укладки пациента по сравнению с другими методами исследования в ядерной медицине. Для систем, используемых в клинических исследованиях, желательнее расширить аксиальное поле обзора до 15—20 см. Это позволит, к примеру, проводить визуализацию всего головного мозга или всего сердца в одном кадре и повысит эффективность при исследованиях всего тела. Однако из-за того, что детекторы во многом определяют общую стоимость оборудования, возникает вопрос о предельной приемлемой стоимости позитронно-эмиссионного томографа.

Одним из важных параметров является выход изотопа, т. е. количество определенного изотопа, которое можно получить при облучении мишеней. Выход изотопа зависит от многих факторов: силы тока при облучении мишени, конструкции и объема мишени. Так, при увеличении тока, с которым «бомбардируют» материал мишени, увеличивается и выход изотопа, при этом мишень начинает сильнее нагреваться, поэтому

очень важной задачей является эффективное охлаждение мишени.

Клинический позитронно-эмиссионный томограф должен поддерживать широкий диапазон скоростей счета без существенных потерь в разрешающей способности и линейности. В большинстве клинических исследований, таких как, например, ФДГ-исследование головного мозга или исследования жизнеспособности миокарда с использованием ФДГ или  $\text{NH}_3$ , вводимая активность не требует скоростей счета, близких к пределу «мертвого времени» сканера. В исследованиях с высокими скоростями счета, такими как, например, кардиоисследования с  $^{82}\text{Rb}$ , вводимая активность РФП может быть высокой, что приводит к существенным ограничениям возможности аппаратуры. Большинство систем имеют встроенную систему коррекции «мертвого времени», таким образом, обеспечивая линейную реакцию на вводимую активность РФП.

В настоящее время существует множество различных РФП для ПЭТ-исследований, что позволяет по праву рассматривать этот метод как инструмент для изучения биологических процессов *in vivo* [18]. Так, например, аналоги природной глюкозы —  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), [ $^{11}\text{C}$ ]-D-глюкоза — используются для оценки скорости метаболизма глюкозы, меченая [ $^{15}\text{O}$ ] вода предназначена для оценки мозгового кровотока, [ $^{15}\text{O}_2$ ] — для оценки метаболизма кислорода. [ $^{11}\text{C}$ ]-метил-L-метионин, [ $^{11}\text{C}$ ]-лейцин, [ $^{18}\text{F}$ ]-тирозин,  $^{18}\text{F}$ -фторхолин применяются для оценки уровня метаболизма и транспорта аминокислот и синтеза белков,  $^{18}\text{F}$ -фтортимидин — для оценки скорости пролиферации опухолевых клеток,  $^{18}\text{F}$ -фтормизонидазол — для выявления тканевой гипоксии. [ $^{11}\text{C}$ ]-L-3,4-дигидроксифенилаланин ([ $^{11}\text{C}$ ]-L-DOPA),  $^{18}\text{F}$ -DOPA и [O-метил- $^{11}\text{C}$ ]-раклоприд используются для изучения пре- и постсинаптических процессов в дофаминергической системе, а [ $^{18}\text{F}$ ]-флюмазенил — в бензодиазепиновой.

Таким образом, разнообразие существующих РФП позволяет выбрать оптимальный вариант в зависимости от целей исследования для наиболее адекватной ПЭТ-методики. В последние годы появились сообщения об успешном применении  $^{18}\text{F}$ -холина и  $^{11}\text{C}$ -ацетата в исследованиях рака предстательной железы и опухолей мозга;  $^{18}\text{F}$ -DOPA — нейроэндокринных и гломусных опухолей, феохромоцитомы, медуллярного рака щитовидной железы;  $^{11}\text{C}$ -метионина — опухолей области головы и шеи, легких, молочной железы, но этих данных пока недостаточно. Поэтому в клинических исследованиях используется ограниченное количество РФП, а в подавляющем большинстве случаев применяется  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, с которой проводится порядка 90 % всех ПЭТ-исследований. В мире потребность в ФДГ неуклонно растет. В развитых странах суще-

ствует структура поставок ФДГ удаленным пользователям, и один циклотрон обеспечивает потребности в ФДГ нескольких ПЭТ-центров. В России ожидается бурный рост количества ПЭТ-центров и потребности в ФДГ будут расти. В связи с этим при приобретении циклотрона нужно рассматривать долгосрочную перспективу.

Важным аспектом клинической ПЭТ (чем зачастую пренебрегают) является необходимость в быстром и эффективном программном и аппаратном обеспечении, отвечающем за цифровую обработку. После завершения сбора информации программное обеспечение должно позволять формировать предварительные изображения до ухода пациента. Конечные изображения при стандартных исследованиях должны быть готовы в течение одного часа после окончания исследования. Это подразумевает максимальную автоматизацию программного обеспечения и минимальное участие оператора в процессе. Так как в клинических ПЭТ-центрах проходят исследования 8—10 пациентов в день, то маловероятно, что на компьютере, отвечающем за сбор информации, останется свободная оперативная память на обработку уже проведенных исследований. Для того, чтобы были обработаны все данные, необходима дополнительная мощность в обработке, реализуемая путем установки дополнительной рабочей станции или станций. Это, в свою очередь, подразумевает, что компьютеры будут объединены в единую сеть для обмена информацией между станциями сбора и обработки.

Исследования с использованием короткоживущих радионуклидов в ядерной медицине помогают практикующим врачам изучать метаболические процессы, происходящие в организме пациента. На современном этапе развития ядерных технологий в медицине радионуклидная диагностика все активней применяет такие радионуклиды, которые без потери информационной значимости наносят меньший ущерб здоровью пациентов и менее опасны для персонала [19]. Заболевание в первую очередь нарушает метаболические процессы, и обычно эти изменения происходят до появления анатомических отклонений, которые распознаются классическими рентгенографическими методами. Таким образом, раннее обнаружение метаболических изменений может дать более убедительные основания для медицинского или хирургического вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. Томск: STT. 2004: 394.
2. Барановский О. А., Киринок С. Д. Радионуклидная диагностика при раке щитовидной железы. Новости лучевой диагностики, Минск, 2000; Том 2: 90—91.
3. Тюрин И. Е. Диагностическая онкорadiология. Практическая онкология. 2007; 8 (4): 188—193.

4. Бекман И. Н. Курс лекций ядерная медицина. Лекция 5. Позитронная эмиссионная томография. <http://profbeckman.narod.ru/MED5.htm>.
5. Радионуклидная диагностика / Под ред. Ф. М. Лясса. М.: Медицина, 1983. 304 с.
6. Sharp P. F., Gemmel H. G., Smith F. W. Practical Nuclear Medicine. Oxford university press. Oxford, 2005: 188—190.
7. Грот Ш. Использование ядерных методов в здравоохранении: постоянные выгоды. Бюллетень МАГАТЭ 2000; 42 (1): 33—40.
8. Иванов С. И., Акопова Н. А., Ермолина Е. П. Гигиенические аспекты обеспечения радиационной безопасности при радионуклидной диагностике. Здравоохранение и медицинская техника 2005; № 2 (16) / <http://medafarm.ru/php/content.php?id=6065/>.
9. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет выявлять агрессивный рак почки, требующий хирургического вмешательства. UroWeb.ru 16.05.2007 г. Перевод Сорокин К. В. Москва, 2007.
10. Nuclear Medicine (Special section). Medical Imaging 2000; 6: NM37-NM56.
11. Рудас М. С., Насникова И. Ю., Матякин Г. Г. Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике. Учебно-методическое пособие. Центральная клиническая больница УДП РФ. М., 2007. С. 45.
12. Kostakoglu L., Hardoff R., Mirtcheva R., Goldsmith S. J. PET-CT Fusion Imaging in Differentiating Physiologic from Pathologic FDG Uptake. RadioGraphics 2004; 24: 1411.
13. Alavi A., Lakhani P., Mavi A., Kung J. W., Zhuang H. PET: a revolution in medical imaging. Radiol. Clin. North Amer. 2004; 42: 983.
14. Positron Emission Tomography—Computed Tomography (PET/CT); Radiology Info. <http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?PG=pct>.
15. Schoder H., Yeung H. W. D., Gonen M., Kraus D., Larson S. M. Head and Neck Cancer: Clinical Usefulness and Accuracy of PET/CT Image Fusion. Radiology 2004; 231: 65.
16. Kostakoglu L., Agress H., Goldsmith S. J. Clinical Role of FDG PET in Evaluation of Cancer Patients. Radio Graphics 2003; 23: 315.
17. Shiue C. Y., Welch M. J. Update on PET radiopharmaceuticals: life beyond fluorodeoxyglucose. Radiol. Clin. North Amer. 2004; 42: 1033.
18. Zhuang H., Kumar R., Mandel S., Alavi A. Investigation of thyroid, head, and neck cancers with PET. Radiol. Clin. North Amer. 2004; 42: 1101.
19. Наркевич Б. Я. Дозиметрия внутреннего облучения при диагностическом и терапевтическом использовании радиофармпрепаратов. Итоги науки и техники. Радиационная биология. М.: Изд-во ВИНТИ, 1991: 91—132.

### Сведения об авторах:

#### Баранов Алексей Владимирович

руководитель отдела испытаний радиационной техники ЗАО «НИИМТ», г. Москва, Россия, канд. мед. наук

#### Вахрушев Дмитрий Валерьевич

генеральный директор ЗАО «НИИМТ», г. Москва, Россия

#### Адрес для переписки:

115162, г. Москва, ул. Шухова, д. 14

Телефон: +7 (495) 660-30-39

E-mail: baranov@niimt2.ru

---

## POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

### Upgrading Healthcare

# Selected Characteristics of High Technology Diagnostic Methods in Nuclear Medicine

A. V. Baranov, D. V. Vahrushev

This review covers the most informative modern high technology diagnostic methods used in nuclear medicine. Delivery of high quality medical care for a wide range of nosologies is impossible without establishment of the verified diagnosis. However application of only standard visualization techniques is not enough for evaluation of the pathological process. With that the current methods of determination of pathological lesion functions do not always allow determining exact localization and anatomical verification even of the primary lesions. Simultaneous application of two, sometimes even more methods gives clinicians an opportunity not only to improve the quality of diagnostics but also to recognize on the early stages nearly invisible pathological lesions located outside of the primary diseased tissues. Application of radionuclide visualization methods allows assessment of the functional characteristics of the diseased organs and systems and choosing the most adequate treatment protocol. The authors present comparative analysis of effectiveness and diagnostic value of certain methods taking into consideration their technical input. They discuss engineering designs and technology schemes implemented in practice in the Russian Federation and other countries.

**KEYWORDS:** positron emission tomography, nuclear medicine, radionuclide.

## Потребление лекарственных препаратов в экстренной урологической (андрологической) помощи больным приапизмом и острым кавернитом

С. К. Яровой<sup>1, 2</sup>, А. В. Прохоров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «НИИ урологии Минздравсоцразвития России», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Городская клиническая урологическая больница № 47 Департамента здравоохранения г. Москвы

Проанализировано потребление лекарственных препаратов в городской больнице в лечении больных приапизмом, в том числе осложненным кавернитом, с применением АВС, VEN и частотного анализа. Несмотря на то, что в целом средства расходуются рационально, выявлены и недостатки в лекарственном лечении. Предложены рекомендации по совершенствованию терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** потребление лекарственных препаратов, АВС анализ, VEN анализ, частотный анализ, приапизм, экстренная урологическая помощь.

**Приапизм** — длительная, болезненная эрекция, продолжающаяся более 6 часов, не сопровождающаяся сексуальным желанием и не исчезающая после эякуляции. Этиология приапизма у большинства пациентов неясна, однако в ряде случаев приапизм осложняет течение некоторых заболеваний нервной системы (синдром миеломы, рассеянный склероз), системы крови (врожденные гемолитические анемии, гемобластозы), злокачественные новообразования, хроническую почечную недостаточность, особенно ее поздние стадии, а также хронические интоксикации наркотическими средствами и алкоголем. По данным различных авторов, частота встречаемости приапизма составляет 0,11—0,4 % среди всех больных, поступающих в урологический стационар [1, 2].

В 1990-е годы отмечался рост заболеваемости приапизмом, главным образом, за счет бесконтрольного распространения фармакологических средств для лечения эректильной дисфункции. Особенно небезопасны самостоятельные интракавернозные инъекции vasoактивных препаратов [3].

Естественное течение заболевания приводит к тромбозу, а впоследствии к фиброзу кавернозных тел, что сопровождается стойкой утратой эректильной функции.

Основным и наиболее клинически значимым осложнением приапизма является острый кавернит — воспаление кавернозных тел полового члена. Наиболее часто инфицирование кавернозных тел происходит гематогенным путем или в ходе немедицинских попыток введения в кавернозные тела различных веществ с целью достижения эрекции. Заболевание сопровождается выраженной интоксикацией, в ряде случаев представляющей угрозу для жизни пациента.

Острый кавернит без предшествующего приапизма встречается редко. Обычно он осложняет химический ожог кавернозных тел при введении в них наркотических средств или возникает вследствие нарушения техники местной анестезии при операциях на половом члене. Этот вариант болезни отличается крайне агрессивным течением, низкой эффективностью лечебных мероприятий и очень неблагоприятным прогнозом.

Несмотря на очевидную социальную значимость, проблеме оказания экстренной урологической (андрологической) помощи больным приапизмом и кавернитом до последнего времени уделялось недостаточно внимания. В связи со сравнительно низкой частотой встречаемости указанных заболеваний практикующие врачи-урологи не всегда имеют достаточную подготовку для оказания адекватной медицинской помощи этой категории пациентов. Особую сложность представляет собой обоснованный выбор лекарственных средств.

Действующая нормативная документация, регламентирующая урологическую помощь, лишь поверхностно затрагивает вопросы лечения приапизма и кавернита. Отсутствуют общепринятые научным сообществом рекомендации по лечению этих заболеваний. Имеющиеся в мировой литературе сведения по данному вопросу ограничены и во многом противоречивы.

Вот почему оценка существующих подходов к лечению приапизма и кавернита является актуальной.

В условиях современной рыночной экономики одним из приоритетных вопросов организации здравоохранения является контроль за распределением финансовых ресурсов на оказание экстренной специализированной, в том числе и андрологической ме-

дицинской помощи. Поэтому, наряду с результатами клинических исследований, все большее значение приобретает клиничко-экономический анализ, который становится весомым, а иногда и решающим аргументом в выборе медицинской технологии. Ранее проведенные в РФ и за рубежом клиничко-экономические исследования напрямую не затрагивали проблем оказания экстренной специализированной андрологической помощи пациентам, страдающим приапизмом и острым кавернитом.

**Цель исследования:** оценить потребление лекарственных препаратов в лечении больных приапизмом в условиях сложившейся практики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты, страдающие приапизмом, вне зависимости от этиологии и длительности последнего, наличия и выраженности сопутствующих заболеваний, в том числе и осложненные острым кавернитом, находившиеся на стационарном лечении в ГКУБ № 47 г. Москвы за 6 месяцев 2011 года.

Для ретроспективной оценки расходования ресурсов были применены следующие методы клиничко-экономического анализа: ABC анализ; VEN анализ; частотный анализ.

При проведении **ABC анализа** затрат на лекарственные средства (ЛС) определяется доля затрат на каждое закупленное лекарство, все потребленные ЛС ранжируются в порядке убывания затрат на них и делятся на три группы: «А» — наиболее затратные лекарства, на которые в сумме потребовалось 80 % затрат, «В» — менее затратные, потребовавшие в сумме 10 % затрат, и «С» — наименее затратные, на которые израсходованы оставшиеся 5 % [4].

**VEN анализ** позволяет оценить целесообразность расходования ресурсов путем разделения всех потребленных ЛС на три категории и выявить, затраты на лекарства какой категории преобладают [5].

**Категория V** (от англ. vital) — «жизненно важные», базовые препараты, без которых оказание медицинской помощи пациентам с данной нозологией в принципе невозможно. Это большинство антибактериальных средств, низкомолекулярные гепарины, анальгетики, в том числе и наркотические, препараты для премедикации и наркоза (приапизм и кавернит нередко служат показаниями к оперативному лечению), другие препараты, применяемые анестезиологами в периоперационном периоде.

**Категория E** (essential) — необходимые препараты, не являющиеся базовыми, но заметно улучшающие качество оказания медицинской помощи. В изучаемой клинической ситуации к категории E целесообразно отнести препараты для инфузионной терапии, а также блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов,

применяемые для профилактики развития стрессовых язв у наиболее тяжелых пациентов.

**Категория N** (non-essential) — препараты второстепенные, имеющие недоказанную или низкую эффективность, а также ошибочно назначенные. Это все уроантисептики, витамины, нистатин, рибоксин, блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов и т. п.

**Частотный анализ** позволяет оценить, насколько часто применяются те или иные ЛС (какое число и какая доля больных их получает), и выявить используемые наиболее часто и, напротив, редко [4].

Результаты ABC, VEN и частотного анализов даны в табл. 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За 6 месяцев 2011 года в ГКУБ № 47 проведено лечение 3985 больных. Выявлено 30 пациентов, отвечающих критериям включения в исследование, что составило 0,75 % от общего количества пролеченных в клинике больных.

Из 30 больных все (100 %) поступили с приапизмом, у 1 (3,3 %) в момент госпитализации имелись признаки острого кавернита, у 6 (20 %) острый кавернит развился в стационаре в ходе лечения приапизма.

На фармакотерапию 30 больных приапизмом, в том числе и осложненного кавернитом, затрачено 118 981 руб. Средний расход составил 3966,03 руб./чел. (25,5 % от суммы оплаты московского стандарта 75050 — «Приапизм»).

При ABC и VEN анализе отмечено, что **группу А** (ЛС, в сумме потребовавшие 80 % затрат) составляют антибактериальные препараты резерва — имипенем (Тиенам), ванкомицин, цефепим (Максипим) и др., а также низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия (Клексан) (см. табл. 1). Все вышеуказанные ЛС относятся к базовым для лечения изучаемой патологии (V). Тем не менее, необходимо обратить внимание, что частота применения Клексана составляет всего 50 %, что крайне мало, если учитывать патогенез приапизма. При этом заболевании происходит тромбоз кавернозных тел, и применение прямых антикоагулянтов, к которым относится эноксапарин натрия, показано практически всем пациентам, если не для непосредственного купирования приапизма, то хотя бы с целью профилактики тромбоза наложенных анастомозов, дренирующих кавернозные тела.

Дорогостоящие антибактериальные препараты резерва получали только единичные больные, но наиболее эффективные, по нашим данным, ингибиторозащищенные пенициллины, также вошедшие в группу AV, были назначены лишь 26,7 % пациентов.

**Группа В** (ЛС, в сумме потребовавшие 15 % затрат) также представлена в основном базовыми (V) препаратами — антибиотиками, средствами для обеспечения премедикации и анестезиологического по-

**Таблица 1. Результаты ABC, VEN анализа и частотного анализа потребления лекарственных препаратов в лечении больных приапизмом**

Препарат	Доля в структуре затрат, %	Накопительная доля, %	Категория при VEN анализе	Частота применения в группе, на 100 человек
Группа А				
Тиенам фл.	23,2628	23,2628	V	6,7
Клексан шпр.	21,3513	44,6141	V	50,0
Амоксиклав амп.	15,8925	60,5066	V	26,7
Ванкомицин амп.	8,43597	68,9425	V	6,7
Офлоксацин фл.	5,22604	74,1686	V	3,3
Максипим	4,15478	78,3234	V	3,3
Цефобид	3,7922	82,12	V	10,0
Группа В				
Амикацин	2,1395	84,2551	V	26,7
Кетонал амп.	1,95645	86,2115	V	33,3
Амоксиклав табл.	1,83147	88,043	V	23,3
Фентанил	1,33635	89,3793	V	6,7
Физиологический р-р	1,30441	90,6837	E	30,0
Маркаин	0,96654	91,6503	V	76,7
Р-р Рингера	0,85325	92,5035	E	13,3
Абактал фл.	0,84888	93,3524	V	6,7
Промедол амп.	0,70953	94,0619	V	90,0
Цефотаксим	0,65994	94,7219	V	23,3
Группа С				
Цефазолин	0,64952	95,37	V	16,7
Ципро амп.	0,62607	95,9974	V	13,3
Трентал табл.	0,52244	96,5199	N	23,3
Реланиум амп.	0,41872	96,9386	V	90,0
Баралгин амп.	0,38956	97,3282	V	23,3
Глюкозы р-р	0,37115	97,6993	E	6,7
Ципро табл.	0,3656	98,0649	V	10,0
Метронидазол амп.	0,30433	98,3692	V	6,7
Нистатин	0,28568	98,6549	N	30,0
Нолицин	0,24491	98,8998	N	6,7
Абактал табл.	0,18759	99,0874	V	3,3
Рибоксин амп.	0,1633	99,2507	N	6,7
Гентамицин	0,12473	99,3755	N	3,3
Трентал амп.	0,11346	99,4889	E	30,0
Этамзилат амп.	0,09859	99,5875	V	20,0
Димедрол амп.	0,07186	99,6594	V	90,0
Анальгин амп.	0,04572	99,7051	V	10,0
Но-шпа амп.	0,03782	99,7429	N	3,3
Доксициклин	0,0353	99,7782	N	6,7
Феназепам табл.	0,03362	99,8118	E	23,3
Лидокаин амп.	0,02774	99,8396	V	50,0
Эуфиллин амп.	0,02589	99,8655	E	6,7
Вит В <sub>1</sub>	0,02101	99,8865	N	3,3
Вит В <sub>6</sub>	0,01849	99,905	N	3,3
Но-шпа табл.	0,01681	99,9218	N	3,3
Диклофенак амп.	0,01664	99,9384	E	3,3
Метронидазол табл.	0,01664	99,955	V	10,0
Офлоксацин табл.	0,01412	99,9692	V	3,3
Рибоксин табл.	0,01286	99,982	N	6,7
Этамзилат табл.	0,0121	99,9941	V	10,0
Вит С амп.	0,00572	99,9998	N	3,3
Всего	99,9998	—	—	—

собия. Группу ВЕ составляют инфузионные растворы, которые, не являясь «жизненно необходимыми» для оказания медицинской помощи больным приапизмом, существенно повышают ее качество. Второстепенных ЛС (N) в группах А и В не отмечено (см. табл. 2).

**Группа С** (ЛС, в сумме потребовавшие 5 % затрат) весьма разнообразна. В ней представлены многие фармакологические группы — антибактериальные средства, инфузионные растворы, ненаркотические анальгетики, кровоостанавливающие и т. д. Наряду с действительно важными ЛС, отмечены единичные случаи использования препаратов, имеющих сомнительную эффективность при лечении приапизма (N) (рибоксин, эуфиллин — частота 6,7 %), а также явно ошибочные назначения (витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, С, Но-шпа — частота не более 3,3 %) (см. табл. 1). Однако на общем фоне препараты группы N большой роли не играют — на них затрачено менее 2 % от общей суммы (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая сводные данные, можно отметить, что в целом расход финансовых средств на лекарственные препараты при оказании экстренной андрологической помощи больным приапизмом сравнительно невысок и в среднем составляет 3966,03 руб./чел., или 25,5 % от суммы оплаты московского стандарта 75050. При этом финансовые средства расходуются рационально. Основная сумма затрачивается на антибиотики, прямые антикоагулянты, в меньшей степени на медикаменты для анестезиологического пособия и инфузионные растворы. Второстепенные препараты назначаются лишь единичным пациентам, и их вклад в структуру затрат незначителен.

Однако проведенный анализ позволил выявить и некоторые серьезные недостатки. Уже отмечалась неожиданно низкая частота применения низкомолекулярного гепарина Клексана. Это позволяет предположить, что часть пациентов, имеющих абсолютные показания к введению прямых антикоагулянтов, их не получала.

Обращает на себя внимание неадекватно широкий перечень применявшихся лекарств, состоящий

**Таблица 2. Объединенные результаты ABC и VEN анализа потребления лекарственных препаратов в лечении больных приапизмом**

Категория при VEN анализе	Группа в структуре затрат					
	А		В		С	
	Руб.	%	Руб.	%	Руб.	%
V	97 702,00	82,12	13 205,00	11,11	3068,10	2,58
E	0	0	2567,20	2,15	667,20	0,19
N	0	0	0	0	1771,70	1,86
Всего	97 702,00	82,12	15 772,20	13,26	5507,00	4,63

из 50 наименований (табл. 1). При этом половина из них — антибактериальные средства. Если учесть, что возбудители инфекционно-воспалительных осложнений приапизма хорошо известны — это грамположительные кокки с низким и умеренным уровнем резистентности, то полученные результаты позволяют предположить недостаточную подготовленность лечащих врачей, которые назначали ЛС согласно собственным, подчас искаженным представлениям об этих заболеваниях. Косвенно эту же мысль подтверждает преобладание в списке антибиотиков с высокой антиграмотрицательной активностью, в том числе и антисинегнойного ряда. Отметим, что характерная для крупных урологических стационаров грамотрицательная флора кавернит вызывает редко. Грамотрицательный кавернит почти всегда является осложнением повторных оперативных вмешательств на половом члене.

Антибактериальные средства, ориентированные против грамположительной флоры, также в списке присутствуют, однако частота их назначения сравнительно невелика (26,7 % у ингибиторозащищенных аминопенициллинов, 6,7 % у ванкомицина и т. д.).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на формально рациональный расход финансовых средств на лекарственные препараты при оказании экстренной урологической помощи больным приапизмом, в том числе и осложненным острым кавернитом, система лекарственного обеспечения и фармакологического контроля экстренной андрологической службы нуждается в дальнейшем совершенствовании. Вполне очевидна необходимость разработки рекомендаций по ведению этой категории пациентов в зависимости от этиологии заболевания и сроков их поступления. С точки зрения фармакоэкономики

особое внимание целесообразно обратить на упорядочение антибактериальной терапии и профилактику острого кавернита, так как основные затраты связаны с приобретением противомикробных средств.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абоян И. А., Левин Э. Г., Серебренников С. М. Опыт лечения приапизма. Андрология и генитальная хирургия, 2000; 1: 68—69.
2. Долженков С. Д., Серегин С. П., Пахомов В. В., Новиков А. В. Эффективность шунтирующих операций при остром ишемическом приапизме. Андрология и генитальная хирургия, 2000; 1: 64—66.
3. Новиков И. О., Александров В. П., Новиков А. И., Фесенко В. Н. Модификация спонгиокавернозного шунта по Al-Chorab при приапизме. Андрология и генитальная хирургия, 2000; 1: 59—61.
4. Клинико-экономический анализ. Под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2004: 404 с.
5. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Сура М. В., Лукьянцева Д. В., Деркач Е. В., Тюрина И. В., Бальчевский В. В., Новолодский В. М. Проведение клинико-экономического анализа потребления лекарственных средств при дополнительном лекарственном обеспечении в системе ОМС. Методические рекомендации (проект). Пробл. станд. здравоохран. 2006; 10: 28—46.

### Сведения об авторах:

#### Яровой Сергей Константинович

старший научный сотрудник ФГУ «НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ», врач — клинический фармаколог, Городская клиническая урологическая больница № 47 Департамента здравоохранения г. Москвы, д-р мед. наук

#### Прохоров Алексей Валерьевич

врач-уролог, Городская клиническая урологическая больница № 47 Департамента здравоохранения г. Москвы

#### Адрес для переписки:

105425, Москва, 3-я Парковая, д. 51

Телефон: +7 (495) 163-53-81

E-mail: gkub 47@mosgorzdrav.ru

## POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

### Medical Care

# The Use of Drugs in the Urgent Urological (Andrological) Care for Patients with Priapism and Acute Cavertitis

S. K. Yarvoy, A. V. Prokhorov

Drug expenditure for treatment of patients with priapism, including cavertitis, was assessed with the help of ABC, VEN and frequency analyses. Despite rational expenditure of the funds in whole, some imperfections in the drug therapy were found. We suggested recommendations for the therapy improvement.

**KEYWORDS:** use of drugs, ABC analysis, VEN analysis, frequency analysis, priapism, urgent urology care.

## Затраты на стационарное лечение детей с неонатальными инфекциями в условиях реальной практики

И. Г. Солдатова<sup>1, 2</sup>, Л. Л. Панкратьева<sup>2</sup>, М. В. Дегтярева<sup>2</sup>, В. В. Омеляновский<sup>1</sup>,  
М. В. Авксентьева<sup>1</sup>, Н. Д. Свешникова<sup>1</sup>, Ф. М. Цфасман<sup>1</sup>, Т. В. Кулинчик<sup>1</sup>,  
О. Ю. Реброва<sup>1</sup>, Е. В. Деркач<sup>1</sup>, О. И Ивахненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития российской Федерации, г. Москва, Россия

Изучены прямые затраты на оказание медицинской помощи детям с неонатальными инфекциями в условиях реальной практики в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей. Проанализировано 375 историй болезни детей с неонатальными инфекциями, получавших лечение в период с 2008 по 2010 гг. Прямые медицинские затраты на ведение одного ребенка с неонатальным сепсисом составляют 363 666,2 руб., с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, — 382 097 руб. и с неонатальными локализованными инфекциями — 351 650,7 руб. Затраты на медикаментозную терапию составляют 25—45 % суммарной стоимости одного койко-дня. Общие затраты на ведение глубоконедоношенных детей с неонатальными инфекциями в 1,7—2 раза превышают затраты на ведение детей со сроком гестации более 30 недель. Проведен ABC анализ лекарственной терапии детей с неонатальными инфекциями, показана необходимость жесткого контроля за назначением отдельных групп препаратов, применяемых в неонатологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неонатальные инфекции, неонатальный сепсис, недоношенность, реальная практика, прямые затраты, ABC анализ.

Охрана здоровья детей как неотъемлемая составляющая государственной системы материнства и детства является приоритетной задачей здравоохранения Российской Федерации. Общая заболеваемость новорожденных в России в течение последних десятилетий характеризуется прогрессивным устойчивым ростом — с 173,7 % в 1991 г. до 399,4 % в 2008 г. Заболеваемость недоношенных детей за этот же промежуток времени увеличилась в 1,6 раза (с 619,4 % до 978,1 %) [1—4].

Особо значимой задачей в условиях перехода лечебно-профилактических учреждений на одноканальное финансирование в РФ является разработка оптимизированных подходов к ведению детей с неонатальными инфекциями с учетом результатов клинико-экономического анализа, что в нашей стране ранее не проводилось. Не рассчитывались расходы на ведение новорожденных с инфекционными заболеваниями, не изучалась структура затрат в целом и на лекарственную терапию в частности.

Вышеизложенные факты явились основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования:** изучить прямые затраты на оказание медицинской помощи детям с неонатальными инфекциями в условиях реальной практики в отделениях реанимации и интенсивной терапии ново-

рожденных и отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки реальной практики ведения детей различного гестационного возраста с неонатальными инфекциями в условиях стационара в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей (ОРИТН) и отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПН) была разработана специальная карта, в которую заносились данные из первичной медицинской документации об объемах медицинской помощи в стационарах г. Москвы. Карта включала 10 информационных блоков: общие вопросы (рост, вес, гестационный возраст, диагноз), диагностические исследования, манипуляции, консультации специалистов, назначавшиеся антибактериальные, иммуномодулирующие препараты, лекарственные препараты (ЛП) для базисной терапии, парентеральное питание, инфузионная терапия, энтеральное питание новорожденных.

Было проанализировано 375 историй болезни детей с неонатальными инфекциями, проходивших лечение в период с 2008 по 2010 гг., из них 79 карт детей с ранним неонатальным сепсисом, 145 — с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией,

и 151 — с неонатальными локализованными инфекциями. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 9.1 (statsoft, USA).

### РАСЧЕТ ЗАТРАТ НА СТАЦИОНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ

Учитывались следующие виды затрат:

1. На медикаментозную терапию и использование питательных смесей;
2. На «гостиничные услуги»;
3. На использование мягкого инвентаря;
4. На расходные материалы;
5. На использование кислорода;
6. На заработную плату медицинского персонала.

#### Расчет стоимости медикаментозной терапии

Закупочная стоимость препаратов определялась по Фармацевтическому бюллетеню как медиана цен из трех прайс-листов фирмы-дистрибьютера («Столичные аптеки»), представленных в открытых источниках на момент окончания исследования (последняя актуализация данных 20 апреля 2011 г.).

Расчет курсовой стоимости применения одного препарата или питательной смеси осуществлялся по формуле:

$$C_{\text{тер}} = (C_{\text{упак}} / N_{\text{доз}}) \times N_{\text{день}} \times T,$$

где:  $C_{\text{тер}}$  — стоимость терапии, руб.;  $C_{\text{упак}}$  — средняя стоимость упаковки, руб.;  $N_{\text{доз}}$  — количество доз в упаковке;  $N_{\text{день}}$  — количество доз в день;  $T$  — длительность курса, дней.

Суммарная стоимость терапии одного пациента определена путем сложения стоимости терапии каждым из препаратов с учетом вероятности назначения каждого из них по формуле:

$$C_{\text{мед}} = C_{\text{тер1}} \times m_1 + C_{\text{тер2}} \times m_2 + \dots + C_{\text{терn}} \times m_n,$$

где:  $C_{\text{мед}}$  — общая стоимость медикаментозной терапии, руб.;  $C_{\text{тер1}}$  — стоимость терапии препаратом 1, руб.;  $m_1$  — вероятность назначения препарата 1, %.

#### Расчет затрат на «гостиничные услуги»

Расчет проводился на основании данных оборотно-сальдовой ведомости за 2010 г. одного из стационаров г. Москвы, где осуществляется ведение пациентов с неонатальными инфекциями. В расчет включены следующие виды расходов: услуги связи, транспортные услуги, коммунальные услуги, работы и услуги по содержанию имущества, расходы на противопожарную безопасность, увеличение стоимости основных средств, продукты питания, хозяйственные и прочие расходы с учетом количества койко-дней, проведенных пациентами в стационаре за прошедший год, с

целью вычисления средней стоимости койко-дня в стационаре. Применяемая методика расчета затрат на «гостиничные услуги» не учитывает разницу стоимости содержания различных отделений ввиду отсутствия дезагрегированных данных по объему затрат на отделения, несмотря на то что стоимость содержания ОРИТН выше стоимости содержания других отделений из-за большего количества медицинской аппаратуры и больших затрат на электроэнергию и техническое обслуживание.

Расчет осуществлялся по формуле:

$$C_{\text{гост}} = C_{\text{расх}} / N_{\text{кд}},$$

где:  $C_{\text{гост}}$  — гостиничная стоимость койко-дня, руб.;  $C_{\text{расх}}$  — расходы в соответствии с оборотно-сальдовой ведомостью за 2010 г., руб.;  $N_{\text{кд}}$  — количество койко-дней, проведенных пациентами в стационаре за 2010 г.

#### Затраты на использование мягкого инвентаря

В настоящем исследовании было принято допущение об одинаковых расходах на мягкий инвентарь в обоих отделениях.

Расчет осуществлялся по формуле:

$$C_{\text{инв}} = C_{\text{инво}} / N_{\text{кд}},$$

где:  $C_{\text{инв}}$  — стоимость расходных материалов в пересчете на 1 койко-день;  $C_{\text{инво}}$  — расход мягкого инвентаря за год, руб.;  $N_{\text{кд}}$  — количество койко-дней, проведенных пациентами в стационаре за 2010 г.

#### Затраты на использование расходных материалов

Расчет проводился на основании данных оборотно-сальдовой ведомости за 2010 г. и рассчитывался как средние затраты, израсходованные стационаром на исследуемые отделения (раздельно по каждому отделению), на один койко-день по формуле:

$$C_{\text{рм}} = C_{\text{рм}} / N_{\text{кдо}},$$

где:  $C_{\text{рм}}$  — затраты на расходные материалы на койко-день, руб.;  $C_{\text{рм}}$  — затраты на расходные материалы за календарный год по отделениям, руб.;  $N_{\text{кдо}}$  — количество койко-дней, проведенных пациентами в отделении за 2010 г.

#### Затраты на обеспечение кислородом

Затраты на использование кислорода определены на основании информации стационара за 2010 г. В данном исследовании принято допущение, что 50 % всего кислорода, расходуемого в стационаре, приходится на ОРИТН, а 25 % используется в ОПН.

Таким образом, расчет осуществлялся по формуле:

$$C_{\text{кисл}} = C_{\text{кисл}} / N_{\text{кд}} \times 0,5 + C_{\text{кисл}} / N_{\text{кд}} \times 0,25,$$

где:  $C_{\text{кисл}}$  — затраты на обеспечение кислородом, руб.;  $N_{\text{кд}}$  — количество койко-дней, проведенных пациентами в стационаре за 2010 г.

### Зарботная плата медицинского персонала

Расчет затрат на заработную плату осуществлялся на основании данных об объеме заработной платы с учетом количества койко-дней, проведенных пациентами с неонатальными инфекциями в ОРИТН и ОПН одного из стационаров г. Москвы, по формуле:

$$C_{\text{кдз}} = C_{\text{зар}}^1 / N_{\text{кдо}}^1 + C_{\text{зар}}^2 / N_{\text{кдо}}^2,$$

где:  $C_{\text{кдз}}$  — затраты на выплату заработной платы сотрудникам отделения из расчета на 1 койко-день, проведенный пациентом в отделении, руб.;  $C_{\text{зар}}$  — затраты на выплату заработной платы сотрудникам отделения за 2010 г., руб.;  $N_{\text{кдо}}$  — количество койко-дней, проведенных пациентами в отделениях стационара.

Индекс 1 означает принадлежность данных к нахождению пациента в ОРИТН, индекс 2 — к нахождению пациента в ОПН.

### Оценка стоимости реальной практики (прямые затраты)

Стоимость ведения пациентов с неонатальными инфекциями в данном исследовании оценивалась как сумма затрат на вышеуказанные статьи расходов. При этом расчет затрат на указанные статьи расходов оценивался отдельно на одного пациента в ОРИТН и ОПН для получения более удобных данных с возможностью их последующей экстраполяции на любое количество пациентов:

$$C_{\text{рп}} = C_{\text{мед}}^1 + (C_{\text{гост}}^1 + C_{\text{инв}}^1 + C_{\text{рм}}^1 + C_{\text{кисл}}^1 + C_{\text{кдз}}^1) \times N_{\text{кдо}}^1 + C_{\text{мед}}^2 + (C_{\text{гост}}^2 + C_{\text{инв}}^2 + C_{\text{рм}}^2 + C_{\text{кисл}}^2 + C_{\text{кдз}}^2) \times N_{\text{кдо}}^2,$$

где:  $C_{\text{мед}}$  — стоимость терапии, руб.;  $C_{\text{гост}}$  — стоимость гостиничных услуг на пациента в сутки, руб.;  $C_{\text{инв}}$  — стоимость мягкого инвентаря в перерасчете на 1 койко-день, руб.;  $C_{\text{рм}}$  — затраты на расходные материалы в пересчете на 1 койко-день, руб.;  $C_{\text{кисл}}$  —

затраты на обеспечение кислородом 1 койко-день, руб.;  $C_{\text{кдз}}$  — затраты на выплату заработной платы сотрудникам отделения из расчета на 1 койко-день, проведенный пациентом в отделении, руб.;  $N_{\text{кдо}}$  — средняя длительность пребывания пациента в отделениях стационара, дней.

Индекс 1 означает принадлежность данных к нахождению пациента в ОРИТН, индекс 2 — к нахождению пациента в ОПН.

### Проведение АВС анализа

Для оценки структуры затрат на ЛП проводился АВС анализ [5]. Все препараты, применяемые при лечении неонатальных инфекций, были распределены на три группы: в группу А включены препараты, на которые приходится 80 % затрат (согласно обычной закономерности, в этой группе оказывается около 10—15 % всех назначавшихся ЛП), в группу В — препараты, на которые были истрчено 15 % средств (обычно до 50 % назначавшихся ЛП), и в группу С — препараты, расходы на которые составили не более 5 % всех затрат (до 40 % исследуемого ассортимента).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Затраты на оказание стационарной помощи пациентам с неонатальным сепсисом

Затраты на медикаментозную терапию детей с неонатальными инфекциями приведены в табл. 1. При всех заболеваниях один день лекарственного лечения стоил дороже в ОРИТН, чем в ОПН. Наибольшими были затраты на 1 койко-день в ОРИТН при лечении неонатального сепсиса (5 694,77 руб.), наименьшими — в ОПН при лечении неонатальных локализованных инфекций (1 038,24 руб.). Общие затраты на лекарственное лечение с учетом длительности госпитализации последовательно убывали: неонатальный сепсис; неонатальные инфекции, сопровождающиеся лимфопенией; неонатальные локализованные инфекции.

Остальные статьи расходов в расчете на 1 койко-день по отделениям приведены в табл. 2. Общая стоимость пребывания (без учета медикаментозной терапии) детей с неонатальными инфекциями в ОРИТН составляет 7 982,32 руб., в ОПН — 3 514,75 руб.

**Таблица 1.** Затраты на медикаментозную терапию детей с неонатальными инфекциями

Заболевание	Затраты на 1 койко-день, руб.		Длительность госпитализации, койко-дни		Общие затраты за период госпитализации, руб.		
	ОРИТН	ОПН	ОРИТН	ОПН	ОРИТН	ОПН	Всего
Неонатальный сепсис	5 694,77	2 828,74	13,0	29,3	74 032,01	82 882,09	156 914,10
Неонатальные инфекции, сопровождающиеся лимфопенией	5 529,91	2 148,78	16,5	28,1	91 243,52	60 380,72	151 624,24
Неонатальные локализованные инфекции	2 939,16	1 038,24	19,9	29,5	58 489,29	30 628,08	89 117,37

Более высокая стоимость койко-дня в ОРИТН складывается за счет больших затрат на расходные материалы (вероятно обусловленных большим числом процедур и манипуляций), заработную плату и кислород.

Общие затраты на 1 койко-день в ОРИТН и ОПН были наибольшими при неонатальном сепсисе: 13 677,07 и 6 343,49 руб. соответственно. Несколько дешевле стоил койко-день для неонатальных инфекций, сопровождающихся лимфопенией (13 511,42 и 5 663,53 руб.), и наименьшие расходы в день наблюдались при лечении локализованных неонатальных инфекций (10 921,48 и 4 552,99 руб. соответственно) (см. табл. 3).

Анализ структуры затрат на пребывание пациента с неонатальными инфекциями в ОРИТН и ОПН из расчета на 1 койко-день показал, что наибольшую долю занимают расходы на медикаментозную терапию и заработную плату (рис. 1):

- 43 и 42 % — при неонатальном сепсисе;
- 45,7 и 40,9 % — при неонатальных инфекциях, сопровождающихся лимфопенией;

**Таблица 2.** Затраты на «гостиничные услуги», мягкий инвентарь, расходные материалы, обеспечение кислородом и заработную плату персонала в расчете на 1 койко-день, руб.

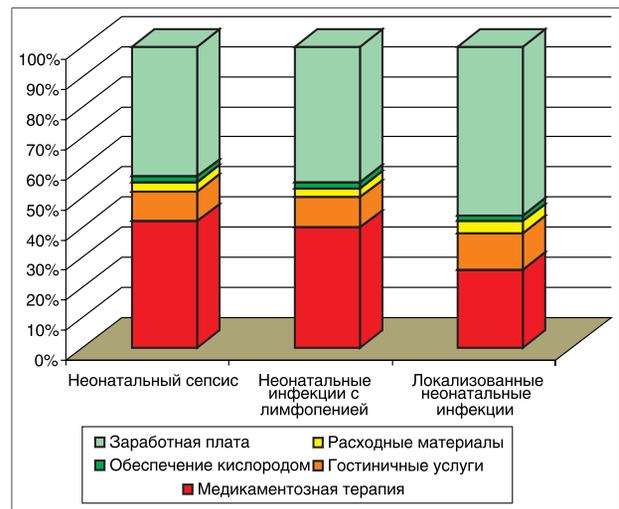
Статья расходов	ОРИТН	ОПН
«Гостиничные услуги»	959,03	959,03
Мягкий инвентарь	2,31	2,31
Расходные материалы	560,70	50,40
Обеспечение кислородом	280,38	53,63
Заработная плата персонала	6 179,83	2 449,35
Итого	7 982,32	3 514,75

**Таблица 3.** Затраты на 1 койко-день при различных неонатальных инфекциях в ОРИТН и ОПН, руб.

Заболевание	ОРИТН	ОПН
Неонатальный сепсис	13 677,07	6 343,49
Неонатальные инфекции, сопровождающиеся лимфопенией	13 511,42	5 663,53
Неонатальные локализованные инфекции	10 921,48	4 552,99

**Таблица 4.** Суммарные затраты на ведение одного ребенка с неонатальными инфекциями в ОРИТН и ОПН в зависимости от гестационного возраста

Патология	Гестационный возраст, нед.	Стоимость медикаментозной терапии, руб.	Доля в структуре затрат, %	Стоимость содержания койки, руб.	Доля в структуре затрат, %	Общая стоимость ведения пациентов, руб.
Сепсис	25-29	360 629,69	42,8	481 627,59	57	842 257,28
	>30	204 452,22	42,8	273 071,22	57	477 523,44
Неонатальная инфекция с лимфопенией	25—29	263 508,83	39,7	400 196,28	60,3	663 705,11
	>30	127 751,11	39,6	195 153,66	60,4	322 904,77
Локализованная инфекция	25—29	110 504,52	25,6	320 965,14	74,4	431 469,66
	>30	65 714,88	25,6	190 982,62	74,4	256 697,50



**Рис. 1.** Статьи формирования расходов на ведение детей с неонатальными инфекциями в ОРИТН и ОПН

- 26 и 56 % — при локализованных неонатальных инфекциях.  
Общие расходы на весь период лечения составили:
- При неонатальном сепсисе — 363 666,2 руб., в том числе 177 801,91 руб. в ОРИТН и 185 864,36 руб. в ОПН;
- При неонатальных инфекциях, сопровождающихся лимфопенией, — 382 097 руб., при этом в ОРИТН — 222 951,8 руб. и в ОПН — 159 145,2 руб.;
- При локализованных неонатальных инфекциях — 351 650,7 руб., при этом 217 337,46 руб. в ОРИТН и 134 313,2 руб. в ОПН.

Стоимость пребывания пациентов в ОРИТН при неонатальных инфекциях (как локализованных, так и сопровождающихся лимфопенией) превышает стоимость пребывания в ОПН, несмотря на меньшее количество койко-дней, что связано с большими объемами проводимой терапии в ОРИТН.

Мы провели анализ суммарных затрат на ведение детей с неонатальными инфекциями в зависимости от гестационного возраста (см. табл. 4).

Затраты на ведение одного глубоко недоношенного ребенка с неонатальным сепсисом составляют **842 257,28** руб., с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, — **663 705,11** руб.,

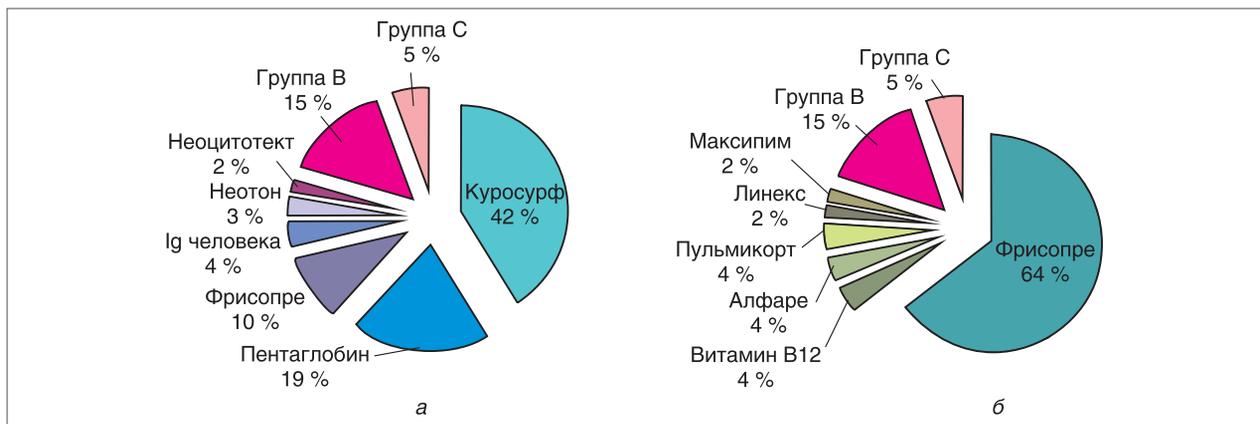


Рис. 2. Распределение затрат на ЛП в ОРИТН (а) и ОПН (б)

с неонатальными локализованными инфекциями — 431 469,66 руб., что соответственно на 44, 51,3 и 40,5 % больше стоимости ведения детей с такими же заболеваниями при сроке гестации более 30 недель.

Как видно из табл. 4, неонатальные инфекции у детей с экстремально низкой массой тела определяют увеличение суммарных затрат на их лечение и выживание в 1,7—2 раза.

### АВС анализ применения ЛП у детей с неонатальными инфекциями

Для оценки рациональности медикаментозной терапии у детей с неонатальными инфекциями был проведен АВС анализ назначения ЛП в условиях реальной практики в ОРИТН и ОПН.

Общая стоимость лекарственной терапии в ОРИТН у детей с неонатальными инфекциями составила 1 643 717,58 руб. за исследуемый период.

При анализе распределения затрат на препараты в ОРИТН (рис. 2, а) было выявлено, что группу А составляют 6 ЛП: Куросурф (препарат натурального сурфактанта), Пентаглобин® (иммуноглобулин для внутривенного введения, обогащенный IgM), смесь для энтерального питания Фрисопре, иммуноглобулин человека нормальный, Неотон (фосфокреатин), Неоцитотект (иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции). К группе В были отнесены антибактериальные препараты, жировые эмульсии, препараты для парентерального белкового питания и ингаляционный глюкокортикостероид Пульмикорт. Группа С представлена препаратами, доля расходов на которые не превышает 5 % в структуре затрат на медикаментозную терапию в ОРИТН.

Общая стоимость лекарственной терапии при лечении неонатальных инфекций в ОПН составила 1 110 314,00 руб. При анализе распределения затрат на ЛП в ОПН (рис. 2, б) было выявлено, что 80 % затрат на медикаментозную терапию (группа А) приходится на смеси Фрисопре и Алфаре для энтерального питания недоношенных детей, витамин В<sub>12</sub>, Пульмикорт,

пробиотический препарат Линекс и антибактериальный — Максипим (цефепим). Группа В представлена антибактериальными, иммуномодулирующими препаратами (Пентаглобин® и Виферон®), смесью для энтерального питания «НАН безлактозный» и пробиотическим препаратом Примадофилус. Группу С составляют ЛП, доля затрат на которые не превышает 5 % в структуре затрат на медикаментозную терапию в ОПН. Обращает на себя внимание, что среди использованных препаратов встречались лекарства, целесообразность применения которых в неонатологии сомнительна (например, антибиотик ципрофлоксацин).

Таким образом, в условиях реальной практики ведения детей с неонатальными инфекциями в ОРИТН и ОПН основные расходы приходятся на следующие группы ЛП: натуральные препараты сурфактанта, иммуномодуляторы, антибактериальные препараты, а также на парентеральное и энтеральное питание. Можно предположить, что разработка критериев назначения и жесткое следование им в условиях реальной практики ведения детей с неонатальными инфекциями в условиях ОРИТН и ОПН позволит контролировать расходы на медикаментозную терапию с одной стороны и осуществлять профилактику полипрагмазии и развитие побочных реакций от нее — с другой.

### Выводы

1. Прямые медицинские затраты на ведение одного ребенка с неонатальным сепсисом составляют 363 666,20 руб., с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, — 382 097,00 руб. и с неонатальными локализованными инфекциями — 351 650,70 руб. Расходы на медикаментозную терапию составляют 25—45 % от прямых медицинских затрат.

2. Суммарные затраты на ведение глубококондоношенных детей с неонатальными инфекциями в 1,7—2 раза превышают затраты на ведение детей со сроком гестации более 30 недель. Так, стоимость ведения одного глубококондоношенного ребенка с неона-

тальным сепсисом составляет 842 257,28 руб., а затраты на ведение одного ребенка с возрастом более 30 недель — 477 523,44 руб.

3. Анализ структуры затрат на ЛП, назначаемые детям с неонатальными инфекциями в условиях стационара, демонстрирует преобладание следующих групп: натуральные препараты сурфактанта, иммуномодулирующие и антибактериальные препараты, препараты для парентерального и энтерального питания.

4. Представляются необходимыми разработка и внедрение системы более жесткого контроля по назначению указанных групп ЛП (внедрение формуляров, ограничительных перечней, контроль со стороны клинического фармаколога и др.). Такие меры позволят избежать необоснованного назначения ЛП и повысить рациональность расходования выделяемых средств. Необходима экспертиза целесообразности применения некоторых ЛП в неонатологии, таких как ципрофлоксацин.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии. Избранные очерки. М., 2003: 511.
2. Суханова Л. П. Перинатальная патология в России: уровень, структура заболеваемости. «Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период». М.: «Канон + Реабилитация», 2006.
3. Суханова Л. П., Скляр М. С. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска. «Социальные аспекты здоровья населения», 2008.
4. Росстат России, <http://www.gks.ru>, 2010.
5. Клинико-экономический анализ. Под ред. П. А. Воробьева. Ньюдиамед, 2008: 778.

#### Сведения об авторах:

##### **Солдатова Ирина Геннадьевна**

зам. директора НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, доцент кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, канд. мед. наук

##### **Панкратьева Людмила Леонидовна**

аспирант кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия

##### **Дегтярева Марина Васильевна**

зам. кафедрой неонатологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

##### **Омельяновский Виталий Владимирович**

директор НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

##### **Авксентьева Мария Владимировна**

зам. директора НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Факультета управления и экономики здравоохранения Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук

##### **Свешникова Нина Дмитриевна**

клинический ординатор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия

##### **Цфасман Федор Михайлович**

научный сотрудник НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия

##### **Кулинчик Татьяна Вячеславовна**

мл. научный сотрудник НИЛ биostatистики НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

##### **Реброва Ольга Юрьевна**

зам. НИЛ биostatистики НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук

##### **Деркач Елена Владимировна**

ст. научный сотрудник лаборатории клинко-экономического анализа НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, канд. мед. наук

##### **Ивахненко Оксана Игоревна**

ст. научный сотрудник НИЛ моделирования и автоматизации лекарственного обеспечения НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия

##### **Адрес для переписки:**

119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 14

**Телефон:** +7 (499) 245-38-07

**E-mail:** niikeef@yandex.ru

## POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

### Medical Care

# Costs of Inpatient Care for Children with Neonatal Infections in Real-Life Practice

I. G. Soldatova, L. L. Pankratyeva, M. V. Degtiareva, V. V. Omelyanovsky, M. V. Avxentyeva, N. D. Sveshnikova, F. M. Cfasman, T. V. Kulinchik, O. Yu. Rebrova, E. V. Derkach, O. I. Ivakhnenko

The direct costs of medical care for children with neonatal infections in real-life practice in the neonatal intensive and critical care units and departments of premature and newborn infant pathology were assessed. We analyzed 375 medical records of infants with neonatal infections who received treatment in the years from 2008 to 2010. The direct medical costs per infant with neonatal sepsis were 363 666,2 rubles, with neonatal infections with lymphopenia — 382 097,0 rubles, with localized neonatal infections — 351 650,7 rubles. The cost of drug therapy was accounted for 25—45% of the total cost per a hospital-day. The total cost of care for extremely premature children with neonatal infections was 1,7—2 times higher than for children with gestation period longer than 30 weeks. We conducted ABC analysis of drug expenditure for treatment of infants with neonatal infections and demonstrated the necessity of the strict control over prescription of the certain groups of drugs used in neonatology.

**KEYWORDS:** neonatal infections, neonatal sepsis, premature birth, real-life practice, direct costs, ABC analysis.

## Глобальные тенденции и основные принципы процесса регулирования медицинских изделий

С. В. Солонников<sup>1</sup>, А. М. Третьякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЗАО «МЕДИТЕСТ», г. Москва, Россия

<sup>2</sup>Ассоциация международных производителей медицинских изделий IMEDA, г. Москва, Россия

В статье рассматриваются современные подходы к процессу регулирования медицинских изделий, опыт Глобальной рабочей группы по гармонизации регулирования в области медицинских изделий и разработанная ею уникальная модель регулирования, которая может быть адаптирована в каждой отдельной стране.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Глобальная рабочая группа по гармонизации регулирования в области медицинских изделий, единое регуляторное пространство как ресурс развития и сокращения издержек для здравоохранения, отраслевые стандарты, система управления рисками, система управления качеством.

Медико-технологическая отрасль (разработка и производство медицинских изделий) является одной из самых динамичных, высокотехнологичных, но и чрезвычайно сложных для регулирования областей в мире. Очевидно, что современная мировая медико-технологическая промышленность является потребителем и производителем одновременно тысяч и тысяч крайне сложных технологий, вбирающих в себя как последние достижения физики, химии, биологии, так и новшества в области телекоммуникаций, нанотехнологий, обработки и хранения данных.

Ежедневно рождаются новые медицинские изделия, дополнения, модификации, расходные материалы и запасные части к уже существующим изделиям.

Особенностью рынка является его крайняя сегментация и огромная номенклатура. Медико-технологическая промышленность находится на острие прикладной науки и на стыке многих дисциплин.

Также необходимо отметить, что именно рынок медицинских изделий и оборудования одним из первых стал по-настоящему глобальным: системы здравоохранения всего мира ищут возможности для обеспечения доступа своих пациентов к новейшим медицинским технологиям, которые решают не только клинические и диагностические проблемы, но и позволяют оптимизировать затраты на инфраструктуру и медицинскую помощь населению.

В этих условиях необходимость гармонизации принципов регулирования стала очевидной уже в 1992 г., когда была создана Глобальная рабочая группа по гармонизации регулирования в области медицинских изделий (GHTF — Global Harmonization Task Force). Основной целью создания GHTF стала разработка решений для растущей потребности в гар-

монизации регулирования медицинских изделий на глобальных рынках. GHTF стала добровольным объединением регуляторов, делегированных национальными регуляторными органами, экспертов, а также представителей самой медико-технологической отрасли. При своем создании GHTF была организована по территориальному принципу: три основных блока включали Европу, Азиатско-Тихоокеанский регион и Северную Америку. В 2006 г. к GHTF также присоединились Азиатская рабочая группа по гармонизации (АНWP), Международная организация по стандартизации (ISO) и Международная электротехническая комиссия (IEC).

Таким образом, GHTF взяла на себя миссию создания единого регуляторного пространства, нацеленного на обеспечение максимальной безопасности, эффективности и качества медицинских изделий, с учетом потребности в инновациях и содействия международным торговым операциям.

Уникальный опыт и ценность GHTF в том, что она смогла выработать и согласовать между всеми своими членами современную рекомендованную модель регулирования, которая может быть адаптирована в каждой отдельной стране и которая подробно и поэтапно расписана в документах Глобальной рабочей группы по гармонизации.

Такой глубокий профессиональный подход к проблеме гармонизации регулирования продемонстрировал возможности и преимущества международного сотрудничества и выработки единой модели регулирования, которая может стать платформой для национальных систем, позволяя значительно сократить издержки национальных систем здравоохранения на администрирование и создание собственных проце-

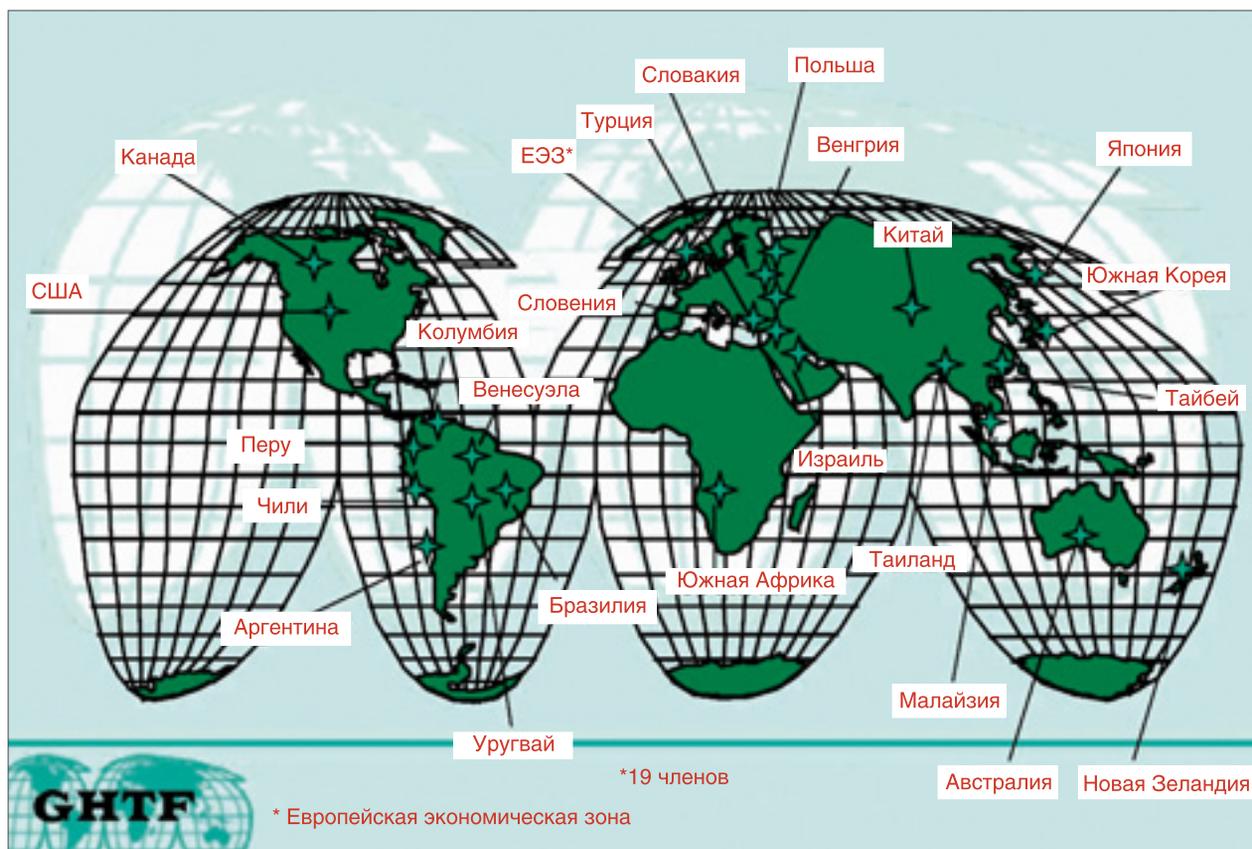


Рис. 1. Страны, которые уже создали законодательную базу по регулированию медицинских изделий или находятся в процессе ее создания

дур в области регулирования медицинских изделий. Учитывая сложность и многообразие изделий, которые являются предметом регулирования, а также опыт стран с развитой медико-технологической промышленностью, модель GHTF стала образцом четкости и ясным ориентиром для большинства развитых стран мира на сегодняшний день.

GHTF предложила Модель регулирования медицинских изделий (The GHTF Regulatory Model) [1], которая представляет собой соединение таких подсистем регулирования, как например, оценка изделия до выпуска в обращение и наблюдение на стадии обращения на рынке, которые вместе устанавливают скоординированную и согласованную регулируемую программу. Модель является результатом согласия регулирующих органов и промышленности, которое основывается на надлежащей практике регулирования.

Как показано на рис. 1, в 2002 г. практически все развитые и развивающиеся страны реформировали или реформируют свое регулирование, ориентируясь на подходы GHTF и рекомендованную модель регулирования. К сожалению, Российская Федерация не представлена в GHTF и не участвовала в разработке Модели регулирования медицинских изделий GHTF.

Огромная заслуга GHTF в том, что она разработала такое ключевое понятие, как «концепция суще-

ственных принципов», которое является исключительно важным инструментом поддержания эволюционного процесса сближения систем регулирования в отношении медицинских изделий во всем мире. Для обеспечения соответствия существенным принципам изготовитель может использовать стандарты, поддерживающие упомянутые принципы. Именно отраслевые стандарты обеспечивают большую степень детализации, чем та, которая может быть выражена в самих существенных принципах.

Существенные принципы GHTF применимы к любым медицинским изделиям, подпадающим под определение термина «медицинское изделие» (по терминологии GHTF), включая активные имплантируемые изделия и изделия для диагностики *in vitro*.

В Европейском Союзе существенные принципы установлены в директивах № 90/385, № 93/42 и № 98/79, при этом медицинское изделие должно соответствовать именно этим требованиям, а используемые изготовителями стандарты гармонизированы с директивами и являются гарантией «презюмции соответствия».

Необходимо отметить, что при этом отраслевые стандарты остаются добровольными для применения. Таким образом, производители и разработчики медицинских изделий являются ответственными за соблюдение стандартов, которые обеспечат им

«презумпцию соответствия» по всему спектру изделий.

В поддержку такого подхода ИСО<sup>1</sup> разработала технический отчет ИСО/ТО 16142. Этот очень значимый для регулирования документ демонстрирует позицию ИСО в отношении установления Существенных Принципов (требований) к медицинским изделиям, а также способов реализации этих требований. ИСО/ТО 16142 также указывает, что ими устанавливаются общие требования к проектированию и производству всех медицинских изделий, обеспечивая таким образом их безопасность и эксплуатационные характеристики.

В такой модели исключительно важное значение имеет применение гармонизированных отраслевых стандартов системы менеджмента качества, в частности для медицинских изделий это международный стандарт ИСО 13485:2003, который является своего рода стандартом «GMP» для медицинских изделий, если использовать фармацевтическую терминологию.

Сутью применения данного стандарта в современной медико-технологической отрасли является внедрение превентивного (упреждающего) подхода к обеспечению качества медицинских изделий в противоположность устаревшему «реактивному» подходу, который предполагает контроль качества с отбраковкой продукции, в конце производственного цикла.

Предприятия, которые соответствуют стандарту ИСО 13485:2003, фактически демонстрируют регуляторам и потребителям свою систему менеджмента качества, которая обеспечивает безопасность изделий и соответствие их требованиям потребителей и регуляторов. Согласно этому стандарту предприятие, претендующее на соответствие ИСО 13485:2003, должно четко отслеживать и постоянно определять **требования потребителя и требования регуляторов**. Здесь будет уместно остановиться на том, что в дополнение к национальным регуляторным требованиям существуют гармонизированные регуляторные требования, и в частности таким гармонизированным требованием, предъявляемым во всех странах с развитой регуляторной системой, является **система управления рисками**.

Управление (или менеджмент) риска — это процесс, который изготовитель должен применять ко всем стадиям жизненного цикла своего изделия. Риск или способность изделия становиться опасным присутств всем медицинским изделиям по своей сути — эти изделия вступают в контакт с организмом пациента (кроме *in vitro*) и влияют на него так или иначе.

Современный подход к обеспечению безопасности медицинского изделия состоит в том, чтобы за-

ранее определить *способность изделия становиться опасным*. Такую оценку, которую обязан провести изготовитель до выпуска изделия в обращение, принято называть оценкой риска, а систематическое применение политики, процедур и практических методов менеджмента для решения задач анализа, оценивания, управления и мониторинга риска принято называть менеджментом риска.

В большинстве случаев медицинские изделия не могут считаться *абсолютно* безопасными, это в принципе невозможно, поэтому необходимо разобраться в том, что считать безопасностью. Согласимся, что ни одно изделие не может считаться качественным, если оно *небезопасно*, именно поэтому безопасность — это также часть качества.

**Безопасность** — это отсутствие **недопустимого** риска [2]. А критерии допустимости должны быть установлены самим изготовителем в процессе управления (менеджмента) риском. При наличии процедур управления риском изготовитель принимает решения и осуществляет мероприятия по снижению риска своих изделий до установленных, допустимых значений. Изготовитель не может заявлять о безопасности своего медицинского изделия, если не применяет к нему процесс менеджмента риска.

В то же время государственный регуляторный орган не может заявлять о безопасности медицинских изделий, выпущенных в обращение на его территории, если его регулирующие органы не выдвигают к изготовителям требование по осуществлению управления рисками. Степень регулирования, применяемая к какому-либо изделию, должна быть пропорциональна его потенциальной опасности: чем опасность выше, тем выше требования. Этот подход известен как управление риском со стороны регулирующих органов.

Таким образом, мы можем охарактеризовать современную модель регулирования, предложенную GHTF, как модель, основанную на двух фундаментальных элементах, уверенно обеспечивающих безопасность и качество медицинских изделий, — это система управления качеством и система управления рисками [3, 4]. Без внедрения и постоянного использования этих стандартов невозможно говорить о современной системе регулирования и обеспечения безопасности медицинских изделий.

Мировая статистика производства медицинских изделий показывает, что США, Япония и страны ЕС производят приблизительно 85 % медицинских изделий (рис. 2). Они уже имеют всесторонне развитые регулирующие системы, в которых действуют существенные принципы безопасности и эксплуатационных свойств медицинских изделий, рекомендованные GHTF [5].

Если считать на сегодняшний день и добавить, что правомерно, Канаду и Австралию, то получится более

<sup>1</sup> Международная организация по стандартизации, ISO.

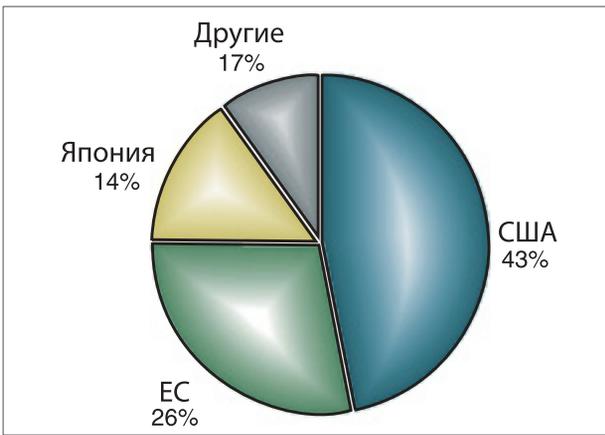


Рис. 2. Глобальная статистика по производству медицинских изделий (на 2002 год)

95 %. Все эти страны уже адаптировали регуляторную модель GHTF и ее рекомендации.

К сожалению, в России пока не наблюдается ни процесса гармонизации и сближения с гармонизированной регуляторной моделью GHTF, ни акцента на превентивное обеспечение безопасности и качества. На сегодняшний день в России отсутствует национальный технический регламент «О безопасности медицинских изделий», устанавливающий существенные требования к медицинским изделиям, а также законодательство, регулирующее ввод в обращение, надзор и ответственность сторон за изделиями, обращающимися на рынке. В настоящее время в России действует ГОСТ Р ИСО 14971—2009 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям». Предприятия, решившиеся на внедрение стандарта ИСО 13485:2003, обязаны также, внедрить и ГОСТ Р ИСО 14971—2009. Однако немногие российские производители внедряют в своей практике эти современные стандарты — российские регуляторные требования не выдвигают обязательное применение этих стандартов, как элемент регулирования, а российские предприятия постепенно вытесняются даже с родного российского рынка, так как глобальные компании уже давно живут по принципам управления качеством и управления рисками и внедрили у себя эти два сложных стандарта.

Допуск медицинских изделий на российский рынок по-прежнему осуществляется на основании испытаний образцов продукции, что не может считаться современным методом оценки безопасности и качества медицинского изделия. Очевидны недостатки такого подхода: испытанные образцы могут отличаться по качеству от тех изделий, которые поступают на рынок и попадают в российские больницы и поликлиники. Такая система допуска на рынок была адекватна и логична для Советского Союза, в котором все изделия производились и выпускались строго в соответствии с государственным заказом, а регуляторным органам

оставалось только проверить отобранные образцы на соответствие нормативной документации. Сегодня ситуация радикально изменилась. Госплана больше нет, как нет и предсказуемости в том какие именно технологии и изделия будут представлены для получения допуска на российский рынок. Конкуренция растет вместе с ростом рынка, появляются новые компании, невиданные ранее материалы и технологические решения. Очевидно, что старая советская система регулирования просто не может адекватно обеспечивать контроль за теми изделиями, которые попадают на российский рынок на основании анализа технической документации и нескольких образцов.

Остается только надеяться, что российская регуляторная система сможет также развернуться в сторону современных гармонизированных принципов регулирования медицинских изделий, тем более, что такие попытки уже предпринимались в последние годы. В этом контексте стоит упомянуть совместный проект России и Европейского Сообщества по сближению норм технического регулирования, сертификации и стандартизации, который также включал рекомендации по сближению регулирования в области медицинских изделий. Экспертами проекта как с российской стороны, так и со стороны ЕЭС были предложены рекомендации, которые смогли бы интегрировать Россию в глобальное регуляторное поле и, как следствие, глобальный медико-технологический рынок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство ИСО/МЭК 51:1999 (ISO/IEC Guide 51:1999) Аспекты безопасности. Руководящие указания по включению их в стандарты (Safety aspects — Guidelines for their inclusion in standards).
2. ГОСТ Р ИСО 13485—2004 «Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования».
3. ГОСТ Р ИСО 14971—2009 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям».
4. World Health Organization. Medical device regulations: global overview and guiding principles 2003 [http://www.who.int/medical\\_devices/publications/en/MD\\_Regulations.pdf](http://www.who.int/medical_devices/publications/en/MD_Regulations.pdf).
5. Сайт GHTF Глобальной рабочей группы по гармонизации регулирования в области медицинских изделий. <http://www.ghtf.org/>.

## Сведения об авторах:

**Солонников Сергей Владимирович**

директор ЗАО «МЕДИТЕСТ», г. Москва, Россия

**Третьякова Александра Михайловна**

исполнительный директор Ассоциации международных производителей медицинских изделий IMEDA

## Адрес для переписки:

119021, г. Москва, Зубовский б-р., д. 35, стр. 3

Телефон: + (499) 246-67-16

E-mail: [iso@meditest.ru](mailto:iso@meditest.ru)

## POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

### Normative regulation

# Regulation of Medical Devices: Global Trends and Guiding Principles

S. V. Solonnikov, A. M. Tretiakova

The article describes modern approaches to the regulation of medical devices, experience of the Global Harmonization Task Force in this field and the unique medical device regulatory model (developed by this Task Force), which can be adopted by every country.

**KEYWORDS:** Global Harmonization Task Force in medical device regulation, global regulatory space, costs optimization in healthcare, industry standards, risk management, quality management.

## Некоторые итоги...

**18 октября 2011 года в рамках Международного медико-технического форума «Медицинские изделия—2011» состоялся пресс-брифинг, в ходе которого обсуждались пути развития медицинской промышленности в России.**

За последние три года в стране достаточно много сделано для развития медпрома: начала реализовываться Федеральная целевая программа по развитию медицинской промышленности, разработана Стратегия развития медицинской промышленности, действуют региональные программы модернизации здравоохранения. Рост рынка медицинских изделий и медицинской техники в России составляет порядка 10—12 % в год, что превышает показатели многих развивающихся стран, где индекс роста равен в среднем 6—8 %. Одновременно растущий рынок медизделий и медтехники сталкивается с массой проблем.

Директор Департамента химико-технологического комплекса и биоинженерных технологий Минпромторга России С. А. Цыб отметил, что основная задача отрасли сейчас — довести работу по проекту Стратегии развития медицинской промышленности до утвержденного документа. Одновременно в Стратегии необходимо предусмотреть совершенствование нормативной базы и продумать меры по стимулированию развития медпрома, которые позволят активно развиваться как российскому биз-

несу, так и проектам, осуществляемым совместно с иностранными компаниями.

«Мы считаем, что партнерство с крупными иностранными игроками — это быстрый и короткий путь к локализации компетенций на территории РФ во всех сегментах разработки и реализации медизделий, — сказал С. А. Цыб. — Думаю, что совместная работа в итоге приведет к достижению тех показателей, которые заложены в Стратегии развития: 40 % всех медизделий к 2020 г. должно производиться на территории РФ, а экспорт — увеличиться в 8—10 раз».

«Многие глобальные компании, которые владеют технологиями и хотели бы принести их на рынок, пока «думают», — отметила исполнительный директор Ассоциации международных производителей медицинских изделий (IMEDA) А. М. Третьякова. — Такая осторожность связана с тем, что у нас есть ряд нерешенных проблем, в частности, в области регуляторно-правовой базы: нет отдельного законодательства об обращении медицинских изделий, техническое регулирование не гармонизировано с европейскими нормами и т. п. Необходимо прозрачное, понятное, предсказуемое регуляторно-правовое поле, где все игроки действуют по единым правилам; нужен единый язык, на котором может «говорить» отрасль. Это обеспечит пациентам доступ к технологиям, врачам — лучшее качество обучения этим технологиям, а российской экономике — современные партнерские проекты».

## СЕРВИСНЫЙ КОНТРАКТ МОЖЕТ УВЕЛИЧИТЬ СРОК СЛУЖБЫ МЕДОБОРУДОВАНИЯ В 9 РАЗ

Текущие проблемы постпродажного обслуживания медицинской техники обсудили производители медицинского оборудования и врачи на состоявшейся **9 ноября 2011 г.** встрече «*Инновационные медицинские технологии: постпродажное обслуживание в разрезе эффективности системы здравоохранения*», организованной Ассоциацией производителей медицинских изделий **IMEDA**.

Медицинская техника становится все более высокотехнологичной и наукоемкой, и работа с ней требует от медперсонала все больших знаний, а от производителя — не просто соблюдения гарантийных обязательств, а комплексного сервиса, который включает квалифицированное сопровождение изделия на всех этапах его жизненного цикла — от предпродажной подготовки до модернизации либо утилизации. Это полностью отвечает интересам как конечного потребителя медицинских услуг — обычного человека, так и поставщика медицинского оборудования.

Сегодня перед производителями медицинской техники и медицинских изделий, действующими на российском рынке, стоят три основные проблемы: это, во-первых, недостаток квалифицированных кадров, занимающихся обслуживанием медтехники; во-вторых — простой оборудования по причинам отсутствия обслуживания либо чрезмерной бюрократизации процедуры ремонта, и, в-третьих, несовершенство действующего законодательства: деятельность производителей и сервисных организаций либо не регулируется вовсе, либо регулируется крайне противоречиво.

«Компаний, заявляющих о возможности квалифицированного обслуживания оборудования, едва ли не больше, чем на самом деле владеющих этими ценными знаниями, — отметила *Александра Третьякова, исполнительный директор Ассоциации производителей медицинских изделий IMEDA*, — и заказчики оборудования, в основном это государственные ЛПУ, могут оказаться в ситуации, когда конкурс или аукцион выигрывает компания, никакого представления не имеющая о том, как с этим медоборудованием обращаться. В результате техника либо простаивает, либо ломается, и люди не получают должной помощи. Мы настаиваем на том, чтобы обслуживанием сложного оборудования занимались строго компании, которые авторизованы производителем».

Простой и неэффективное использование дорогостоящей медицинской аппаратуры — еще одна проблема российского здравоохранения. По оценкам **IMEDA**, до 40 % закупленного по национальному проекту «Здоровье» оборудования не используется

в должном объеме. Это происходит из-за того, что собственник оборудования — государство — недооценивает роль сервисного обслуживания и необходимости регулярного обучения персонала. Проблема может быть решена с помощью введения так называемого комплексного сервисного обслуживания медтехники. «Сервисное обслуживание гораздо шире и эффективнее любого технического обслуживания. Это комплекс действий, направленный на то, чтобы врач мог наиболее эффективно использовать медтехнику, — разъяснил *Сергей Логачев, начальник отдела медицинской промышленности Министерства промышленности и торговли РФ*. — Это и предпродажная подготовка, то есть разъяснения, что именно люди покупают, на каких условиях, преимущества данной техники, проблемы, которые могут с ней возникнуть; и монтаж—пусконаладка, и техническое обслуживание, ремонт, консультирование по правильному использованию техники, по возможности — ее модернизация, и так вплоть до утилизации».

По статистике сервисный контракт сокращает срок восстановления работоспособности оборудования в 9 раз и позволяет в пять раз быстрее устранить неисправность, чем в случае проведения тендера на работы по устранению неполадки. Кстати: последние поправки в ФЗ-94 «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд» разрешили ЛПУ заключать долгосрочные сервисные контракты с производителями медицинской техники и медицинских изделий сроком до 5 лет.

Но принятые поправки — решение только одной проблемы из множества: неурегулированная законодательная база де-факто ставит препятствия на пути производителей медицинской техники и медицинских изделий. Естественно, это негативно отражается на качестве медицинского обслуживания граждан.

Так, например, в принятом Госдумой РФ 1 ноября 2011 г. законе № 534829-5 «Об основах охраны здоровья граждан РФ» отсутствует статья о праве работы в ЛПУ техников, инженеров, специалистов по клиническому применению медицинских технологий — сотрудников компаний. В новом законе содержится ряд норм, ужесточающих контроль за взаимодействием и даже общением сотрудников медико-технологических компаний, а между тем последние занимаются не сбытом продукции, а фактически внедрением в медицинскую практику инновационных технологий и их поддержкой.

Для решения вышеуказанных проблем в сфере постпродажного обслуживания, отметили участники встречи, необходим комплексный подход к теме взаимодействия компаний производителей и ЛПУ.

# Интегрированный подход к ведению пациентов с ХОБЛ: время решительных действий\*

Х. Рока, А. Алонсо, К. Хернандес

Клиническая больница Барселоны, Университет Барселоны, Испания

В статье анализируется новейший опыт европейских стран в области разработки и внедрения систем интегрированной медицинской помощи больным с тяжелыми хроническими заболеваниями на примере хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), позволяющих существенно улучшить прогноз этого заболевания. Рассматривается использование инновационных информационных и коммуникационных технологий в здравоохранении в целях повышения эффективности медицинской помощи хронически больным.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** модель интегрированной медицинской помощи, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), информационные и коммуникационные технологии в здравоохранении, оценка медицинских технологий в здравоохранении, стратегии лечения, сфокусированные на пациентах, программы оказания медицинской помощи на дому, инновационные медицинские вмешательства.

Старение населения и изменение образа жизни сопровождаются увеличением бремени хронических заболеваний, важное место среди которых занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Особое значение приобретает разработка новой интегрированной модели ведения пациентов с ХОБЛ, способной устранить несогласованность между различными уровнями системы оказания медицинской помощи населению и расширить возможности пациентов и тех, кто осуществляет уход за ними. Такая модель должна охватывать все аспекты: от профилактических мероприятий и ранней диагностики с использованием индивидуальных планов лечения до ухода за пациентами на терминальных стадиях. Попытки разработать эту модель были предприняты в ряде пилотных проектов. Однако особого внимания заслуживает новый европейский проект, целью которого является более широкое внедрение интегрированных моделей ведения пациентов с ХОБЛ с использованием информационных и коммуникационных технологий, позволяющих наладить взаимодействие ключевых участников («стейкхолдеров») на всех уровнях. Если данные инициативы будут успешными, мы сможем с большей уверенностью говорить об обеспечении более благоприятного прогноза ХОБЛ и одновременно снизить его бремя для общества.

\* Статья переведена и напечатана с сокращениями с разрешения Европейского респираторного общества. Оригинальный вариант опубликован в журнале *Breath*, том 5, выпуск 1, 2008. Перевод Л. В. Максимовой.

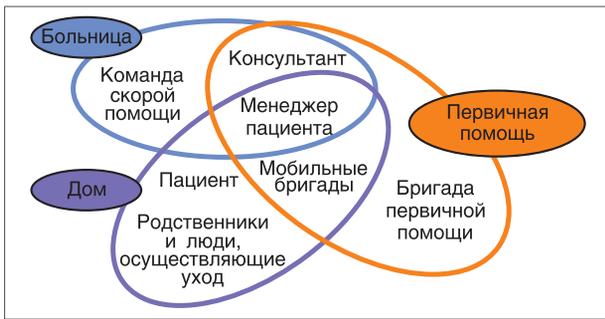
Европейское респираторное общество не принимало участие в рецензировании данной публикации, поэтому не несет ответственности за публикуемый русскоязычный вариант статьи.

## ПЕРЕХОД ОТ УПРАВЛЕНИЯ КРИЗИСНЫМИ СИТУАЦИЯМИ К СИСТЕМЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ХОБЛ является одной из главных причин заболеваемости и смертности населения, обуславливающих существенное бремя для систем здравоохранения во всем мире [1, 2]. Несмотря на наметившийся в последние годы значительный прогресс в понимании механизма развития заболевания и стандартизации подходов к его ведению [2], тяжелые обострения продолжают оставаться основной причиной экстренных госпитализаций пациентов, страдающих ХОБЛ, в особенности тех, кто находится на поздних стадиях заболевания [3]. Этот феномен частично объясняется наличием у пациентов сопутствующей патологии и недостаточной социальной поддержкой больных ХОБЛ, что негативно отражается на исходах терапии [4].

Недавний анализ зависимости между тяжестью хронических состояний и объемами госпитализаций с применением высокоспециализированной помощи показал, что ХОБЛ — четвертая по количеству случаев причина госпитализаций [5]. Однако влияние тяжести заболевания на частоту госпитализаций существенно выше у пациентов-хроников, которых госпитализируют по несколько раз в год. В отличие от онкологических больных, пациенты, страдающие ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализируются в большинстве случаев внепланово, в экстренном порядке.

Сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ и сахарный диабет типа 2 относятся к заболеваниям с высокой степенью кластеризации, т. е. четким делением



Интегрированная медицинская помощь больным ХОБЛ

пациентов на группы в зависимости от тяжести и формы заболевания и применением к каждой из групп специфических тактик лечения [6—8]. Количество повторных госпитализаций у пациентов с хроническими формами неоправданно высоко [9]. Накопленные данные свидетельствуют о необходимости пересмотра тактики ведения пациентов, страдающих хронической формой ХОБЛ, не только для повышения эффективности лечения в периоды обострений, но и для предотвращения госпитализаций тяжелых пациентов во время резких обострений.

В последние годы были разработаны новые стратегии, направленные на уменьшение числа госпитализаций за счет расширения прав и возможностей пациентов и внедрения подходов, альтернативных госпитализации [10—16]. Наглядными примерами внедрения инновационных подходов оказания услуг для пациентов, страдающих ХОБЛ, могут служить клиники краткосрочного пребывания, дневные стационары и так называемая госпитализация на дому. Интегрированный подход к оказанию медицинской помощи больным респираторными заболеваниями, опирающийся на информационные и коммуникационные технологии, позволяет устранить разрыв между первичной и специализированной помощью и предотвратить значительную часть экстренных госпитализаций пациентов, страдающих ХОБЛ (рисунок) [17]. Ряд небольших пилотных проектов, проводимых в европейских странах в настоящее время, например, проект «Дышим лучше», спонсируемый Европейским Союзом [18], призван проанализировать, насколько система интегрированной медицинской помощи способна охватить весь спектр проблем, связанных с ХОБЛ, начиная от ранней диагностики и заканчивая ведением поздних стадий заболевания, включая уход за больными в терминальных состояниях.

Следует отметить, что интегрированный подход к оказанию медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями не должен ограничиваться вопросами профилактики или действиями в кризисных ситуациях. Ключевыми элементами такого подхода являются ранняя диагностика и профилактика, сопровождаемые разработкой стратегии по персонализированному уходу на ранних стадиях ХОБЛ с

упором на снижение темпов прогрессирования болезни и улучшение прогнозов течения заболевания. Успешность реализации подобных подходов определяется постепенным переходом от классических методов лечения к стратегиям, в центре которых находится пациент, включая принятие новой концепции здоровья, учитывающей нужды оказания помощи больным с хроническими заболеваниями.

## НЕОБХОДИМОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА

Старение населения и изменение образа жизни — центральные факторы увеличения распространенности хронических заболеваний, которая, по прогнозам, продолжит расти, вызывая дальнейшее ухудшение функционирования систем здравоохранения во всем мире [19—23]. Хронические неинфекционные заболевания обуславливают в среднем 80 % затрат систем здравоохранения в Европе [24], являясь главной причиной смертности и инвалидности. Общеизвестно, что необходимы значительные перемены в системе предоставления медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, а также ее более тесная интеграция с социальной помощью. В 2002 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила с инициативой «Инновационные методы лечения хронических состояний», в рамках которой были сформулированы основные принципы и стратегии по улучшению ведения больных с хроническими заболеваниями.

Таким образом, изменение образа жизни, направленное на профилактику заболеваемости, улучшение благосостояния, вовлечение пациентов и их родственников в процесс ведения заболевания и распределение ответственности за лечение между всеми участниками (см. рисунок), являются необходимыми элементами, способствующими повышению эффективности лечения хронических случаев. Несомненно, отсутствие целостного подхода внутри системы здравоохранения [25], а также тесного взаимодействия между системой здравоохранения и социальными службами является основным ограничивающим фактором для практического применения принципов, сформулированных в модели оказания медицинской помощи больным с хроническими заболеваниями. Более того, комплексный подход к лечению больного с учетом сопутствующих заболеваний является сложной проблемой, которая нередко игнорируется доказательными клиническими руководствами, посвященными лечению одной болезни [26].

## ТРУДНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ МОДЕЛИ

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с участием пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью [27, 28], ХОБЛ [9—17], диабетом [29, 30] и другими тяжелыми заболеваниями, однозначно показали, что благодаря интегрированной медицинской помощи

можно добиться улучшения клинических исходов при одновременном сдерживании расходов.

Ранние модели интегрированной медицинской помощи были нацелены на лечение поздних стадий болезни и замыкались на преимуществах стационара на дому по сравнению с госпитализацией в лечебное учреждение. Эффективность мер по предотвращению экстренных госпитализаций была подтверждена в ряде исследований [10, 17], однако эти меры не были подкреплены соответствующей финансовой базой, способной обеспечить их эффективность в долгосрочной перспективе. Общий недостаток пилотных исследований заключался в том, что их результаты имели высокую достоверность в отношении пациентов без сопутствующей патологии, в то время как достоверность результатов таких испытаний на пациентах с множественной патологией была низкой, поскольку из исследований исключались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (доля исключений достигала 60 %). Для решения этой проблемы было необходимо разработать программы с более широким охватом, которые бы распространялись на тяжелобольных пациентов с множественной патологией.

Другой важной причиной низкой результативности ранних программ была недооценка роли социальной поддержки, в которой особенно нуждаются такие пациенты. Как уже упоминалось выше, выход из этой ситуации заключается в переносе акцента с лечения поздних хронических стадий на развитие интегрированной системы профилактических мероприятий, нацеленных на пациентов на ранних стадиях (или даже на тех, у кого потенциально есть риск развития таких заболеваний). Кроме того, надо не просто совершенствовать ведение заболевания, но и улучшать систему прогнозирования хронических состояний, что вызывает необходимость применения высокостандартизированных вмешательств и проведения оценки результатов исходов на протяжении длительного времени.

Чтобы успешно решать эти задачи, необходимо сконцентрировать усилия на переходе от системы здравоохранения, центральным звеном которой является поставщик медицинских услуг, к системе, в центре которой будет пациент. Без выполнения этого требования невозможно успешно бороться с такими эпидемиологическими явлениями, как старение населения и возрастающая распространенность хронических заболеваний [30]. Кроме того, надо внести существенные изменения в организацию здравоохранения и подготовку специалистов здравоохранения, создав условия для решения новых задач.

Ключевым элементом новой стратегии является широкое использование информационных и коммуникационных технологий (ИКТ) как инновационного инструмента доступа населения к системе оказания медицинской помощи, эффективного обмена информацией между профессионалами здравоохранения,

общественностью и формальными и неформальными группами людей, осуществляющими уход за больными. Хотя важная роль ИКТ в поддержке инновационной интегрированной системы медицинской помощи ни у кого не вызывает сомнений, в этой области есть ряд нерешенных проблем. Платформа ИКТ должна состоять из нескольких отдельных модулей, чтобы обеспечить возможности ее расширения и модернизации по мере морального устаревания.

Стандартизация медицинской помощи, слаженность между всеми уровнями ее оказания невозможны без интеграции ИКТ в систему оказания медицинских услуг. Решение этой задачи должно опираться на глубокую проработку финансовых и коммерческих аспектов [32—39]. В переходный период, в ходе которого будет осуществляться переход от пилотных программ к широкому внедрению новой модели в практику здравоохранения и социальных услуг с учетом сегментации пациентов, возникает необходимость отбора конкретных услуг и вмешательств, подлежащих оценке с позиций их инновационности. Он должен проводиться на базе данных небольших пилотных контролируемых исследований, доказавших эффективность исходов таких вмешательств, удовлетворенность пациентов и экономию затрат [9, 17]. Отобранные вмешательства должны охватывать широкий спектр проблем здравоохранения, включая те, что затрагивают группы риска или больных на ранних стадиях, а также хронических больных на поздних стадиях. Важно отметить, что существуют значительные пробелы в методологии определения инновационных медицинских вмешательств, интегрированных с ИКТ. Этим отчасти объясняется отсутствие данных, формально подтверждающих целесообразность применения ИКТ в здравоохранении. Новый подход предлагает при выборе инновационных медицинских вмешательств опираться исключительно на результаты РКИ. В то же время агентства и эксперты, занимающиеся оценкой технологий в здравоохранении, указывали на отсутствие полноты у такого подхода, обосновывая необходимость внедрения новых и более адекватных методологических принципов, специально разработанных для оценки целесообразности внедрения медицинских услуг и связанных с ними инструментов ИКТ.

## ПРОЕКТ NEXES

NEXES — сокращенное название новейшего европейского проекта «Поддержание здоровой и независимой жизни хронических пациентов и пожилых» (Грант 225025 Программы Европейского Союза по конкурентоспособности и инновациям), который должен быть реализован в 2008—2011 гг. Проект реализуется в Испании, Норвегии и Греции в тесной связи с другим масштабным Европейским проектом (SOS), который охватывает 12 стран и направлен на достижение единого согласованного подхода к выписке электронных рецептов и ведению электронных историй болез-

ней пациентов между странами-участницами. Главная цель проекта — оценить потенциальную выгоду от стандартизации ведения четырех видов медицинских вмешательств для групп риска и пациентов с хроническими формами ХОБЛ, сердечной недостаточностью и диабетом типа 2, а также рядом гетерогенных патологий (несколько протекающих одновременно разнородных заболеваний в различных комбинациях). NEXES направлен на решение большого круга проблем, связанных с изменениями модели здравоохранения, включая:

- распределение функций между разными уровнями здравоохранения (при центральной роли первичной помощи) и реформирование задач, стоящих перед средним медицинским персоналом, на который возлагается функция менеджера конкретного больного;
- укрепление активной позиции общества в профилактике и ведении заболевания;
- разработку стратегий лечения, сфокусированных на пациенте и принимающих во внимание наличие сопутствующих патологий;
- улучшение коммуникации между службами здравоохранения и местными службами социального обеспечения;
- персонификацию услуг здравоохранения;
- развитие новых методов коммуникаций пациентов с медицинскими учреждениями.

Оценка целесообразности внедрения тех или иных услуг в рамках проекта будет проводиться в крупномасштабных РКИ, охватывающих более 5 тыс. пациентов. Сами услуги для исследования были выбраны на основе результатов небольших контролируемых пилотных исследований.

*4 вида услуг, которые будут оцениваться в проекте NEXES:*

— продвижение здорового образа жизни и реабилитация среди стабильных хронически больных, направленные на улучшение самоконтроля и соблюдение рекомендаций врача по лекарственному и нелекарственному лечению, в частности поддержание физической активности, занятия физической культурой;

— усовершенствованная помощь для ослабленных пациентов в целях предотвращения внеплановых госпитализаций;

— оптимизация организации стационара на дому для хронически больных пациентов с частыми обострениями заболевания путем совершенствования взаимодействия с организациями, оказывающими первичную помощь, в целях снижения частоты повторных госпитализаций;

— поддержка диагностических и/или лечебных процедур, проводимых на дому, включая технологии для совместного использования профессионалами на разных уровнях системы здравоохранения.

Все исследования будут проходить в Барселоне (Испания), Центральной Норвегии и Афинах (Греция), несмотря на определенные различия в организации систем здравоохранения этих стран. В ходе исследований будут проанализированы эти различия и учтен положительный опыт, который может быть использован для повышения эффективности проекта на внедренческой стадии. Основная цель NEXES — подготовить надежные данные по клинико-экономической оценке вмешательств, связанных с их внедрением, прямых и непрямых издержек с учетом специфики стран-участниц и предоставить их агентствам по оценке технологий здравоохранения и лицам, принимающим решения, чтобы способствовать внедрению инновационных услуг и совершенствованию моделей оказания медицинской помощи.

В качестве примера рассмотрим, как в рамках NEXES предполагается оценивать целесообразность внедрения усовершенствованной помощи для ослабленных пациентов в целях предотвращения внеплановых госпитализаций. В течение 12 месяцев будет проведено РКИ с участием 1400 пациентов. Пациентов, участвующих в исследовании, рандомизируют в 2 группы, по 700 человек в каждой, для получения либо интегрированной, либо традиционной помощи. В процессе исследования будет оцениваться целесообразность внедрения таких видов интегрированной медицинской помощи, как:

- комплексная оценка состояния здоровья пациента, включая оценку тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии, а также анализ потребности в помощи социальных служб;
- программа обучения самоконтролю заболевания перед выпиской;
- индивидуальный план ведения, разработанный в соответствии с международными клиническими руководствами;
- организация взаимодействия между командой, оказывающей первичную помощь, социальными службами и медицинскими работниками, оказывающими специализированную помощь.

Организация интегрированной медицинской помощи будет строиться с учетом специфики систем здравоохранения в каждой из трех стран. В состав платформы ИКТ войдут следующие элементы: мобильные телефоны с подключенными сервисами интерактивной коммуникации и текстовых сообщений; беспроводные сенсорные устройства для отдельных пациентов из общего числа участников; колл-центр; переносной компьютер (ноутбук) с беспроводными сенсорными устройствами для врачей и медперсонала, посещающих пациента на дому, а также устройство для выхода в Интернет, включая технику для телеконференций, для медицинских работников, пациентов и тех, кто за ними ухаживает. Ожидается, что в результате внедрения интегрированного подхода

будут получены следующие результаты: существенно улучшится состояние здоровья пациентов; произойдет радикальное уменьшение числа обращений за неотложной медицинской помощью и количества экстренных госпитализаций; сократятся сроки пребывания в стационарах; улучшится соблюдение пациентами рекомендаций врачей; произойдут позитивные перемены в образе жизни и сокращение затрат.

### ПОТЕНЦИАЛ ПРОЕКТА И ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ПЛАТФОРМЫ ИКТ

NEXES — амбициозный проект, который, наряду с оценкой целесообразности четырех видов упомянутых выше медицинских вмешательств, нацелен на разработку стратегии для широкого внедрения и обеспечения устойчивости моделей интегрированной медицинской помощи для пациентов с хроническими заболеваниями. Проектом будет охвачено около 1,5 млн человек в Каталонии (Испания), т. е. чуть более 20 % населения. Ожидается, что новые виды вмешательств, которыми будет сопровождаться внедрение интегрированной медицинской помощи, внесут существенные изменения в функции как общества в целом, так и профессионалов здравоохранения.

Предполагается, что платформа ИКТ будет носить универсальный характер, предоставляя возможность для различных комбинаций усилий пациентов и профессионалов в целях обеспечения определенного стандарта медицинских услуг. Другой особенностью платформы является многовариантный подход к решению проблем, при котором решение одной и той же проблемы может достигаться с помощью или организационных, или технологических подходов. Примером может служить решение проблемы «мониторинга» пациентов: его можно проводить либо с помощью опроса по стационарному телефону (технологии колл-центра с последующим прослушиванием ответов пациента, записанных на пленку), либо используя мобильный телефон/КПК (пациент отвечает на вопросы напрямую, медицинская сестра получает ответы в режиме онлайн). Таким образом, разные услуги могут опираться на различные аспекты платформы.

### ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Мы надеемся, что успешная реализация таких инициатив, как NEXES, приведет к построению устойчивых систем интегрированной медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями. Как следствие появятся зрелые конечные пользователи — и пациенты, и врачи — и будет создана более эффективная система оказания медицинских услуг.

В среднесрочной перспективе (5—10 лет) превентивные и терапевтические клинические вмешательства

будут разрабатываться в зависимости от фенотипа заболевания и связанного с ним прогноза. К примеру, пациенту, страдающему ХОБЛ средней или умеренной тяжести, наблюдение за которым свидетельствует о вялотекущем характере заболевания с отсутствием систематических изменений, будет предложено придерживаться тактики лечения, основанной на высокой степени самоконтроля и отсутствии вмешательств со стороны лечебных учреждений. Напротив, пациент с быстро прогрессирующей болезнью легких и четко выраженными систематическими изменениями течения болезни потребует более пристального мониторинга и высокоинтенсивных вмешательств на ранних стадиях ХОБЛ, чтобы сдерживать прогрессирование заболевания.

При таком гибком подходе к ведению ХОБЛ можно с определенной долей оптимизма говорить о контроле над этим заболеванием, смещении акцента от борьбы с обострениями в качестве центральной клинической проблемы к ведению пациентов во внебольничных условиях. Более того, раннее вмешательство в ведение болезни, основанное на знании глубинных механизмов ее развития, поможет эффективно влиять на ее течение и прогноз.

### ЛИТЕРАТУРА

- Murray C. J., Lopez A. D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1269—1276.
- Pauwels R. A., Buist A. S., Calverley P. M., Jenkins C. R., Hurd S. S. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Workshop summary. *Am J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 163: 1256—1276. Updated 2007 at [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- Garcia-Aymerich J., Farrero E., Félez M. A., et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003; 58: 100—105.
- Antonelli Incalzi R., Fuso L., De Rosa M., et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 1997; 10: 2794—2800.
- Hernandez C., Nuñez M., Vidal M., Bertran M. J., Roca J., Jansa M. High prevalence of chronic disorders in patients admitted in a tertiary hospital. Impact of co-morbidities on use of resources. *Am J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175: A600.
- Fabbri L. M., Rabe K. F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007; 370: 797—799.
- Mannino D. M., Watt G., Hole D., et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2006; 27: 627—643.
- Rana J. S., Mittleman M. A., Sheikh J., et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2478—2484.
- Hernandez C., Casas A., Escarrabill J., et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J*. 2003; 21: 58—67.
- Bourbeau J., Julien M., Maltais F., et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch. Intern. Med*. 2003; 163: 585—591.
- Ram F. S., Wedzicha J. A., Wright J., Greenstone M. Hospital at home for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ*. 2004; 329: 315.
- Gravil J. H., Al Rawas O. A., Cotton M. M., Flanagan U., Irwin A., Stevenson R. D. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet*. 1998; 351: 1853—1855.

13. Skwarska E., Cohen G., Skwarski K. M., et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000; 55: 907—912.
14. Cotton M. M., Bucknall C. E., Dagg K. D., et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2000; 55: 902—906.
15. Davies L., Wilkinson M., Bonner S., Calverley P. M., Angus R. M. «Hospital at home» versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomized controlled trial. *BMJ*. 2000; 321: 1265—1268.
16. Sala E., Alegre L., Carrera M., et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1138—1142.
17. Casas A., Troosters T., Garcia-Aymerich J., et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 123—130.
18. Better Breathing. [www.betterbreathing.org](http://www.betterbreathing.org) Date last accessed: August 5, 2008.
19. Epping-Jordan J. E., Galea G., Tukuitorua C., Beaglehole R. Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet*. 2005; 366: 1667—1671.
20. Wagner E. H. The role of patient care teams in chronic disease management. *BMJ*. 2000; 320: 569—572.
21. Wagner E. H. Meeting the needs of chronically ill people. *BMJ*. 2001; 323: 945—946.
22. Wagner E. H., Glasgow R. E., Davis C., et al. Quality improvement in chronic illness care: a collaborative approach. *Jt Comm. J. Qual. Improv.* 2001; 27: 63—80.
23. Horton R. The neglected epidemic of chronic disease. *Lancet*. 2005; 366: 1514.
24. Murray C. J., Lopez A. D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1436—1442.
25. Epping-Jordan J. E., Pruit S. D., Bengoa R., Wagner E. H. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Qual. Saf. Health Care*. 2004; 13: 299—305.
26. Van Weel C., Schellevis F. G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*. 2006; 367: 550—555.
27. Rich M. W., Beckham V., Wittenberg C., Leven C. L., Freedland K. E., Carney R. M. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1190—1195.
28. Stewart S., Marley J. E., Horowitz J. D. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet*. 1999; 354: 1077—1083.
29. Sadur C. N., Moline N., Costa M., et al. Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visits. *Diabetes Care*. 1999; 22: 2011—2017.
30. Wagner E. H., Sandhu N., Newton K. M., McCulloch D. K., Ramsey S. D., Grothaus L. C. Effect of improved glycemic control on health care costs and utilization. *JAMA*. 2001; 285: 182—189.
31. Kimball J. B. Innovative Care Delivery Models: Identifying New Models that Effectively Leverage Nurses. Princeton, The Robert Wood Johnson Foundation, 2008.
32. Ruchlin H. S., Dasbach E. J. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19: 623—642.
33. Salazar A., Corbella X., Sanchez J. L., Argimon J. M., Escarribail J. How to manage the ED crisis when hospital and/or ED capacity is reaching its limits. Report about the implementation of particular interventions during the Christmas crisis. *Eur. J. Emerg. Med.* 2002; 9: 79—80.
34. Sullivan S. D., Ramsey S. D., Lee T. A. The economic burden of COPD. *Chest*. 2000; 117: Suppl. 2, 5S—9S.
35. Shepperd S., Harwood D., Gray A., Vessey M., Morgan P. Randomized controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimization analysis. *BMJ*. 1998; 316: 1791—1796.
36. Coast J., Richards S. H., Peters T. J., Gunnell D. J., Darlow M. A., Pounsford J. Hospital at home or acute hospital care? A cost minimization analysis. *BMJ*. 1998; 316: 1802—1806.
37. Puig-Junoy J., Casas A., Font-Planells J., et al. The impact of home hospitalization on healthcare costs of exacerbations in COPD patients. *Eur. J. Health Econ.* 2007; 8: 325—332.
38. Briggs A. H., O'Brien B. J. The death of cost-minimisation analysis? *Health Econ.* 2001; 10: 179—184.
39. Dixon J., Lewis R., Rosen R., Finlayson B., Gray D. Can the NHS learn from US managed care organizations? *BMJ*. 2004; 328: 223—226.

#### Сведения об авторах:

##### Хосеп Рока

руководитель отделения пневмологии, Клиническая больница Барселоны, Университет Барселоны, Испания, д-р мед. наук

##### Альберт Алонсо

руководитель инновационных проектов, Клиническая больница Барселоны, Университет Барселоны, Испания, д-р мед. наук

##### Карме Хернандес

координатор отделения интегрированной медицинской помощи, Клиническая больница Барселоны, Университет Барселоны, Испания

**E-mail:** AALONSO@clinic.ub.es

#### В России:

##### Максимова Людмила Валериевна

руководитель отдела внешних связей НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, канд. эконом. наук

##### Адрес для переписки:

119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 14

**Телефон:** +7 (499) 245-38-07

**E-mail:** lvm2309@mail.ru

---

## INTERNATIONAL EXPERIENCE

# Integrated Care for Management of COPD Patients: Time for Extensive Deployment

J. Roca, A. Alonso, C. Hernandez

The article analyses the recent experience of European countries with development and introduction of integrated care models for patients with severe chronic diseases, taking the example of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These models allow achieving significantly better prognosis and decreasing society's burden of disease. The article also discusses the use of innovative information and communication technologies for increasing effectiveness of medical care to patients with chronic diseases.

**KEYWORDS:** integrated care model, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), information and communication technologies in healthcare, health technology assessment, patient-centered care, home healthcare delivery, innovative medical interventions.

## «Я верю, будет чугуна и РЭПов на душу населения вполне!»\*

Н. А. Зорин

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва, Россия

Рассматривается одна из статей проекта Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в которой предусматриваются меры по ограничению контактов фарминдустрии с медицинскими работниками.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** федеральный закон, фарминдустрия, медицинские представители, медицинские работники, ограничения в профессиональной деятельности.

Речь пойдет об одной из статей проекта Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1]. Приводим ее текст.<sup>1</sup>

**Статья 70. Ограничения, налагаемые на медицинских и фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности**

1. Медицинские работники и руководители медицинских организаций не вправе:

1) принимать подарки, денежные средства (за исключением вознаграждений по договорам при проведении клинических исследований лекарственных препаратов, клинических испытаний медицинских изделий, договорам о педагогической и (или) научной деятельности медицинского работника), оплату развлечений, отдыха, проезда к месту отдыха, а также принимать участие в развлекательных, торжественных, праздничных мероприятиях, проводимых за счет средств организаций, занимающихся разработкой, производством и/или реализацией лекарственных препаратов, медицинских изделий, и организаций, обладающих правами на использование торгового наименования лекарственного препарата, организаций оптовой торговли лекарственными средствами, аптечных организаций (их законных представителей, иных физических и юридических лиц, осуществляющих свою деятельность от имени данных организаций) (далее соответственно — компания, представитель компании);

2) заключать соглашения с компанией (представителем компании) о назначении или рекомендации пациентам лекарственных препаратов, медицинских изделий (за исключением соглашений о проведении

клинических исследований лекарственных препаратов, клинических испытаний медицинских изделий);

3) получать от компании (представителя компании) образцы лекарственных препаратов, медицинских изделий для вручения пациентам;

4) предоставлять при назначении курса лечения пациенту недостоверную, неполную или искаженную информацию об используемых лекарственных препаратах, медицинских изделиях, в том числе скрывать от пациента информацию о наличии лекарственных препаратов, медицинских изделий, имеющих более низкую цену;

5) осуществлять прием представителей компаний, а также иных лиц по вопросам обращения лекарственных средств, медицинских изделий в рабочее время (за исключением приема работников компаний лицами из административного персонала, уполномоченными для этого руководителем медицинской организации);

6) осуществлять выписку лекарственных препаратов, медицинских изделий на бланках, снабженных информацией рекламного характера, а также на бланках с заранее впечатанным наименованием лекарственного препарата, медицинских изделий;

7) использовать на территории медицинской организации предметы, имеющие логотип компании или торговое наименование лекарственного препарата, медицинского изделия;

8) принимать участие в любых мероприятиях, финансирование которых осуществляется одной компанией (за исключением мероприятий, проводимых в рамках клинического исследования лекарственного препарата, клинического испытания медицинских изделий).

2. Фармацевтические работники и руководители аптечных организаций не вправе:

1) принимать подарки, денежные средства, оплату развлечений, отдыха, проезда к месту отдыха, а также принимать участие в развлекательных ме-

\* Полная версия статьи — [http://www.osdm.msk.ru/publ/Zorin-REP\\_2011.pdf](http://www.osdm.msk.ru/publ/Zorin-REP_2011.pdf).

<sup>1</sup> Статья написана и принята к публикации до принятия Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Текст статьи приведен в соответствии с проектом закона, представленного для публичного обсуждения.

роприятиях, проводимых за счет средств компании (представителя компании);

2) получать от компаний (представителей компаний) образцы лекарственных средств, медицинских изделий для вручения населению;

3) заключать соглашения в письменной или устной форме с компанией (представителем компании) о предложении населению определенных лекарственных препаратов, медицинских изделий;

4) предоставлять населению недостоверную, неполную или искаженную информацию об имеющихся в наличии лекарственных препаратах, имеющих одинаковое международное непатентованное наименование, медицинских изделиях, в том числе скрывать информацию о наличии лекарственных препаратов и медицинских изделий, имеющих более низкую цену;

5) в случае если медицинскому или фармацевтическому работнику поступает предложение от представителя компании о совершении действий, перечисленных в частях 1 и 2 настоящей статьи, указанный работник информирует о данном факте руководителя организации, который в срок, не превышающий одного дня, письменно уведомляет уполномоченный федеральный орган исполнительной власти;

б) лица, которым стало известно о несоблюдении медицинским или фармацевтическим работником, руководителем организации, оказывающей медицинскую помощь, или аптечной организации ограничений, установленных частью 1 настоящей статьи, обязаны обратиться с соответствующим заявлением в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти;

7) за нарушения требований настоящей статьи медицинские и фармацевтические работники, руководители медицинских организаций и аптечных организаций, а также компании (представители компаний) несут ответственность, предусмотренную законодательством Российской Федерации;

8) компаниям (представителям компаний) запрещается предлагать медицинским и фармацевтическим работникам, руководителям медицинских организаций и аптечных организаций совершать действия, в отношении которых частями 1 и 2 настоящей статьи установлены ограничения.

Минздравсоцразвития России рассматривает возможность запрета врачам, фармацевтам и медпредставителям (МП; жаргонное РЭП от representatives) фармкомпаний (ФК) общаться друг с другом, участвовать в конференциях и пр.

Тотчас подозрительно единодушно отреагировало заинтересованное профессиональное сообщество. Интернет наполнился откликами, в основном осуждающими проект Минздравсоцразвития (на запрос по теме отыскивается более миллиона ссылок, и, что

интересно, при беглом взгляде не удалось найти поддерживающих политику министерства)<sup>1</sup>.

Так, например, в интернет-издании «Российская газета», спецвыпуск «Фармацевтика» № 5478 (102) от 16.05.2011, 00:40, были опубликованы сразу два «авторитетных отзыва» от заинтересованных (О. С. Медведев<sup>2</sup> [2]) и «незаинтересованных» лиц (В. Б. Пастухов<sup>3</sup>, [3]), а также ряд выступлений и статей других лиц, в той или иной мере причастных к проблеме [4—6].

## ЗА БЕДНОГО РЭПА ЗАМОЛВИТЕ СЛОВО

Почти во всех интернет-публикациях как под копирку приводится ряд стереотипных утверждений (со ссылками на соцопросы, «зарубежный опыт» и пр.) в пользу общения МП с врачами. Поражает их апокалиптическая окраска и то, что все они совершенно мифологического свойства. После их прочтения возникает чувство, что МП прямо «Ум, Честь и Совесть нашей эпохи», «носители истинного знания» и т. п., и без них заглохнет наша медицина. Как пишет В. Б. Пастухов: «...как это ни парадоксально, самые печальные последствия для медицины и пациентов наступили бы в том случае, если бы утопия вдруг воплотилась в жизнь, и российское медицинское сообщество действительно удалось бы отсечь от фармацевтического бизнеса. Это было бы равнозначно попытке повернуть прогресс медицины вспять» (Здесь и далее по всему тексту, если не указано другое, выделено мною. Н. А. Зорин). И продолжает: «Недаром абсолютно все исследования показывают, что контакты с медицинскими представителями являются для врачей важнейшим источником информации о новых методах лечения. Плохо это или хорошо — судить поздно. Это свершившийся факт, с которым надо считаться». Непонятно, а почему поздно? И как «надо считаться», сохранением status quo? Источниками какой именно информации они являются?

Ему вторит уважаемый профессор О. С. Медведев: «Установление надежной и адекватной прямой и обратной связи фармацевтических компаний с врачами является в развитых странах неотъемлемой частью сферы обращения лекарственных средств и приносит пользу обеим сторонам». То есть мы, конечно, неразвитая страна (хотя у нас все это тоже существует к обоюдному удовольствию). И еще: «...никто (вдумайтесь — никто! даже зав. кафедрой

<sup>1</sup> Сразу скажу, что политику Минздравсоцразвития тоже не поддерживаю, но очень понимаю (однако мои аргументы будут иными, нежели у апологетов деятельности ФК).

<sup>2</sup> Зав. кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова.

<sup>3</sup> Адвокат, научный директор Института права и публичной политики.

фармакологии... Н. А. Зорин) *кроме медпредставителей фармкомпаний не располагает более подробной и актуальной информацией о новых разработках и препаратах*», — цитируют выступления О. С. Медведева уже на другом сайте [7].

О том же говорили еще год назад на своем круглом столе эксперты фармрынка: «Ограничение доступа медицинских представителей на территорию медучреждений», — по мнению И. И. Вайнштока<sup>4</sup>, — **«поставит под удар обучение медицинского персонала»**. <...>. **«Медицинские представители, как правило, являются врачами, и врачами высококвалифицированными»** <...>. **«Лишившись общения с медпредставителями, врачи будут меньше знать о возможных осложнениях от применения лекарств»** [8]. Бедные врачи! Навязчиво повторяется обращение к зарубежному опыту. Там тоже «боролись с фармкомпаниями», и **«результатом таких нововведений явилось очень быстрое снижение качества медицинской помощи»**, — пишет уважаемый зав. кафедрой [2]. Можно только позавидовать газетным и интернет-публикациям, где авторы могут высказываться о чем угодно без ссылок на первоисточники. Авторы дружно сетуют на то, что снова мы, дескать, отстали от Европы, где РЭПов на душу врача в разы больше!<sup>5</sup>

Мне при этом невольно вспоминается высказывание героя известного фильма: «У киднепинга большое будущее. Мы здесь в Польше как всегда отстаем от Запада»...

### Попробуем прокомментировать:

В медпредставители ФК у нас берут только молодых врачей, желательна с опытом работы 2—3 года. Достаточно посмотреть объявления о вакансиях (в ряде стран ими могут быть и не врачи, и не фармацевты, потому что в этой профессии *быть врачом не обязательно!* И даже вредно). Уже поэтому они *не могут быть высококвалифицированными*. Мой многолетний личный опыт общения с сотрудниками ФК показывает, что не только РЭПы, но и продакт-менеджеры и даже более «высокосидящие» сотрудники ФК нередко плохо знают даже СВОЙ собственный препарат с научной точки зрения, потому что ФК обычно занимается только «маркетинговым муштрованием» своих медпредставителей, так как конечная цель их

существования в этом мире — увеличение объема продаж. В результате их деятельность мало отличается от «Тайдом стирать — детей не ругать», разве что имеет медицинский уклон: «Кто позаботится о моей печени?», и, когда дело приходится иметь с медработниками, разбавлена научной и наукообразной лексикой. Эти знания они и несут через всю карьеру: от РЭПов по социальной лестнице вверх. Несут, зарабатывая неврозы, становясь все более циничными от несовпадения миссионерской роли своей *прошлой* профессии с тем, чем им приходится заниматься на самом деле. Никто в подавляющем большинстве компаний, к сожалению, как правило, не озабочен их научным образованием, и в этом смысле их можно только пожалеть. Могу с уверенностью сказать, что в России фрагменты научных представлений (и иногда стремление их поддерживать) у некоторых сотрудников ФК в большей степени сохраняются благодаря остаткам институтских знаний, нежели за счет бесконечных тренингов в компании, где они, взявшись за руки, водят хороводы вокруг фуршетных столов, осваивая приемы «выработки доверия у клиентов» и т. п. навыки продвижения своей продукции, заимствованные в другой культуре, и от того так карикатурно выглядящие здесь. Перебегая за прибавкой жалования из компании в компанию, они приобретают, конечно, некое представление о том, что на свете есть и другие «хорошие лекарства», но вынуждены еще раз ломать себя, так как там им уже предстоит хвалить бывших конкурентов. Так повышается их квалификация. Те немногие, кто в силу тех или иных причин хорошо осведомлен о «своих» препаратах, знает только их, притом очень узко и, чаще всего, только с положительной стороны. РЭПы в лучшем случае расскажут нам об осложнениях, которые вызывают лекарства конкурентов, но никогда — о «своих». И если у препарата еще нет конкурентов, то врач вообще никогда не узнает о его побочных действиях.

В ФК происходит искусственная социальная селекция определенного типа людей в профессию — целеустремленный циник, нацеленный исключительно на торговлю.

Посмотрим на свежий пример вакансии медпредставителя ФК в России. Этот текст, написанный на «смеси английского с нижегородским», представляет собой «фильтр социального отбора» и отличается предельной ясностью в изложении истинного предназначения данной профессии, разоблачая мифологические представления процитированных выше спасителей российской медицины [8]<sup>6</sup>.

<sup>4</sup> Генеральный директор научно-производственной компании ЗАО «Партнер».

<sup>5</sup> Дословное повторение цитаты о количестве РЭПов на душу врача было одновременно вброшено в Интернет еще в ноябре прошлого года. В Google отыскивается примерно 66 ссылок. Так, например, эта цитата, хронологически появившаяся в сети сначала (29.11.2010 12:32) на [http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=40716], на следующий день (30.11.2010) повторяется на [http://aquareus.livejournal.com/601824.html] и на [http://www.rosapteki.ru/news/detail.php?ID=40782], а через полгода (16.05.2011) на [http://www.rg.ru/2011/05/16/medicina.html], конечно же, без ссылки на первоисточник.

<sup>6</sup> Чтобы не возникало ощущения избирательной критики, здесь мною приводятся все позиции вакансии. Выделения в текстах приведенных вакансий, если не отмечено специально, сделаны мною. Н. З.

**Вакансия: Медицинский представитель (безрецептурные препараты)**

Город: Москва

**Основные обязанности:**

Осуществлять ежедневные визиты в медицинские учреждения с целью информирования врачей и других медицинских специалистов о продвигаемых препаратах, выполнять норму визитов.

Сегментировать клиентскую базу и планировать свою активность согласно категориям врачей.

Полностью владеть знаниями по медицинской проблеме и позиционированию каждого препарата.

Продвигать препараты у целевой аудитории врачей согласно маркетинговой стратегии.

Полноценно использовать промоматериалы и статьи.

Организовывать и активно участвовать в круглых столах, презентациях по продвигаемым препаратам.

Участвовать в выставках, конференциях и других специальных мероприятиях, организуемых местными органами здравоохранения с целью дальнейшего развития продаж.

Взаимодействовать с лидерами мнений (opinion leaders) по подготовке научных симпозиумов или публикаций по продвигаемым препаратам, обеспечивать включение продвигаемых препаратов в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС), региональную льготу (РЛО), формуляры и др. с целью дальнейшего развития продаж.

Сотрудничать с местными представителями, ответственными за формирование тендерных заявок, с целью обеспечения включения продвигаемых препаратов в региональные тендеры и бюджетные закупки.

Активно участвовать в постмаркетинговых исследованиях.

Регулярно взаимодействовать с пациентскими ассоциациями и школами для пациентов с целью повышения известности продвигаемых препаратов.

На регулярной основе собирать, анализировать и предоставлять региональному менеджеру и менеджеру по продукту информацию о рыночной ситуации на вверенной территории.

Вносить, обновлять данные о ежедневной активности в ETMS систему на регулярной основе в соответствии с разработанными критериями сегментации и маркетинга целевой аудитории.

Осуществлять перспективное планирование своей деятельности, согласовывать планы деятельности и предоставлять регулярные отчеты по продажам/прогнозам продаж вышестоящему менеджеру, выполнять их в соответствии с определенными сроками.

Регулярно готовить и подтверждать планы продаж/отчеты по промотируемым препаратам у вышестоящего руководителя.

**Требования к кандидату:**

Высшее образование в области медицины/фармацевтики. Опыт работы медицинским представителем, опыт тендерных продаж является преимуществом, но не обязателен, знание MS Office. Нацеленность на результат, умение эффективно устанавливать и поддерживать отношения с клиентами, ответственность, готовность учиться, умение работать в команде. Владение английским языком является преимуществом.

Еще пример:

**Вакансия: Медицинский представитель (безрецептурные препараты)**

Город: Москва

**Основные обязанности:**

Осуществлять ежедневные визиты в медицинские учреждения с целью информирования врачей и других медицинских специалистов о продвигаемых препаратах, выполнять норму визитов.

Сегментировать клиентскую базу и планировать свою активность согласно категориям врачей.

Полностью владеть знаниями по медицинской проблеме и позиционированию каждого препарата.

Продвигать препараты у целевой аудитории врачей согласно маркетинговой стратегии.

Полноценно использовать промоматериалы и статьи.

Организовывать и активно участвовать в круглых столах, презентациях по продвигаемым препаратам.

Участвовать в выставках, конференциях и других специальных мероприятиях, организуемых местными органами здравоохранения с целью дальнейшего развития продаж.

Взаимодействовать с лидерами мнений (opinion leaders) по подготовке научных симпозиумов или публикаций по продвигаемым препаратам, обеспечивать включение продвигаемых препаратов в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС), региональную льготу (РЛО), формуляры и др. с целью дальнейшего развития продаж.

Сотрудничать с местными представителями, ответственными за формирование тендерных заявок, с целью обеспечения включения продвигаемых препаратов в региональные тендеры и бюджетные закупки.

Активно участвовать в постмаркетинговых исследованиях.

Регулярно взаимодействовать с пациентскими ассоциациями и школами для пациентов с целью повышения известности продвигаемых препаратов.

На регулярной основе собирать, анализировать и предоставлять региональному менеджеру и менеджеру по продукту информацию о рыночной ситуации на вверенной территории.

Вносить, обновлять данные о ежедневной активности в ETMS систему на регулярной основе в соответствии с разработанными критериями сегментации и маркетинга целевой аудитории.

Осуществлять перспективное планирование своей деятельности, согласовывать планы деятельности и предоставлять регулярные отчеты по продажам/прогнозам продаж вышестоящему менеджеру, выполнять их в соответствии с определенными сроками.

Регулярно готовить и подтверждать планы продаж/отчеты по промотируемым препаратам у вышестоящего руководителя.

#### **Требования к кандидату:**

Высшее образование в области медицины/фармацевтики. Опыт работы медицинским представителем, опыт тендерных продаж является преимуществом, но не обязателен, знание MS Office. Нацеленность на результат, умение эффективно устанавливать и поддерживать отношения с клиентами, ответственность, готовность учиться, умение работать в команде. Владение английским языком является преимуществом.

А вот английский вариант вакансии [9]:

**Позиция:** Стажер или опытный медицинский торговый представитель, Манчестер.

<...> Возможность для медицинских **торговых** представителей стать частью хорошо организованной, крайне успешной **команды продавцов**<sup>7</sup>. (An opportunity for exceptional Medical Sales Representatives to be part of a well established, highly successful sales team).

Здесь уже никто не делает секрета из деятельности компании. Медицинский **торговый** представитель. В России определение «торговый» обычно стыдливо не употребляют, видимо, оттого, что со времен СССР это слово отдает уголовным кодексом.

Вот еще пример того, какие критерии предъявляются к торговым медицинским представителям [10]:

— **Незаконченное высшее/высшее в любой области** (!Н. 3.) (Candidate must possess at least a Bachelor's/College Degree in any field).

<sup>7</sup> Можно, конечно, перевести «красиво»: ...команды по продажам... но по-русски — точнее.

*СТРАСТНОЕ ЖЕЛАНИЕ ТОРГОВАТЬ и СТРЕМЛЕНИЕ К ДОСТИЖЕНИЮ УСПЕХА (выделено в объявлении! — Has the PASSION FOR SELLING and the DRIVE TO SUCCEED).*

Таким образом, «просветительская» деятельность фармбизнеса является побочным (и, простите за тавтологию, крайне однобоким) продуктом их основной деятельности — торговли. Понятно, чтобы «продвигать» что-то, надо иметь минимальные знания о предмете (в рамках «незаконченного высшего образования по любой специальности»), чтобы затем передать их врачу и спасти российское (и заодно английское) здравоохранение.

## **ВРАЧИ**

Чтобы у читателя не возникло ложного представления, что «плохие РЭПы обучают хороших врачей», я тороплюсь оговориться: к сожалению, я не испытываю никаких иллюзий по поводу наших докторов. Не удивительно, что многие из них получают «квалификацию» у РЭПов, а не в медицинских институтах, где вместо доказательной медицины, преподаваемой до сих пор в единичных вузах, им с удовольствием и едва ли не обязательно предлагают изучать «медицину народную». Скоро сформируем свое поколение «босоногих врачей». Именно в силу такого «повышения квалификации» значительная часть врачей черпает прописи лекарств из «поваренных книг», предоставляемых им фарминдустрией.

РЭПы — лишь «черная кость» фарминдустрии, простые исполнители чужих намерений, которых, держа в «просвещенном неведении», нередко используют вслепую (с этой точки зрения на такие должности лучше брать не врачей).

## **ЧТО ПРЕДСКАЗЫВАЮТ?**

Все комментаторы (и здесь я с ними) единодушны в том, что, несмотря на запрет 1) взятки брали и берут (только ставки возрастут) и 2) запреты обойдут (почти стихи!). И уже обходят! Достаточно заглянуть на форумы РЭПов и в России и, например, в Украине, где ситуация аналогична. Там ядовито комментируют грядущий и кое-где уже досрочно введенный запрет (чиновники торопятся выслужиться), называют размеры взяток и способы этот запрет обойти: «...но — как проходили в больницу, так и проходим» (сохранена орфография оригинала). «... Раньше для посещения онкодиспансера *откаты доходили до 4 тыс. у. е. главному, заплатил, получи билет на год работы, сейчас вроде утихомирились, периодически зав. отделением пытается снять деньжат для посещения ЛПУ, но спортивный костюм, туфли и барсетка с перьями превращают вас явно не в РЭПа, самое главное подехать на тонированной девятке 90 года выпуска* [11]. «Последний вариант конспирации — под видом

пациентки; доктор, кстати, сам предложил такой вариант общения». <...>. «Интересно, а как это они так просто откажутся от своей «кормушки» <...>. «Перевозу (запрет. Н. З.) на понятный язык: «РЭПы! Все с подарками ко мне!!! Главврач»; и ответ: «Да, но учитывая наличие такого указа в ЛПУ стоимость подарков должна как минимум удвоиться!» [12].

## ЧТО ПРЕДЛАГАЮТ?

**О. С. Медведев:**

1. Подготовить и принять «**Кодекс этического продвижения лекарственных препаратов**».

2. Подготовить и утвердить комплект учебных и методических материалов для обучения медицинского представителя основным **профессиональным компетенциям правового и этического аспектов продвижения лекарственных препаратов**.

3. Разработать **порядок и условия аттестации** (? Н. А. Зорин) медицинского представителя по специализации «**Этические и правовые принципы продвижения лекарственных препаратов**». Целью введения такого порядка является предупреждение нарушений в сфере продвижения лекарственных препаратов и **максимизации положительного воздействия на качество** медицинской помощи. Можно ожидать, что такие меры приведут и к уменьшению затрат на продвижение лекарственных препаратов, следствием чего может стать более благоприятная для потребителя цена препарата<sup>8</sup>. Автор надеется, что высказанные в настоящей статье рассуждения и предложения найдут отклик среди заинтересованных участников сферы продвижения лекарственных средств и принесут пользу всем, кто неравнодушен к качеству медпомощи населению страны.

**В. Б. Пастухов:**

«... нужны четкие стандарты поведения; критерии, позволяющие отличить добросовестную практику от недобросовестной; механизмы контроля и профессиональные арбитры, одинаково авторитетные для медицинского сообщества и фармацевтического бизнеса. Все это нужно создавать в сотрудничестве с медицинскими ассоциациями и объединениями производителей лекарственных средств, формализовать в качестве этических кодексов поведения профессиональных сообществ и закреплять решениями Минздравсоцразвития и других заинтересованных ведомств».

Мы уже имеем совершенно неэффективную систему «повышения квалификации» врачей (говорю это как человек, уже заканчивающий свой профессиональный путь и прошедший через все возможные «усовершенствования»), так теперь предлагается создать еще од-

ну коррупциогенную зону — этическую и правовую подготовку РЭПов путем «обучения ... основным ... компетенциям... аспектов продвижения» (!). (Как говорил сатирик: «Но об этом можно только мечтать!»). Конечно же, цены на лекарства после такой подготовки ну прямо резко-резко упадут.

«Этика продвижения» — это что-то сродни «этичному хакерству» (термин, недавно появившийся в Интернете). Да о какой, собственно, специальной «этике по продвижению...» может идти речь? Что замалчивать недостатки медицинских изделий и давать взятки врачам нехорошо, нельзя? А что, для этого нужна «специальная программа»? Для этого что, недостаточно «Клятвы Гиппократата» или, на худой конец, общечеловеческих библейских заповедей, которые всем хорошо известны, а нынче еще и преподаются на кафедрах биоэтики — бывших кафедрах марксистской философии, где вместо последней будущие молодые медпредставители сдают экзамены? А философия и в рамках нее философия и методология науки им, как и их будущим клиентам-коллегам, не повредила бы. Они, может быть, перестали ли бы, как большинство нынешних врачей, путать медицинские классификации с Природой и поняли бы, как ФК, с которыми они связали свою жизнь, прежде чем продать «в нагрузку» препарат, придумывают и продают сначала *новые болезни* («социальная фобия», «эректильная дисфункция» и т. п.), активно вмешиваясь в создание «научных» классификаций [13].

## ЕСТЬ ЛИ ВЫХОД?

Если государство не хочет учить своих врачей в институте как самим добывать знания из специальной литературы (а это почти нигде не преподается), не способно организовать их качественное непрерывное обучение и не желает тратить деньги на повышение их квалификации, оно само толкает их в объятия фарминдустрии или парамедицины (последнее — еще один предмет для дискуссии). Поэтому неудивительно, что по данным социологов «большинство врачей против» обсуждаемого здесь запрета [5, 14] (ФК буквально «кормят» их, отправляют на международные конгрессы и т. п.), и, к сожалению, за это сегодня *им* надо сказать большое спасибо! Российское здравоохранение<sup>9</sup> сегодня еще держится на плаву, в том числе благодаря именно такой деятельности ФК. Вероятно, это имплицитно имели в виду те, кого я сегодня критикую. Ну а кто платит, тот и заказывает музыку.

О контактах врачей с РЭПами и о деятельности Минздравсоцразвития уже сказано в тексте. Суммируя, повторю главное: пусть РЭПы занимаются своим делом. Для борьбы с коррупцией есть другие ведомства. Будущих и существующих врачей надоб-

<sup>8</sup> Имеется в виду то, что коррупционные суммы заложены в цену медицинских изделий.

<sup>9</sup> Это сугубо личное мнение автора.

но учить основам методологии науки и доказательной медицине, основам чтения и написания медицинских статей и т. п., чтобы они *сами умели ориентироваться в проблеме* и *сами* решали, как, когда и с кем им общаться или не общаться. А чтобы у них не возникло ненужных соблазнов, должно обеспечить им *самоуважение* (возможности жизни по эту сторону черты бедности, поездок на международные конгрессы, профессиональной деятельности «вне подозрений» и т. д., и т. п.). Сложно? Да, в настоящей ситуации, наверное, просто невозможно. Поэтому сначала нужно будет решить куда более сложные проблемы. Нам нужно *гражданское общество*, где врачебная ассоциация обладала бы *реальным* правом изгнать из своих рядов продажных и недобросовестных коллег, лишив их возможности практиковать<sup>10</sup>. Общество, где не министерства, а профессиональное сообщество само решало бы свои проблемы. Тогда, возможно, удастся освободить врача от «презумпции вины», которую он несет с 1917 г., избавив его от унижительной необходимости заверять свои заключения, рецепты и т. п. у десяти вышестоящих начальников — держателей «специальных печатей» и т. д., и т. п. *Может быть*, тогда смогут начаться желанные перемены.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Проект Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/projects/530> от 19.10.2011.

<sup>10</sup> Сегодня чтобы лишиться практики, врачу надо с громким скандалом «отправить на тот свет» хотя бы парочку пациентов...

2. Медведев О. С. Кто стучится в дверь врача? Деятельность медицинских представителей нуждается в регулировании, но не запрете. <http://www.rg.ru/2011/05/16/medicina.html>.
3. Пастухов В. Б. Гильотина от головной боли. Побочный эффект запрета на посещение врачей медицинскими представителями может оказаться негативным. <http://www.rg.ru/2011/05/16/golova.html>.
4. Так ли «противопоказаны» медицинские представители врачебному сообществу? <http://www.remEDIUM.ru/news/detail.php?ID=40716>.
5. Медицинские представители — не гоблины-коробейники. <http://aquareus.livejournal.com/601824.html>.
6. Основная функция медпредставителя — образовательная. <http://www.rosapteki.ru/news/detail.php?ID=40782>.
7. Эксперты против ограничения общения врачей и медпредставителей. <http://www.pharmvestnik.ru/text/22059.html>.
8. [http://www.pharmpersonal.ru/view\\_vacancy.html?id=3185](http://www.pharmpersonal.ru/view_vacancy.html?id=3185).
9. <http://www.pharmafield.co.uk/jobs/4851/trainee-or-experienced-medical-sales-representativ>.
10. <http://www.kupoon.com/vacancy-of-medical-representative-in-makati-city-philippines-at-meyerfi/>.
11. [http://medpred.co.ua/forum/topic\\_976/2](http://medpred.co.ua/forum/topic_976/2).
12. <http://medpred.ru/forum/index.php?action=printpage;topic=557.0>.
13. Drug Companies & Doctors: A Story of Corruption. <http://www.omsj.org/issues/drug-companies-doctors>.
14. Российские врачи не приветствуют идею ограничения на визиты медицинских представителей. <http://www.gfk.ru/Go/View?id=1053>.

## Сведения об авторе:

**Зорин Никита Александрович**

зав. лабораторией доказательной медицины НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, канд. мед. наук

## Адрес для переписки:

119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 14

**Телефон:** +7 (499) 245-38-07

**E-mail:** nzorin@inbox.ru

## DEBATE CLUB

# «I Believe there will be quite enough Cast Iron per Capita, and MedReps as well...»<sup>1</sup>

**N. A. Zorin**

The article addresses measures to restrict contact between pharmaceutical industry representatives and medical personnel described in the draft Federal Law «About bases of health protection of citizens in the Russian Federation».

**KEYWORDS:** federal law, pharmaceutical industry, medical representatives, medical personnel, limitations in professional activity.

<sup>1</sup> It's a modified phrase from the popular Soviet-time song by Yu. Aleshkovsky «I believe there will be quite enough cast iron and steel per capita...».

# Очки как предмет, призванный улучшить зрение

И. В. Опимах

Издательство «Иностранка», г. Москва, Россия

Статья посвящена истории создания очков от Древнего мира до современности. Их делали из различных материалов, совершенно разной формы и назначения. Но только в XIX веке очки попали в ведение серьезной медицины: биологи и физики, изучавшие устройство глаза, разработали систему измерения близорукости и дальнозоркости, ввели единицу, характеризующую стекла очков, — диоптрию, и тогда очки взяли на вооружение офтальмологи, призванные помочь людям улучшить зрение. И в этом им способствуют современные технологии, позволяющие производить стекла с высочайшей степенью точности. В последние десятилетия активно развивается новое направление в офтальмологических технологиях — изготовление линз, которые пользуются очень большим спросом. Скорее всего, очки всегда будут с нами — ведь они не только повышают остроту зрения, но и создают определенный имидж.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** история создания очков, монокль, пенсне, лорнет, диоптрия, модный аксессуар.

Как это ни грустно, но с возрастом здоровье наше не улучшается. Первыми, чаще всего, сдают глаза, и тогда нам на помощь приходят очки.

Очки стали поистине революционным изобретением, продлившим творческое долголетие и полноценное существование очень и очень многих.

Идея очков возникла давно, еще в Древнем мире: в гробнице фараона Тутанхамона, умершего в XVI веке до нашей эры, т. е. более 33 столетий назад, среди великолепных золотых колесниц, украшений, роскошной мебели, статуэток богов и самых различных предметов (они, как полагали подданные фараона, могли пригодиться ему в загробном мире), лежала и пара тусклых коричневых стекляшек, в которые была вплавлена бронзовая проволока, выполнявшая роль дужек.

Античные ученые, и сегодня удивляющие нас некоторыми своими гениальными прозрениями, не придумали, как облегчить жизнь слепнувшим страдальцам, вот и Цицерон, достигнув зрелых лет, горько жаловался на то, что видит все хуже и хуже, но никто ему не помог. Правда, Клавдий Птолемей описал в своих трудах наполненный водой стеклянный шар, сквозь который предметы выглядели увеличенными, однако никому не приходило в голову использовать такой шар в повседневной жизни. По свидетельству Плиния Старшего, император Нерон наблюдал гладиаторские бои через смарагд, шлифованный изумруд, но делал он это в солнечные дни, и Неронов смарагд был скорее прообразом солнечных, а не оптических очков. А кроме того, у всемогущего императора вероятно просто болел глаз, а смарагд в те времена считался камнем чудотворным, снимающим боль.

Человечеству пришлось существовать без столь необходимого предмета как очки довольно долго.

Правда, в первой половине XI века арабский ученый Ибн аль-Хайсам в своих трудах описал увеличивающую линзу, однако практических применений за этим не последовало. Достижения арабских ученых, довольно быстро по тем временам, становились достоянием Запада. Всего через пару веков труд Ибн аль-Хайсама перевели на латынь, и европейские ученые тут же поняли, какие перспективы перед ними открываются. В 1267 г. выдающийся ученый и философ Роджер Бэкон попытался выточить линзы специально для глаз, при этом он использовал горный хрусталь и берилл. К сожалению, больших успехов достигнуто не было, но весть о волшебных камнях разнеслась по всей Европе. А в Испании на портале одной из церквей даже изображали святого Иеронима (рис. 1), глаза которого вооружены такими чудо-каменьями.

Первые настоящие очки появились в Италии в конце XIII века. А вот кто был автором этого изобретения, точно сказать сегодня нельзя. Если вы приедете во Флоренцию, вам расскажут, как однажды, примерно в 1285 г., один стекловар, флорентинец по имени Сальвино д'Амато случайно посмотрел на мир сквозь каплю застывшего стекла и увидел, что она не только увеличивает предметы, но и исправляет погрешности его уже немолодых глаз. Так он изобрел очки. Расскажут вам и о том, что похоронен был сей почтенный муж во Флорентийской церкви Санта-Мария Маджоре и на его могиле было написано: «Здесь покоится Сальвино д'Амато, изобретатель очков. Господи, отпусти ему грехи. 1317». В 1738 г. во Флоренции был издан труд профессора Д. Мани «Исторический трактат об очках на носу», где он торжественно провозгласил Амато автором величайшего изобретения. Однако Карло Роберто Дати, живший в XVII веке, приписывает честь изобретения очков Алессандро делла Спина,

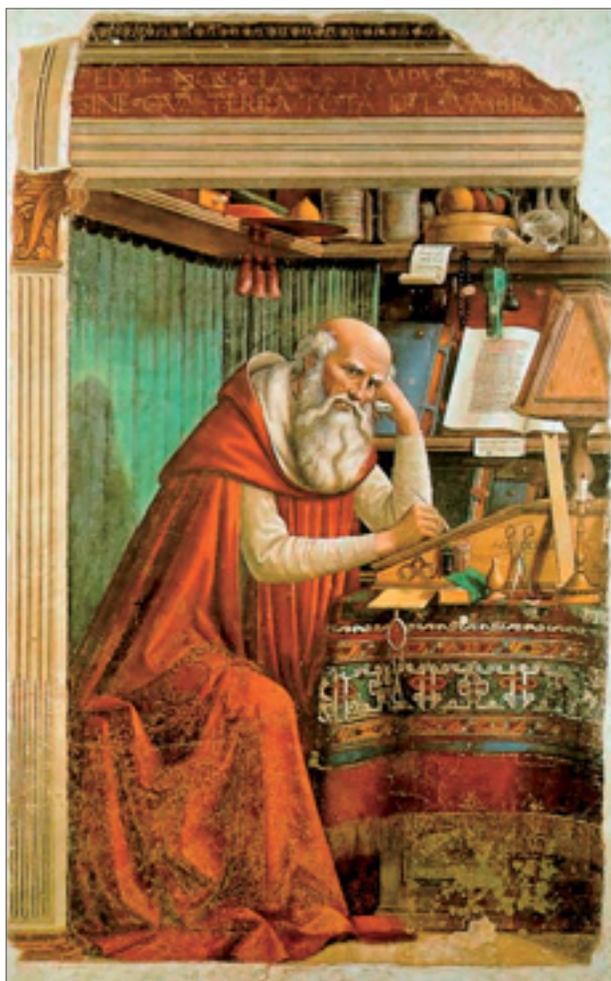


Рис. 1. Святой Иероним

монаху из Пизы, умершему в 1312 г. В хронике монастыря сохранилась запись, в которой говорится, что монаха этого все в монастыре любили и очень скорбели, когда он ушел в мир иной, поскольку человеком он был скромным и незлобивым, а еще умел делать очки.

На самом деле родиной очков наверняка была Венеция — столица зеркал и роскошного венецианского стекла. Но, в общем, сейчас уже и не столь важно, в каком городе впервые появились очки, кто первым водрузил их себе на нос. Главное то, что очки быстро вошли в моду. Уже в 1300 г. Большой совет Венецианской республики (рис. 2) принял закон, регламентирующий изготовление «камней для глаз» и призывающий уничтожать подделки хрусталя из бесцветного стекла, а в 1305 г. монах-доминиканец Джордано де Ринальдо из Пизы в своих проповедях рассказывал прихожанам о том, как он говорил с человеком, который изобрел очки — предмет, призванный улучшить зрение.

«Искусство изготовления очков, — говорит ученый доминиканец, — одно из самых лучших и необходимых в мире, поскольку помогает нам бороться со слепотой». Вот уже и знаменитому Петрарке врачи

прописывают очки — с возрастом ему все труднее и труднее записывать свои стихи. Водружает на нос очки и папа римский Лев X — понтифик изображен на портрете Рафаэля (рис. 3) с парой венецианских стекол в тяжелой золотой оправе. Он в них читает и даже охотится, привязав к ушам шелковыми тесемками — дабы не потерять. Правда, другие отцы церкви полагали, что очки — инструмент дьявола и запрещали верующим использовать это бесовское изобретение, а на гравюрах тех лет можно было нередко увидеть чертей в очках. Многие были уверены, что очки носят колдуны и мошенники. В XVI—XVII веках французские дворяне считали очки предметом для черни,



Рис. 2. Большой совет Венецианской республики



Рис. 3. Рафаэль. Папа римский Лев X



Рис. 4. Очки Китая и Японии

а их ношение — дурным тоном, и только в крайних случаях выходили в свет вооруженные этим сомнительным предметом. Великий поэт и ученый Иоганн Вольфганг Гете, плохо видевший в старости и пользовавшийся очками с ручкой, напоминавшей ножницы, полагал, что в обществе приличному человеку не пристало носить очки. Зато курфюрст саксонский Август регулярно отряжал своих людей в Венецию за очками и за каждое стеклышко платил немалые деньги.

Довольно быстро восприняли моду на очки испанцы, причем в Испании очки считались символом аристократизма — благородные гранды носили огромные окуляры величиной с ладонь и иногда с разными стеклами. Известен такой исторический факт: при встрече испанского короля Филиппа V в Мадриде в 1701 г. 500 придворных дам в качестве украшений нацепили на себя большущие очки в черепаховых оправках, хотя никто из них на зрение не жаловался. Когда же умер король Карл V, среди его вещей обнаружили 27 пар очков!

Из Европы через арабский Восток очки попали в Китай. Произошло это в эпоху правления династии Мин — XIV—XVII вв. В летописи китайского двора начала XV века говорится, что правитель одной из сопредельных стран преподнес императору Поднебесной десять пар очков, которые были приняты с благодарностью (рис. 4). Кстати, в Китае изготавливали дымчатые очки из дымчатого кварца.

Такие очки носили судьи, дабы скрыть свое отношение к оглашаемому приговору. В Китае, как, кстати, несколько позднее и среди некоторых африканских племен, стали считать, что очки символизируют мудрость и укрепляют авторитет их обладателя. Иногда для укрепления авторитета ходили очки и без стекол, зато богато и ярко украшенные. Во многих восточных странах оправы изготавливали из черепахового панциря (рис. 5) — черепаха считалась символом долголетия, а линзы делали из горного хрусталя, кварца, аметистов и топазов. Конечно же, такие «статусные» очки скорее демонстрировали высокое положение их обладателя, а к коррекции зрения не имели никакого отношения. Иногда считалось необходимым надеть очки и приближенным императоров, но уже по другой причине — к нему, почитавшемуся наместником бога на земле, а то и самим богом, ослепляющим своим светом, можно было приближаться, только защитив глаза от исходящих от него лучей.

К середине XIV века распространяются очки в форме моногля и лорнета (рис. 6), чуть позже появляется дужка для носа. До XVI века пользовались очками лишь дальнозоркие, потом стали делать очки с вогнутыми стеклами для близоруких. Менялась форма и стиль ношения очков. В XV веке появились уже проволочные дужки, которые заправляли за уши. Очки приобрели оправу и тот вид, к которому мы все привыкли. Они становились частью жизни, непременным атрибутом, особенно после того, как в Европе научились печатать книги и чтение вошло в повседневный обиход мужчин и женщин. Все чаще на картинах европейских художников появляются дамы в очках, занятые чтением книг, вышиванием или вязанием.

В Россию очки попали в начале XVII века. Их привозили из Германии и Голландии. Поначалу они стоили очень дорого, но несмотря на это пользовались большим спросом и служили показателем благосостояния.



Рис. 5. Очки с оправой из черепахового панциря



Рис. 6. Лорнетты

стояния. Так, патриарх Никон имел восемь пар очков, и оправы их были весьма дорогие, сейчас они хранятся в Оружейной палате. Врачей-окулистов тогда не было, и стекла подбирали купцы, продававшие этот товар. Естественно, их задачей было всучить покупателю то, что подешевле и похуже, а потому очки такие частенько не помогали, а мешали людям смотреть на мир. С тех пор (вторая половина XVII века) сохранился забавный исторический документ — письмо царского стольника жене. Он просит супругу купить ему очки, при этом учит, как не стать жертвой обмана хитрого купца, который наверняка будет стараться всучить зеленоватые, мутные стекла вместо хороших, прозрачных.

К разным видам очков и относились по-разному. Пенсне (рис. 7) называли иронически — «зажимом на носу» и считали признаком ложной, показной интеллигентности, хотя еще в XVI—XVIII веках пенсне пользовалось популярностью в высшем свете.

А вот монокли (рис. 8) были признаком высокомерия и капризности. В сатирических журналах конца XIX века монокли непременно высмеивались, зато в XVIII в. они стали необходимым элементом туалета щеголей обоего пола. Правда, монокль надо было уметь носить — изящно, непринужденно.

Много усилий производители потратили на то, чтобы найти достойный материал для оправы. Из чего ее только не пытались сделать — в ход шли дерево, рог, кость, кожа, металл. С прогрессом химической промышленности оптики взяли на вооружение различные виды пластмасс.

Производители очков долго мучились и с проблемой крепления очков. Пока в ходу были парики, вопрос решался просто — короткие дужки прижимались ими к вискам. Когда же парики вышли из моды, что только ни придумывали: привязывали очки лентами, тесьмой, но все это было неудобно. Вопрос был решен, когда в середине XIX века изобрели дужки, крепящиеся за ушами. Тогда же очки попали в ведение серьезной медицины: биологи и физики, изучавшие устройство глаза, разработали ныне всем известную систему измерения близорукости или дальнозоркости и ввели единицу, характеризующую стекла очков — диоптрию. «Diopter» — греческое слово, означающее «видящий насквозь». Количество диоптрий определяет фокусное расстояние линзы, корректирующей



Рис. 7. Пенсне



Рис. 8. Монокль

зрение. Так очки взяли на вооружение офтальмологи, которые уже теперь со знанием дела подбирают нужные нашим глазам очки.

В конце XVIII века по заказу Бенджамина Франклина были изготовлены первые цилиндрические призмы, помогавшие при астигматизме. С тех пор оптическая промышленность шагнула далеко вперед. Теперь вам изготовят самые разные и самые сложные стекла — сфероцилиндрические, призматические, очки бифокальные — одновременно и для близи, и для дали, солнечные, с темными стеклами, и очки для подводного плавания.

Современные технологии позволяют производить стекла, подобранные для нужд клиента с высочайшей степенью точности, при этом используются новые материалы, например, легкий пластик. В конце XX века у очков появился грозный конкурент — контактные линзы, но вряд ли они вытеснят очки, которые не только помогают смотреть на мир, но и носят имиджевый, статусный характер. Сегодня многие надевают дорогие очки, даже обладая стопроцентным зрением.

Стекла в таких очках — простые, зато форму оправ разработывают в самых престижных домах моды, ведь очки в изящной оправе могут стать очаровательным украшением современной женщины и придать ее глазам дополнительный шарм. Это — модный аксессуар, часть туалета. Современной бизнес-леди, деловой даме легче утром нацепить очки в дорогой оправе, чем заниматься макияжем. А молодой специалист имеет все основания полагать, что в очках он выглядит взрослее и солиднее. Скорее всего, как бы ни были удобны линзы, они никогда не вытеснят очки — ведь это гениальное изобретение так много дает человеку и при этом не только остроту зрения.

#### Сведения об авторе:

**Опимах Ирина Владимировна**

ведущий редактор, издательство «ИНОСТРАНКА», г. Москва

#### Адрес для переписки:

119435, России, г. Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245-38-07

E-mail: opimach@yandex.ru

---

## HISTORY

# Eyeglasses as a Vision Improvement Device

I. V. Opimah

The article reviews the history of eyeglasses, from ancient times until the present. The glasses were of different shape, made of different materials, and served different purposes. Only in the XIX century glasses became the subject of a serious medicine attention: biologists and physicist, who studied human eye, developed an optic system for myopia and hyperopia detection, introduced a diopter — a unit of measurements of the glass optical power. Only then ophthalmologists dedicated to improving people's vision started to use eyeglasses. At present ophthalmology is supported by modern technology which allows producing glasses with the *highest level* of optical *accuracy*. During last decade the new area of ophthalmic technology (production of lenses, which are in great demand) has been under active development. Most likely glasses will be always with us — after all they don't only improve vision but are also a part of person's appearance and image.

**KEYWORDS:** the history of eyeglasses, monocle, lorgnette, pince-nez, diopter, fashion accessories.

# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

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

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

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

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

4. Текст статьи набирается в редакторе WinWord (версия 6.0/7.0 и выше) с расширением doc 12 кеглем через 1,5 интервала, желателен шрифтом Times New Roman Сур, поля 2,0, без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и реферат — в пределах **28 000** знаков (12 страниц формата А4). Все страницы должны быть пронумерованы.

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

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

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

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

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

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

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

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

*Пример оформления списка литературы:*

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертонии. 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 M. D., Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol. 2009; 10 (3): 299—303.

**Статьи следует направлять по адресу:**

**Редакция журнала «МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»**

119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 14 (НИИ КЭЭФ РНИМУ)

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

**Телефон:** +7 (495) 921-10-89, +7 (499) 246-77-00

**E-mail:** journal@hta-rus.ru

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

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

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

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

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

16. Публикация статей в журнале бесплатная.

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

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

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

# Уважаемые читатели!

Мы предлагаем Вам различные варианты оформления подписки на журнал  
**«МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»**

## 1. ПОДПИСКА НА ПОЧТЕ

Оформляется в любом почтовом отделении России.

Для этого нужно правильно и внимательно заполнить бланк **абонемента**.

- Каталоги «Газеты и журналы» Агентства «Роспечать», «Почта России» — 79758 (годовой индекс)
- Единый каталог «Пресса России» — 45160 (полугодовой индекс)
- Агентства альтернативной подписки:
  - «Урал-Пресс» — 45160, 79758, 11361
  - «Информнаука» — 45160 (годовой индекс)
  - «МК-Периодика» — 45196 (годовой индекс)
  - «Интер-Почта» — 19209 (полугодовой индекс)
- для физических и юридических лиц **дальнего и ближнего зарубежья** можно оформить подписку по почтовым каталогам **Беларуси, Казахстана и Украины**.

## 2. ПОДПИСКА НА САЙТЕ: [www.hta-rus.ru](http://www.hta-rus.ru)

На все вопросы, связанные с подпиской, Вам с удовольствием ответят по телефонам: +7 (499) 246-77-00, 8-926-911-87-74.

## 3. ПОДПИСКА В РЕДАКЦИИ

Подписаться на журнал можно непосредственно в редакции с любого номера и на любой срок, доставка включена в стоимость подписки. Для оформления подписки необходимо получить счет на оплату, прислав заявку по электронному адресу: [journal@hta-rus.ru](mailto:journal@hta-rus.ru), или по факсу: +7 (499) 246-66-65, а также по телефонам: +7 (499) 246-77-00, 8-926-911-87-74.

В платежном поручении заполните все необходимые данные (в графе «Назначение платежа» обязательно укажите: «За подписку на журнал» (название журнала), период подписки, а также точный почтовый адрес (с индексом), по которому мы должны отправить журнал).

## 4. ПОДПИСКА ПО КВИТАНЦИИ

Оплатить квитанцию можно в СБЕРБАНКЕ или на ПОЧТЕ (образец на обороте)

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.

**Надеемся, что Вы будете получать нужную Вам информацию на страницах нашего ЖУРНАЛА!  
Всего Вам доброго и до встречи!**

96

2011

№ 4

ОЦЕНКА И ВЫБОР

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Извещение	Фонд развития социальной политики и здравоохранения "Гелиос" КПП 773601001
	7736240614 АКБ "НАШ ДОМ" (БАО) Г. МОСКВА
Кассир	МПК: 044579203 Кор/сч.: 30101810700000000203
	Подписка на журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» на 2012 год (№ 1-4)
	Плательщик (Ф. И. О.): _____ (для безличной классификации)
	Адрес плательщика: _____
	ИНН плательщика: _____ № ул. классификации: _____
	Сумма платы за услуги: 2100 рублей 00 копеек
	Нового к уплате: _____ рублей коп.
	Плательщик (полностью): _____ Дата: _____
Квитанция	Фонд развития социальной политики и здравоохранения "Гелиос" КПП 773601001
	7736240614 АКБ "НАШ ДОМ" (БАО) Г. МОСКВА
Кассир	МПК: 044579203 Кор/сч.: 30101810700000000203
	Подписка на журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» на 2012 год (№ 1-4)
	Плательщик (Ф. И. О.): _____ (для безличной классификации)
	Адрес плательщика: _____
	ИНН плательщика: _____ № ул. классификации: _____
	Сумма платы за услуги: 2100 рублей 00 копеек
	Нового к уплате: _____ рублей коп.
	Плательщик (полностью): _____ Дата: _____