

Медицинские технологии

оценка и выбор

Экспертное мнение
должно быть
востребовано!

№ 1 (7) | 2012

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

К. И. Дорно | заведующий 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

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

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, г. Москва

Дмитровское шоссе, дом 58

Тел.: + 7 (495) 482-5544

E-mail: info@folium.ru

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-41344,
выдано 21 июля 2010 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Тираж – 3000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель

Редакционной коллегии

Н. Н. Володин

д-р мед. наук, профессор, академик РАМН,
заслуженный врач РФ, президент Российской
ассоциации специалистов перинатальной
медицины

Заместитель председателя

В. А. Петренко

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

Члены Редакционной коллегии:

Н. В. Антонова (Москва)

Г. П. Арутюнов (Москва)

В. В. Власов (Москва)

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)

Е. Л. Насонов (Москва)

В. Ю. Семенов (Московская область)

А. В. Соколов (Москва)

В. И. Стародубов (Москва)

А. Н. Сычев (Беларусь, Минск)

Н. Н. Хачатрян (Москва)

И. Е. Чазова (Москва)

А.М. Чухраев (Москва)

Н. Л. Шимановский (Москва)

В. Г. Шипков (Москва)

Медицинские технологии оценка и выбор

ОТ РЕДАКЦИИ

Омельяновский В.В. Вступительное слово 3

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 4

ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ. ЭКСПЕРТИЗА

Доказательная медицина

Хайлов П.М. Плацебо и доказательная медицина 10

Клинико-экономический анализ

Сура М.В., Горайнов С.В., Авксентьева М.В., Омельяновский В.В. Клинико-экономический анализ применения пазопаниба при распространенном раке почки 17

Экспертная оценка

Сура М.В., Омельяновский В.В. Правила работы в автоматизированной системе по формированию ограничительных перечней «Досье» 24

Методология

Батурин В.А. Служба клинической фармакологии нуждается в современном лабораторном обеспечении 32

Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Обзор руководств по оценке технологий в здравоохранении: основные условия построения экономических моделей 35

Мисникова И.В., Древал А.В., Ковалева Ю.А. Перспективы использования регистров хронических заболеваний для проведения ретроспективных исследований на примере регистра больных сахарным диабетом Московской области 42

ПОЛИТИКА И УПРАВЛЕНИЕ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Менеджмент и экономика здравоохранения

Обухова О.В. Финансирование мероприятий по противодействию ВИЧ-инфекции 47

Модернизация здравоохранения

Омельяновский В.В., Авксентьева М.В. Предпосылки и перспективы формирования национальной институциональной системы оценки медицинских технологий в России 54

Лекарственное обеспечение

Кондрашова Д.В., Елисеева Е.В., Калинин А.В., Гельцер Б.И. Обоснование лекарственного обеспечения пациентов с тяжелой ожоговой травмой с помощью методов фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа 62

Регионы России и СНГ

Аронов Л.С., Богачева Н.С., Ивжич М.А. Оптимизация использования лекарственных средств с применением ABC и VEN анализа в практике городского стационара 68

Нормативное регулирование

ИМЕДА Новое законодательство в здравоохранении: возможности и сложности для рынка медицинских технологий 73

Профессиональное развитие

Парнес Е.Я. Результаты обучения студентов медицинского вуза на курсе доказательной медицины 75

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Максимова Л.В., Омельяновский В.В. Международный опыт взаимодействия агентств по оценке медицинских технологий и лиц, принимающих решения в здравоохранении 79

МАСТЕР КЛАСС

Зорин Н.А. Оценка качества научных публикаций. (Часть II) 85

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Кулинчик Т.В. Фармакологическое мышление у постели больного 94

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 98

Medical Technologies assessment and choice

EDITORIAL COLUMN

Omelyanovsky V.V. Opening Remarks 3

NEWS DIGEST 4

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Evidence-Based Medicine

Khailov P.M. Placebo and Evidence-Based Medicine 10

Clinical and Economic Analysis

Sura M.V., Goryajnov S.V., Avxentyeva M.V., Omelyanovsky V.V. Pharmacoeconomic Analysis of Pazopanib Therapy for Patients with Generalized Renal Cell Cancer 17

Expert Evaluation

Sura M.V., Omelyanovsky V.V. Procedure for Development of Formulary Drug Lists Using Automated System "Dossier" 24

Methodology

Baturin V.A. Clinical Pharmacology Service requires Advanced Laboratory Support 32

Dzhalalov S.Ch., Dzhalalova D.H., Hoch D.S. Review of Health Technology Assessment Guidelines: the Key Issues in Building Economic Models 35

Misnikova I.V., Dreval A.V., Kovaleva Y.A. Chronic Diseases Registries for Retrospective Studies: Diabetes Mellitus Registry of Moscow Region 42

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Management and Health Economics

Obukhova O.V. Financial Support for Interventions Against HIV Infection 47

Upgrading Healthcare

Omelyanovsky V.V., Avxentyeva M.V. Preconditions and Prospects for the Establishment of National Institutional System for Health Technology Assessment in Russia 54

Drug Provision

Kondrashova D.V., Yeliseeva E.V., Kalinin A.V., Geltzer B.I. Rationale for Pharmacological Support of Patients with Severe Burn Injury Based on Pharmacoepidemiological and Pharmacoeconomic Analysis 62

Region of Russia

Aronov L.S., Bogacheva N.S., Ivzhic M.A. Optimizing Drug Supply System in a Municipal Hospital with the Help of ABC and VEN Analysis 68

Normative Regulation

ИМЕДА. New Legislation in Public Health: Opportunities and Problems for the Medical Technologies Market. Post-Release 73

Professional Development

Parnes E.Ya. Training Outcomes of the Evidence-Based Medicine Course for Medical Students 75

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Maksimova L.V., Omelyanovskiy V.V. International Experience of Interaction between Agencies for Health Technology Assessment (HTA) and Decision-Makers in Health 79

MASTER CLASS

Zorin N.A. Quality Assessment of Scientific Publications (part II) 85

HISTORY

Kulinchik T.V. Pharmacological Thinking at the Patient Bed 94

TO AUTHORS 98

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!

Нашему журналу исполнилось два года.

Хочется отметить, что за это время он нашел своего читателя и, надеюсь, получил положительную оценку у разных категорий медицинских специалистов, администраторов, врачей и научных работников, настроенных на поиск и приобретение самых современных достижений в области медицины, а также практических навыков организации и управления в сфере здравоохранения.

Сделать интересный журнал, сохранить заранее заданный высокий уровень научных публикаций и в то же время постоянно привлекать внимание читательской аудитории крайне сложно, а искушение размещать на страницах издания рекламные модули и «заказные» статьи чрезвычайно велико. Однако, на наш взгляд, нам удалось избежать этого соблазна и остаться в поле независимого представления материала. И именно за это ценит журнал **наш критичный читатель**.

За прошедший период у нас появилось много союзников, которые с нетерпением ждут и вдумчиво читают каждый номер. Увеличивается число наших потенциальных авторов, желающих напечатать в журнале свои материалы. Как уже было отмечено, редакция сразу выдвинула высокие требования к статьям, принимаемым к публикации. И именно это позволяет сохранять необходимое качество материалов и удерживать ваше внимание, **наш придирчивый читатель**.

Мир, в котором мы живем, меняется невероятно быстро, и также быстро меняются старые и появляются новые научные результаты. С каждым днем их становится все больше и больше. Вчерашние темпы сегодня уже никого не устраивают. Именно поэтому редакционная коллегия находится в постоянном поиске новых, интересных статей, чтобы оперативно отвечать потребностям **нашего динамичного читателя**.

На страницах журнала вы всегда можете найти последние результаты, полученные нашими коллегами из зарубежных агентств по оценке медицинских технологий, статьи отечественных и иностранных специалистов, новости о работе систем здравоохранения в России и в других странах. Мы стараемся предоставить вам как можно больше актуальной информации, чтобы помочь и сэкономить ваше время, **наш занятой читатель**.

Наш журнал – для умных, активных, творчески мыслящих, высокопрофессиональных людей, которые работают в различных областях медицины и системы здравоохранения. Именно на такую аудиторию мы ориентируемся, когда готовим к публикации материалы, достойные вашего внимания, **наш образованный читатель**.

То, каким получился журнал, как его воспринимает аудитория, добрые слова, сказанные в его адрес, – все это наша с вами общая заслуга. Мы надеемся, что материалы, опубликованные на его страницах, будут по-прежнему вызывать ваш живой интерес. Итак, спорьте или соглашайтесь с нами, читайте и пишите нам, **наш дорогой читатель**.

До новых встреч и успехов всем нам!

Редакция



Предлагаем вашему вниманию обзор источников информации в области оценки медицинских технологий, научных исследований, клинических рекомендаций медицинской практики в области онкологии, гастроэнтерологии, кардиологии, пульмонологии, эндокринологии, пластической хирургии, а также новости управления и регулирования системы здравоохранения.

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

» Британский NICE вынес решение, в котором отметил, что **не может рекомендовать** применение **фулвестранта** по его текущим зарегистрированным показаниям. Фулвестрант является селективным антагонистом эстрогеновых рецепторов и предлагается в качестве альтернативы ингибиторам ароматазы для лечения местного или распространённого **рака груди** у женщин в постменопаузе. Несмотря на заявление производителя о том, что фулвестрант в сравнении с ингибиторами ароматазы может увеличить продолжительность жизни, независимый комитет NICE не нашёл достаточных тому доказательств. Таким образом, в сравнении с уже применяемыми препаратами фулвестрант не обеспечивает каких-либо дополнительных преимуществ, а показатель ICER для него составил 35 тыс. фунтов стерлингов на QALY. Стоимость лечения фулвестрантом в первый месяц достигает

около 1045 фунтов без учёта налогов, тогда как цена месячной упаковки ингибитора ароматазы – от 6 до 85 фунтов, в зависимости от конкретного препарата. Исходя из этого, комитет NICE пришел к выводу, что широкое применение фулвестранта в условиях финансирования за счёт средств бюджета неэффективно. К слову сказать, это третий препарат для лечения рака груди, к которому у NICE есть претензии по эффективности, как клинической, так и затратной.

Но, как оказывается, NICE не всегда так суров по отношению к фармпроизводителям, и иногда всё же рекомендует новые препараты к применению в условиях финансирования за счёт бюджетных средств. Так, институт рекомендовал **тоцилизумаб** для лечения системного **ЮРА**, но с рядом ограничивающих условий. Во-первых, речь идёт о детях в возрасте от двух лет и старше, у которых терапия другими препаратами была неэффективной. Если же имеется положительный ответ на лечение, например, метотрексатом, или он

не назначался вовсе, то применение тоцилизумаба не показано. Во-вторых, производителю препарата предложили ввести скидку. В итоге, довольны оказались все стороны – пример, на котором следует поучиться производителям других противоопухолевых препаратов.

Источник: NICE (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13631/57558/57558.pdf>; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13633/57530/57530.pdf>; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13627/57489/57489.pdf>).

» ANHQ опубликовало результаты **оценки** различных **методов лечения ГЭРБ**, как консервативных, так и хирургических. В отчёте указывается, что существующая лекарственная терапия ГЭРБ является эффективной, при этом ингибиторы протонной помпы более действенны, чем другие препараты. Однако в зависимости от типа ингибитора и режима дозирования есть определённые различия. Для некоторых пациентов лапароскопическая фундопликация является, по крайней мере, не менее

Список сокращений

АРА – антагонист рецепторов к ангиотензину;
ГЭРБ – гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь;
ДИ – доверительный интервал;
ДПП-4 – дипептидил-пептидаза 4 типа;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента;
ОЧ – относительная частота;
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание;
СД типа 2 – сахарный диабет типа 2;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
СМИ – средства массовой информации;
ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит;
ХБП – хроническая болезнь почек;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких;

АНHQ – Агентство по исследованиям и оценке качества в здравоохранении США;
CADTH – Канадское агентство по лекарственным препаратам и технологиям в здравоохранении;
EMA – Европейское медицинское агентство;
FDA – Управление по надзору за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами США;
NHS – Национальная служба здравоохранения Великобритании;
ICER – инкрементальное отношение «затраты/эффективность»;
IQWiG – Институт качества и эффективности в здравоохранении Германии;
NICE – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании;
QALY – год жизни с поправкой на качество.

эффективной, чем лекарственная терапия, но сопряжена с большим риском серьёзных побочных эффектов, таких как инфекции в послеоперационном периоде, дисфагия и др. Операция позволяет уменьшить количество принимаемых препаратов, но не отказаться от них полностью. Отмечается, что для лечения ГЭРБ возможно применение эндоскопической фундопликации, однако для того, чтобы сравнить её с другими методами лечения, не хватает доказательств.

Практически одновременно AHRQ опубликовало другой пресс-релиз, в котором затронуло растущую проблему использования **атипичных антипсихотиков вне арегистрованных показаний (off-label)**, что, по данным агентства, практикуется многими врачами. Ранее были найдены некоторые доказательства в поддержку «off-label»-назначения, например, рисперидона и оланзапина для лечения симптомов деменции, а кветиапина – для лечения синдрома общей усталости. Однако вопреки этому нет никаких доказательств, чтобы обосновать их применение при каком-либо виде зависимости, расстройстве пищевого поведения или бессоннице. Эффективность этих препаратов в данных условиях просто неизвестна, при этом они способны нанести определённый вред здоровью. Также агентство предостерегает от «уравнивания» всех атипичных антипсихотиков между собой, поскольку в действительности они различаются как по эффективности, так и по безопасности.

Источник: AHRQ (<http://www.ahrq.gov/news/press/pr2011/ehcgerdpr.htm>; <http://www.ahrq.gov/news/press/pr2011/ehcofflabelpr.htm>).

» Область разработки лекарственных средств для лечения СД типа 2, пожалуй, можно назвать

одной из наиболее интенсивно развивающихся. Буквально в течение последних нескольких лет появился ряд новых групп препаратов для лечения этого заболевания, причем в каждой из них уже насчитывается по несколько представителей. Если метформин общепризнанно считается препаратом первой линии в терапии СД типа 2, то что назначать далее при отсутствии компенсации заболевания – вопрос дискуссионный. **CADTH** провело клиническую и **клинико-экономическую оценку препаратов**, назначаемых в качестве **терапии второй линии СД типа 2**. В процессе оценки, в частности, моделировалось влияние препаратов на вероятность развития осложнений диабета, для чего использовались результаты исследования UKPDS и систематических обзоров. В итоге препараты сульфонилмочевины оказались наиболее затратно-эффективными в качестве второй линии терапии СД типа 2. Показатель ICER на один QALY для них составил 12 575 канадских долл. в сравнении с продолжением монотерапии метформином. Лечение другими препаратами, включая ингибиторы ДПП-4 и глитазоны, имело не столь позитивные результаты клинико-экономической оценки. При этом полученные данные были устойчивыми к весьма детальному анализу чувствительности.

Источник: CMAJ (<http://www.cmaj.ca/content/early/2011/10/03/cmaj.110178>).

» Интересная и важная работа была проделана в **IQWiG**. Институт провёл **поиск и анализ рекомендаций** по лечению СД типа 2, имеющих в настоящее время. Цель заключалась в выявлении высококачественных доказательств, которые могли бы дополнить существующую в Германии так называемую про-

грамму лечения этого заболевания. Всего было обнаружено 35 международных и немецких клинических рекомендаций. Их анализ показал, что в целом они совпадают с существующей программой лечения СД типа 2, а значит, пациенты в Германии могут быть уверены, что получают помощь в соответствии с последними достижениями медицины. Тем не менее, были найдены несколько областей, в которых существующая программа может быть дополнена. В частности, некоторые из клинических рекомендаций предлагают использование дополнительных лекарственных препаратов, например, изосорбида динитрата и капсаицина местно для лечения болевого синдрома при диабетической невропатии.

Источник: IQWiG (<https://www.iqwig.de/dmp-for-diabetes-type-2-current-guidelines.1398.en.html>).

» **ЕМА** опубликовало результаты рассмотрения данных об эффективности и безопасности препаратов **соматотропина**, подтвердив при этом **положительное отношение пользы и риска** для них. Соматотропин – гормон роста человека, получаемый при помощи ДНК-рекомбинантных технологий и используемый для лечения ряда заболеваний, которые сопровождаются задержкой роста, в частности, гипопизарного нанизма, синдромов Тернера и Прадера-Вилли и др. Настороженность по поводу безопасности препаратов соматотропина возникла после того, как были опубликованы результаты одного длительного эпидемиологического исследования, проведённого среди детей, получающих лечение по поводу идиопатической недостаточности гормона роста или идиопатической/гестационной низкорослости. Оно показало, что по сравне-

нию с общей популяцией лечение соматотропином может сопровождаться увеличением риска смерти, связанного, в частности, с опухолями костей, внутримозговыми или субарахноидальными кровоизлияниями. В процессе рассмотрения ЕМА использовало все имеющиеся сведения о безопасности, включая результаты РКИ, когортных исследований, и данные отдельных отчётов о случаях побочных явлений на фоне применения препаратов. В заключении агентства сказано, что исследование, поднявшее проблему, обладает рядом серьёзных методологических ограничений, и другие данные не подтверждают увеличения риска смерти при назначении соматотропина. При этом агентство подчёркивает, что соматотропин необходимо использовать только при зарегистрированных показаниях и в одобренных режимах дозирования. Также следует внимательно относиться к противопоказаниям, среди которых любые признаки опухолевого заболевания.

Источник: ЕМА (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001411.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jenabled=true).

» В США продолжается бурное развитие системы **электронных рецептов**. Она позволяет повысить безопасность для пациента, уменьшить риск ошибок и в целом делает процесс выписывания препаратов более удобным. Но несмотря на это, исследование, проведённое при финансовой поддержке АНРК, показало, что врачи, выписывающие электронные рецепты, и фармацевты, выдающие по ним препараты, по-прежнему сталкиваются с серьёзными трудностями, которые не позволяют в полной мере реализовать данную технологию. Исследование фокусировалось

на ключевом моменте — процессе обмена данными между врачами и фармацевтами. Несмотря на общее позитивное восприятие системы, было обнаружено, что количество запросов на обновление электронных рецептов значительно меньше, чем в случае с рукописными. Более четверти опрошенных аптек сообщили, что вовсе не посылали запросы на обновление рецепта. Сходным образом, треть врачей, использующих систему, не были подготовлены к получению запросов на обновление или получали их нерегулярно. Также врачи сообщили, что некоторые аптеки, пославшие электронный запрос на обновление рецепта, дублировали его по телефону или по факсу, даже если врач отослал ответ в электронном виде. В свою очередь сотрудники аптек отметили, что врачи часто подтверждали запросы, сделанные по телефону или факсу, или ошибочно отказывались делать это и выписывали новый рецепт. Среди прочих проблем выявлено, что три четверти врачей в исследовании испытывали проблемы с отправкой электронных рецептов и их обновлением. Многие из них не были уверены в том, какие аптеки принимают электронные рецепты, и даже если рецепт был принят, считали, что процесс ненадёжен. Фармацевты отметили, что им часто приходится вручную редактировать некоторые поля рецепта, поскольку врачам теперь требуется более тщательно выбирать название препарата и принимать во внимание форму выпуска и упаковки (в случае с рукописными рецептами эти вопросы решались фармацевтом непосредственно в аптеке). Вдобавок к этому, около половины аптек сообщили, что вынуждены были переписать рекомендации для пациента, чтобы он их понял. Как бы то ни было, нет никаких сомнений в том, что систе-

ма электронных рецептов будет совершенствоваться. Решение возникших проблем подстёгивается постоянно расширяющейся территорией, где внедрена данная система, и это обусловлено государственной политикой.

Источник: АНРК
(<http://www.ahrq.gov/news/press/pr2011/eprescribepr.htm>).

УПРАВЛЕНИЕ И РЕГУЛИРОВАНИЕ

» Недавно было досрочно **остановлено РКИ ALTITUDE**, а полученные в нём результаты в очередной раз заставляют задуматься о перспективах многострадального **алискирена**, что и сделало **ЕМА**. Алискирен относится к новой группе гипотензивных препаратов (прямых ингибиторов ренина), первым представителем которой он, собственно, и стал. В плацебо-контролируемом исследовании ALTITUDE алискирен назначался пациентам с СД типа 2, имеющим нарушение функции почек и/или сердечно-сосудистые заболевания и уже принимающим иАПФ или АРА. К сожалению, наблюдательный комитет исследования рекомендовал прекратить его досрочно, поскольку в сравнении с плацебо назначение алискирена не обеспечивало дополнительных преимуществ, но сопровождалось увеличением риска инсульта, осложнений со стороны почек, гиперкалиемии и гипотензии. В связи с этим ЕМА запросило у производителя препарата более детальные данные для анализа, за которым последует окончательное решение относительно последствий для указанного средства, связанных с результатами ALTITUDE. Промежуточным решением ЕМА стали рекомендации не назначать алискирен в комбинации с иАПФ и АРА пациентам с СД типа 2, а в случае уже

назначенного лечения прекратить приём алискирена и рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов.

Источник: EMA
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001417.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

» FDA подготовило постановление, **запрещающее** использование определённых видов **цефалоспоринов** у... крупного рогатого скота, свиней, кур и индюшек. Постановление призвано бороться с весьма серьёзной и актуальной проблемой антибиотикорезистентности. Цефалоспорины — один из основных классов антибиотиков, применяемых для лечения большого спектра инфекционных заболеваний, начиная с пневмонии и заканчивая флегмоной. Их повсеместное применение для первичной профилактики заболеваний у животных многократно увеличило экспозицию ими в окружающей среде, что сопровождается появлением штаммов микроорганизмов, резистентных к цефалоспорином. Следует отметить, что лечение инфекций, вызванных резистентными штаммами, представляется много более сложной задачей, поскольку антибиотики резерва, как правило, не так эффективны, имеют худший профиль безопасности и высокую стоимость. Таким образом, FDA вводит ограничения на использование цефалоспоринов у животных, когда для этого нет показаний. В частности, запрещено применять цефалоспорины, которые используются для лечения заболеваний людей и домашних животных, не разрешённые к применению в ветеринарии. Также запрещено применять препараты в режимах дозирования, отличающихся от официально разрешённых, и назначать их с целью профилактики

заболеваний. Данные меры призваны защитить не только людей, но и самих животных, что представляется вполне логичным.

Источник: FDA
(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm285704.htm>).

» Порядка двух лет назад очень широкое освещение в СМИ получила неприятная история с **французскими** грудными силиконовыми **имплантатами**, применявшимися в косметической хирургии. Оказалось, что производитель вместо медицинского силикона применял более дешёвый промышленный, который используется, например, в качестве наполнителя для матрасов. Считается, что имплантаты, заполненные таким силиконом, более подвержены разрывам и протечкам. После того, как данное обстоятельство стало известно, производство имплантатов было остановлено, а специалисты задумались о том, что же теперь делать. Пожалуй, сильнее всего проблемой озаботились в Великобритании, где такие имплантаты были установлены около 40 тыс. женщин, а подавляющее большинство операций выполнено в частных клиниках. Недавно экспертная группа Национальной службы здравоохранения Великобритании, занимавшаяся рассмотрением проблемы, опубликовала заключение. В нём говорится, что необходимости в рутинном удалении упомянутых имплантатов нет, поскольку пока слишком мало данных, позволяющих оценить все связанные с ними риски. Однако из-за чрезвычайной обеспокоенности женщин государство оплатит все расходы на удаление имплантатов и их замену, если пациентка пожелает это сделать. В заключении также сказано, что правительство ожидает, что и частные хирурги поступят подобным же образом, если к

ним будут обращаться пациентки с аналогичной проблемой.

Источник: NHS (<http://www.nhs.uk/news/2012/01january/pages/government-review-advises-on-french-pip-breast-implants.aspx>).

» FDA вынесло предупреждение восьми хирургическим центрам штата Калифорния. Причиной стало использование вводящей в заблуждение **рекламы** устройства под названием **Lap-Band**, одобренного FDA. Это специальный бандаж для желудка, применяемый при операциях для снижения веса у взрослых пациентов, страдающих **ожирением**. Центры, которым было вынесено предупреждение, на своих рекламных щитах не указывали требуемую информацию о рисках, необходимых предосторожностях, побочных эффектах и противопоказаниях к применению. Кроме того, в рекламных буклетах информация о рисках печаталась слишком мелким шрифтом, что затрудняло ее прочтение. FDA отмечает, что **Lap-Band** — узко-профильное специализированное устройство, подобная реклама порочит его, а потребителей вводит в заблуждение. В частности, устройство не одобрено для применения у пациентов младше 18 лет, и может быть использовано лишь в том случае, если пациент готов следовать рекомендациям, связанным с изменением образа жизни. Если центры не внесут коррективы в рекламу и стратегию продвижения в соответствии с претензиями FDA, последнее предпримет дальнейшие меры, среди которых — остановка деятельности и денежные штрафы. Ситуация актуальна и для России, где косметическая хирургия набирает обороты, в частности, борьба с ожирением хирургическими методами.

Источник: FDA
(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm283455.htm>).

» Новый календарный год начался с **громкого скандала** в научной среде. Университет штата Коннектикут завершил внутреннее расследование, длившееся 3 года. В результате учёный, работавший в институте, был признан виновным в 145 случаях **фальсификации** результатов исследований. Крайне важно отметить, что он занимался изучением протективного эффекта красного вина в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, речь идёт об исследовании вещества **резвератрол**, к которому сейчас приковано огромное внимание. Специальная университетская комиссия выявила фальсификацию изображений, представляющих результаты иммуноблоттинга с применением гель-электрофореза. На них обнаружены следы удаления фона, дублирования частей изображения, создания искусственных его элементов, а также соединения нескольких изображений в одно. В отношении некоторых было сделано заключение, что они вообще не похожи на результаты настоящих экспериментов. Фальсифицированные данные были опубликованы в нескольких десятках статей в ряде авторитетных журналов. Университет уже уведомил их о результатах своего расследования. Также были возвращены 890 тыс. долларов, выплаченных государством в качестве грантов на исследования, связанные с деятельностью опального учёного. Стоит отметить, что он занимал далеко не последнюю должность в институте, будучи директором сердечно-сосудистого исследовательского центра и профессором в отделении хирургии. После предъявленных обвинений учёный поспешил заявить, что они являются следствием расовой дискриминации в институте в отношении выходцев из Индии, к коим он относится. Также он сообщил о том, что

противостояние с университетом стоило ему внутримозгового кровоизлияния. Несмотря на такой, без преувеличения, удар по науке, другие учёные, занимающиеся исследованиями резвератрола, заявили, что процесс его изучения будет продолжен.

Источник: Heartwire (<http://www.theheart.org/article/1339923.do>).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

» Около полугода назад были опубликованы окончательные результаты клинического испытания фазы II одного очень интересного нового препарата. К сожалению, в России данный факт получил слабое освещение, но мы попытаемся исправить это упущение, поскольку средство того заслуживает и может стать одним из «блокбастеров». Речь идёт о препарате под названием **бардоксолон**. Он относится к группе антиоксидативных модуляторов воспаления, стимулирует транскрипцию фактора Nrf2, за которой следует продукция широкого спектра внутриклеточных антиоксидантов и активация различных противовоспалительных генов. Активация Nrf2 также ведёт к супрессии NF-κB, регулирующего большое количество провоспалительных ферментов. Подавление Nrf2 и активация NF-κB указываются в качестве механизмов, вовлечённых в патогенез многих хронических воспалительных заболеваний, таких как ХОБЛ, болезнь Альцгеймера, а также злокачественных новообразований. Ещё одним заболеванием, в патогенезе которого **воспаление** играет значительную роль, является **ХБП**. В РКИ BEAM 227 пациентов с длительным анамнезом СД типа 2 (18 лет в среднем) и выраженным нарушением функции почек (СКФ 20-45

мл/мин. на 1,73 м² площади поверхности тела) были разделены на 4 группы, получавшие бардоксолон в дозах 25, 75 и 150 мг или плацебо. Через 24 недели лечения во всех группах, получавших бардоксолон, в сравнении с плацебо было отмечено значительное увеличение СКФ: 8,2±1,5, 11,4±1,5 и 10,4±1,5 мл/мин на 1,73 м², соответственно. Данный результат сохранялся вплоть до 52-й недели лечения препаратом: разница с плацебо составляла: 5,8±1,8, 10,5±1,8 и 9,3±1,9 мл/мин на 1,73 м², соответственно. Примечательно, что на 56-й неделе (т.е. через 4 недели после отмены препарата) СКФ продолжала оставаться выше, чем до начала лечения. По мнению одного из авторов РКИ, это позволяет предположить, что бардоксолон действует не за счёт простого увеличения фильтрации и не вызывает повреждения почек. Переносимость препарата также была удовлетворительной: наиболее частым нежелательным явлением стал мышечный спазм, среди других – гипомегниемия, умеренное повышение уровня трансфераз и явления со стороны ЖКТ. Безусловно, продемонстрированные результаты впечатляют и позволяют считать бардоксолон очень перспективным препаратом для лечения ХБП. Однако перед началом его рутинного применения требуются дальнейшие клинических испытания, поскольку есть много вопросов, требующих ответов. В частности, не ясно, как препарат влияет на процесс воспаления в почках, поскольку в упомянутом РКИ не проводилось пункционной биопсии. Период наблюдения в исследовании **BEAM** был относительно небольшим, и в нём оценивались лишь суррогатные параметры. Несмотря на то, что СД является причиной подавляющего большинства случаев ХБП, необходимо оценить эффектив-

ность препарата у пациентов с ХБП, не связанной с диабетом. Следует отметить, что компания-производитель уже анонсировала начало крупномасштабного международного исследования BEACON, в котором примут участие около 1600 пациентов. В нём будет проводиться оценка клинических исходов – время до смерти от сердечно-сосудистого события или время до перевода на диализ. Длительность исследования составит не менее 2 лет, что необходимо для накопления количества случаев исходов, достаточного для статистического анализа.

Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/745260>).

» Не только в России, но и во многих других странах популярны различные **витамины и биологические добавки**. Так, в ходе третьего исследования NHANES было показано, что 40% мужчин и 50% женщин в США в возрасте старше 60 лет принимают как минимум один витамин или пищевую добавку. Популярность им обеспечивают заявления производителей о положительном влиянии на здоровье при отсутствии каких-либо отрицательных последствий. Подобные заявления, однако, не подкреплены доказательствами. Например, рабочая группа службы профилактики США (USPSTF), считает, что нет достаточных доказательств «за» или «против» применения витаминов А, С, Е или мультивитаминов с антиоксидантами и фолиевой кислотой. Профессиональные организации также скептически относятся к ним. В частности, Американская ассоциация сердца подчёркивает бóльшую важность здорового питания, нежели применения каких-либо пищевых добавок. В противоположность этому, доказательства об их **негативном**

влиянии на здоровье становится всё больше. В одном из последних исследований было обнаружено возможное увеличение риска смерти при использовании различных витаминов и минеральных добавок. Исследование началось в 1986 г. В нём приняли участие 38 772 женщины со средним возрастом 61,6 лет. В ходе исследования оценивалось употребление ими витаминов и минеральных добавок. Средняя длительность наблюдения в исследовании составила 19 лет, и всего за период наблюдения было зафиксировано 15 594 случая смерти. Статистический анализ собранных данных показал, что использование мультивитаминов, витамина В₆ и фолиевой кислоты сопровождалось увеличением риска смерти: ОЧ = 1,06 (95% ДИ 1,02-1,10), 1,10 (95% ДИ 1,01-1,21) и 1,15 (1,00-1,32), соответственно. Сходные результаты были получены и в отношении минеральных добавок: железо – ОЧ = 1,10 (95% ДИ 1,03-1,17); магний – ОЧ = 1,08 (95% ДИ 1,01-1,15); цинк – ОЧ = 1,08 (95% ДИ 1,01-1,15) и медь – ОЧ = 1,45 (95% ДИ 1,20-1,75). Обращают на себя внимание размеры эффектов в случае приёма железа и меди. Приём витамина А, бета-каротина и селена был ассоциирован с тенденцией к увеличению смертности, которая не являлась статистически значимой. Приём витаминов С, D и Е практически не влиял на риск смерти. Примечательно, что употребление кальция, наоборот, сопровождалось снижением риска смерти: ОЧ = 0,91 (95% ДИ 0,88-0,94). Результаты остались неизменными в ходе нескольких анализов чувствительности, в частности, после исключения из него женщин, имевших на момент начала исследования заболевания сердечно-сосудистой системы или СД. На основании полученных данных авторы исследования делают вывод о возможном увеличении риска смерти, ассоции-

рованном с приёмом некоторых витаминов и минеральных добавок. Несмотря на ограничения, связанные с обсервационным характером исследования, оно, несомненно, является серьёзным доказательством против бездумного приёма подобных веществ. Есть веские основания считать, что они могут нанести вред здоровью.

Источник: Arch Intern Med. 2011
Oct 10;171(18):1625-33.

» FDA досрочно **остановило клиническое испытание дорипенема** – антибиотика из группы карбапенемов, – в котором изучалась его эффективность для лечения ИВЛ-ассоциированной пневмонии. В исследовании проводилось сравнение 7-дневного курса лечения дорипенемом и 10-дневного курса лечения генерическим имипенемом/циластатинном. Промежуточные результаты показали значительно больший риск смерти в течение 28 дней в первой группе: 21,5% против 14,8%, соответственно. Кроме того, лечение дорипенемом сопровождалось на 11,2% меньшей вероятностью выздоровления. Несмотря на это в FDA отмечают, что дорипенем по-прежнему считается эффективным и безопасным препаратом при использовании его по зарегистрированным показаниям. По данному поводу представитель медицинской школы университета Джона Хопкинса заявил, что имеет смысл уделить больше внимания разработке новых лекарственных средств, активных против резистентой грамотрицательной флоры, чем испытывать уже имеющиеся. Ведь в действительности дорипенем не имеет каких-либо особых преимуществ по сравнению с другими карбапенемами – имипенемом и меропенемом.

Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/756530>).

Плацебо и доказательная медицина

П.М. Хайлов

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, Москва, Россия

В статье рассматриваются различные аспекты плацебо и плацебо-эффекта. Показано, что рост научных публикаций, содержащих термин «плацебо», растет экспоненциально. Это в первую очередь связано с использованием плацебо в качестве инструмента маскировки в рандомизированных контролируемых исследованиях лекарственных препаратов. В статье изложены исторические аспекты применения плацебо в лечебной практике, его роль в формировании дизайна клинических испытаний, важность плацебо как инструмента доказательной медицины. Приведены современные взгляды на механизмы возникновения плацебо-эффекта. Рассмотрены также этические вопросы применения плацебо в эксперименте и в лечебной практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плацебо, плацебо-эффект, рандомизированное контролируемое исследование, двойной слепой метод.

«Иногда, знаете ли, словесное описание операции в присутствии пациента исцеляет не хуже, чем сама операция. Это, конечно, эффект плацебо, но смеяться тут не над чем».

Роберт Шекли «Координаты чудес»

С понятием «плацебо» и его эффектом мы сталкиваемся с момента нашего появления на свет. Осознание этого впервые, наверное, происходит в детском возрасте. Помните, вы весело играли на лужайке, на асфальте, на гальке пляжа?... Вдруг вы упали и больно ударились коленом (локтем, лбом). Вы заплакали и на ваш плач, конечно же, прибежала мама (реже папа). Она (или он) обняла вас, стала говорить утешительные слова, дуть на ушибленное место ... и, о чудо! боль прошла. Но ведь мама не давала вам никакого лекарства – она сама была лекарством. Взрослея, вы умнели, и вам становилось понятно, что болезни необходимо лечить с помощью лекарственных препаратов или медицинских технологий, обращаясь к специалистам – врачам. Но, даже поумнев и повзрослев, вы нередко прибегали к немедикаментозным способам, чтобы как-то уменьшить боль, например, когда попадали молотком по пальцу вместо гвоздя или обжигали руку горячим утюгом.

Так что же такое плацебо и плацебо-эффект? Существуют ли они? Если существуют, то каков механизм их действия? Когда и как можно использовать плацебо в клинических экспериментах? Какова роль плацебо в дизайне клинического эксперимента? Этично ли его применение? Наконец, можно ли использовать эффект плацебо в качестве лечения?

Эти вопросы издавна широко дискутируются в медицинском сообществе, и мы постараемся осветить их в нашей статье.

ИСТОРИЯ ПЛАЦЕБО

Принято считать, что плацебо и плацебо-эффект были известны и применялись с незапамятных времен. Шаманы, знахари, целители разных народностей прибегали при лечении больных к плацебо (и не без успеха). Позже, с развитием знаний об анатомии и физиологии человека, больным стали давать сладкие или хлебные пилюли, которые также могли оказывать лечебное действие. Врачи, конечно, обращали внимание на это, но не могли полностью осознать и объяснить, почему так происходит. Так, проводя медицинские эксперименты с магнетизмом, Антон Месмер заметил, что очень часто облегчение и выздоровление пациентов наступают и без прикосновений магнитов, которые он использовал для лечения (однажды Месмер просто забыл их дома).

Плацебо (placebo) – от латинского placebo, «буду угождать». Этим словом начинается 9-я строфа 116-го псалма латинского псалтыря: «*Placebo domino in regione vivorum...*». Псалом распевали на похоронах наемные певчие в средние века в католической Европе. Некоторые считали, что оплата за их пение была слишком высокой, и мотивы певчих, соответственно, корыстными. В результате словом *placebo* стали называть нечто неискреннее, ненастоящее, но утешительное. Примечательно, что сам перевод исходного текста псалма с древнееврейского на латинский неверен: *ethhallech*, что означает «Я буду ходить ...[с Господом на земле живых]», было переведено как *euarestaso* («Я буду угождать ...») на греческий и потом на латинский. В современном русскоязычном переводе встречаются оба варианта: «Буду ходить пред лицом Господним на земле живых» и «Угождать буду Господу на земле живых» (псалом 114, строфа 8) [1].

В XIV веке слово «плацебо» использовал Дж. Чосер как имя для одного из героев «Рассказа купца» – молодого подхалима:

Горячий спор меж двух возникнул вскоре
И лишь к концу собрания затих.
Плацебо звали одного из них,
Другого же из них Юстином звали [2].

Американский президент Томас Джексон рассказывал, как один из самых успешных известных ему врачей признался, что в своей практике он применял больше хлебных шариков, каплей из подкрашенной воды и порошка из ясеня, чем других средств вместе взятых. В XIX веке российский терапевт М.Я. Мудров назначал больным «специальные» порошки – «золотой», «серебряный», «простой». Названиям соответствовал цвет бумаги, в которую было завернуто средство. Порошки помогали при многих заболеваниях и даже излечивали их. И только после смерти врача выяснилось, что в состав этих порошков входил хорошо перемолотый мел [3].

Так продолжалось до начала XX столетия, когда появились попытки научного осмысления эффекта плацебо. До 50-х гг. прошлого века большинство методов лечения признавались эффективными на основании патофизиологических обоснований авторитетных экспертов, а не на базе документированных наблюдений и сравнительных исследований. Большая часть клинических знаний опиралась, за редким исключением, на несравнимые исследования.

В 30-х гг. было опубликовано несколько важных статей, связанных с введением плацебо в клинические исследования. В работах Эванса и Голда рассматривались препараты, применяемые при лечении стенокардии (грудной жабы). Это были перекрестные испытания, в которых плацебо назначалось больным, входящим в группу «без лечения». В таких исследованиях назначение различных препаратов чередовалось с плацебо. Авторы пытались объяснить, почему инертное вещество может работать: благодаря доверию к лечению; удовлетворению, вызванному назначением новой процедуры лечения; смене источника медицинских рекомендаций [4, 5].

Впервые слово «плацебо» в качестве сравнительного контроля в настоящем клиническом испытании было использовано в 1938 г. [6]. В предыдущие годы неконтролируемые исследования вакцин для профилактики простудных заболеваний уже показали обнадеживающие результаты. Теперь эффективность вакцин против простуды изучили в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях: в контрольных группах студенты в отличие от экспериментальных групп получали вместо вакцины плацебо. Результаты исследования были

отрицательными, хотя эффективность вакцины оказалась сравнима с данными, полученными ранее в неконтролируемых испытаниях. Но в группе получавших плацебо также наблюдалось значительное улучшение исходов, что и сделало результаты исследования негативными. В заключении авторы констатировали: «одним из наиболее существенных аспектов данного исследования является факт значительного снижения простудных заболеваний у членов контрольной группы, наблюдаемый в течение экспериментального периода. Фактически эти результаты были настолько же хороши, как описанные ранее в неконтролируемых исследованиях, которые рекомендуют применение вакцин против простуды». Плацебо-эффект родился! Однако его осознание наступило чуть позже [7].

До 50-х годов прошлого века на плацебо смотрели как на субстанцию, которая «не может навредить и может быть комфортной для больного». Ее рассматривали как «невинный обман». Со времени использования плацебо в исследованиях врачи начали отмечать терапевтический эффект назначения инертных препаратов пациентам контрольной группы. Одним из первых, кто обратил внимание на этот феномен, был Генри Бичер. В своей широко известной статье «Сильнодействующее плацебо» («The Powerful Placebo») он рассмотрел результаты 15 плацебо-контролируемых исследований и сделал заключение, что в среднем плацебо-эффект наблюдался в 35,2% случаев [8]. Эта статья оказала огромное влияние на концепцию плацебо и может быть ответственна за часто воспроизводимое ложное положение о том, что фиксированная часть больных (а именно треть) отвечает на плацебо. Однако парадокс вот в чем. Как выяснилось позже, в исследованиях, включенных в этот анализ, дизайн был таким, что авторы не смогли бы различить изменения, вызванные естественным течением болезни, и плацебо. Примечательно, что в двух исследованиях, которые включали также контроль «без лечения», не было обнаружено различий между группами плацебо и «без лечения». Бичер сделал ошибочные выводы, считая, что эффекты, наблюдавшиеся в плацебо-группе, связаны исключительно с плацебо. Позднее было отмечено как минимум 19 причин, ответственных за изменения в плацебо-группах исследований, включенных в обзор Бичера, например, естественное течение болезни, спонтанное улучшение, регрессия к среднему и т.д.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ «ПЛАЦЕБО» И «ПЛАЦЕБО-ЭФФЕКТА»

Перед тем как перейти к проблеме использования плацебо в клинических исследованиях, необходимо дать определение понятиям «плацебо» и «плацебо-

эффект». К сожалению, ранее эти термины зачастую имели один и тот же смысл, что приводило к некоторой путанице среди исследователей.

В настоящее время научное сообщество дает несколько определений плацебо. Например, плацебо – это любая терапевтическая процедура, действующая на больного, симптом или синдром болезни, но объективно не имеющая специфической активности для подвергшихся лечению. Броди, говоря о плацебо, имеет в виду «воздействие, созданное с целью симуляции медицинского лечения, которое во время применения не является специфической терапией для условия, для которого оно предназначено». Хорнунг прагматически определяет плацебо как «пустой препарат или вмешательство, имитирующие эффективный препарат или вмешательство» [9].

Вокруг термина «плацебо-эффект» в научном сообществе также развернулись серьезные дебаты. Шапиро определял его как «психологическое или психофизиологическое действие, продуцируемое (производимое) плацебо». Броди предложил более широкую трактовку. Он считал, что плацебо-эффект это «изменение в заболевании, связанное с символическим импортом лечения в большей степени, чем со специфическими фармакологическими или физиологическими свойствами». Гетцше определяет плацебо-эффект как «разницу в исходах между плацебо-группой и контрольной группой в эксперименте, лишенном систематических ошибок» [9].

Таким образом, несмотря на то, что в последние годы в медицинской науке накопилось весомое количество разнообразных данных, однозначно четкого понимания терминов «плацебо» и «плацебо-эффект» пока нет.

МЕХАНИЗМЫ ПЛАЦЕБО-ЭФФЕКТА

Каким же образом «пустышка», нечто, не содержащее никакого активного компонента, может оказывать положительное или отрицательное действие на заболевание? Что нам известно о механизме действия плацебо?

Со времени первой публикации о плацебо-эффекте проведено немало экспериментов по его изучению. Установлено, что на эффект плацебо могут влиять различные факторы, такие как вкус, цвет и размер таблеток, выступающих в роли плацебо, интонация, с которой врач дает рекомендации, сам внешний вид врача (если врач будет выглядеть солидно, «экспертно», то его слова будут восприняты больными лучше), стоимость рекомендуемого лечения и другие факторы. В одном из последних исследований плацебо-эффекта испытуемым, например, давали «пустышку» под видом современного новейшего обезболивающего. Причем одной группе пациентов говорили, что препарат стоит 10 центов, а другим – 2,5 доллара. В результате эксперимента было показано, что в группе испытуемых, которые принимали «дорогой» препарат, болевые ощущения оказались статистически значимо меньше [10]. То есть более дорогое средство действовало эффективнее.

Несмотря на то, что научных доказательств недостаточно, можно предположить, что плацебо-эффект существует во всех областях медицины. Поэтому, вряд ли какая-то одна теория в состоянии объяснить все имеющиеся плацебо-эффекты. В настоящее время есть несколько теорий, которые используются в качестве возможных объяснений плацебо-эффекта [11]. Среди них теория классического условного рефлекса, теория ожидания ответа, психонейроиммунологическая теория.

Таблица 1. Современные представления о механизмах плацебо-эффекта при различных заболеваниях (медицинских состояниях), а также при воздействии на различные системы организма [12]

Болезнь, синдром, симптом	Механизм действия плацебо
Боль	Активация эндогенных опиоидов и дофамина (плацебо); активация холецистокинина и деактивация дофамина (ноцебо)
Болезнь Паркинсона	Активация дофамина в полосатом теле и изменения в активности нейронов базальных ганглиев и таламуса
Депрессия	Изменения электрической и метаболической активности в различных отделах мозга (например, вентральное полосатое тело)
Тревога	Изменения в активности коры головного мозга; генетические вариации транспортеров серотонина и триптофангидроксилазы
Наркомания	Изменения метаболической активности в различных отделах мозга
Автономные ответы на глубокую стимуляцию мозга	Изменение возбудимости нейронов в лимбической области
Сердечно-сосудистая система	Снижение бета-адренергической активности сердца
Дыхательная система	Влияние на опиоидные рецепторы дыхательного центра
Иммунная система	Влияние на некоторые иммунные медиаторы (например, интерлейкин 2, интерферон-гамма, лимфоциты)
Эндокринная система	Влияние на некоторые гормоны (например, гормон роста, кортизол)
Физическая активность	Активация эндогенных опиоидов и увеличение мышечной работы
Болезнь Альцгеймера	Префронтальный исполнительный контроль и функциональная связность префронтальной области

Теория классического условного рефлекса рассматривает плацебо-ответ как условно-рефлекторный ответ по Павловскому типу. Инертная субстанция, процедура, человек или условия лечения – все они могут действовать как условный раздражитель для облегчения симптомов, если они повторно ассоциированы с мощным безусловным раздражителем. Эта теория фокусируется на том, что плацебо-эффект растет потому, что он стимулозависим.

Теория ожидания ответа заключается в ожидании собственных автоматических реакций на различные ситуации. Продолжительность ответа (глубина ответа) различается по длительности раздражителя. Ни одна теория, однако, не предлагает физиологического механизма, который объяснял бы проявление эффекта плацебо. Существуют некоторые экспериментальные доказательства того, что плацебо-ответ в экспериментах с болью связан с условными рефлексами, в то же время другая работа показывает, что модель ожидания ответа является более приемлемой. Кроме того, есть доказательства, что эндогенные опиоиды причастны к плацебо-анальгезии, хотя остается неизвестным механизм их действия. При других моделях заболеваний предлагается также психонейроиммунологический ответ. Данные о возможных механизмах плацебо-эффекта приведены в табл. 1 [12].

Таким образом, в последнее время, благодаря стараниям нескольких научных групп наблюдается значительный прогресс в понимании механизмов плацебо-эффекта. Для полного изучения этого вопроса необходимо проведение дальнейших экспериментальных исследований.

ПЛАЦЕБО–КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования стали золотым стандартом доказательной медицины. Их популярность растет лавинообразно, что можно наблюдать по количеству ссылок на статьи, содержащие словосочетание «плацебо-контролируемое исследование» в Medline. В настоящее время таких ссылок уже более 100 тыс. На рис. 1 отображена динамика роста ссылок, содержащих слово «плацебо» в базе данных Medline (по декадам, начиная с 1940 г.).

Применение плацебо в качестве сравнения при изучении эффективности и безопасности лекарственных препаратов неразрывно связано с историей разработки и внедрения различных дизайнов клинических исследований.

Исторически медицинское сообщество с трудом отказывалось от индивидуализации лечения и переходило на предлагаемые новые перспективные методы, подтвержденные результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

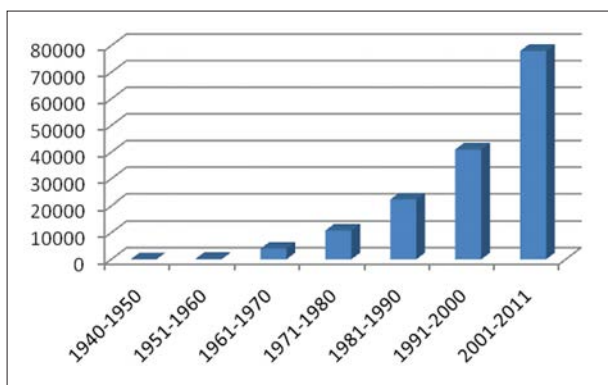


Рис. 1. Количество научных статей, в которых упоминается термин «плацебо», в базе данных Medline.

Остин Бредфорд Хилл, разработчик первого дизайна РКИ, много лет спустя признался, что в то время он «сознательно опускал слова «рандомизация» и «случайная выборка», потому что боялся испугать сотрудничающих со мной коллег» [9]. Врачи отказывались лечить пациентов из-за того, что «устранялась ответственность врача, присущая индивидуальному лечению» [9]. Примечательно, что в том же номере журнала, где была опубликована статья Бичера о сильнодействующем плацебо, другая группа исследователей писала о серьезных сомнениях в том, что техника двойного ослепления может быть валидным методом отличия эффективности анальгетиков [13]. Однако прогрессивные исследователи понимали: неточность стандартных методов оценки эффективности и безопасности, существовавших в то время, несет опасность для здоровья нации (широкая общественность обратила внимание на этот факт только после случившейся трагедии с талидомидом). Для этих исследователей понятие «мощного плацебо-эффекта» стало главным аргументом, который помог убедить медицинское сообщество в необходимости принятия РКИ в качестве доказательной базы эффективности и безопасности новых медицинских технологий. Собственно говоря, вся суть статьи Бичера «Мощное плацебо» состояла в том, чтобы убедительно продемонстрировать, что «клиническое впечатление» вряд ли является надежным источником информации без существенных гарантий доказательной медицины: двойного слепого метода, использования плацебо, а также рандомизации и математической проверки любых предполагаемых различий. В то время изучение собственно плацебо-эффекта было менее важно, чем вовлечение его в качестве инструмента адекватной научной оценки, которая могла бы быть проведена с помощью двойных слепых РКИ.

Количество рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (в том числе с двойным ослеплением) растет в геометрической прогрессии (рис. 2).

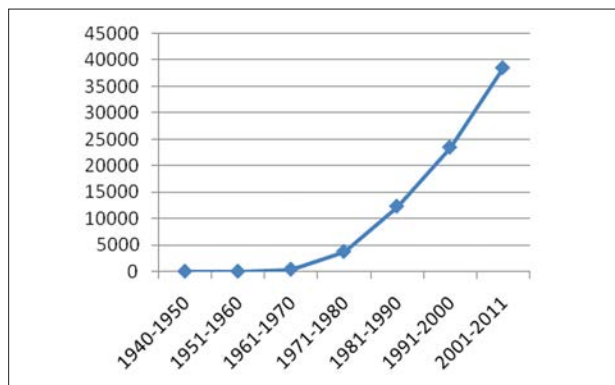


Рис.2. Количество публикаций, содержащих термин «двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование», в базе данных Medline.

Медицинские реформаторы создали симбиоз РКИ и плацебо-эффекта. Новый золотой стандарт (двойное слепое РКИ) был разработан для объединения (соединения) новых технических процедур. До эпохи РКИ медицинское лечение становилось узаконенным из-за лучших результатов. С распространением РКИ медицинское вмешательство считалось научно доказанным и приемлемым только в том случае, если оно превосходило плацебо. Теперь недостаточно, чтобы лечение просто «работало», оно должно было быть лучше, чем плацебо. Впервые в истории медицины метод стал важнее, чем результат. Как говорил лауреат Нобелевской премии, академик Л. Ландау, «метод важнее открытия».

Предпосылки, встроенные в новую концепцию плацебо, помогли внедрить новые методы частотной статистики. Критическим предположением здесь было то, что эффект плацебо присутствовал в той же степени и в том же направлении, как в группе лечения, так и в группе без лечения. Можно было просто вычесть количество эффекта плацебо, чтобы определить наличие (или отсутствие) специфического действия препарата. В то же время плацебо само по себе представлялось исключительно в качестве маркера сравнения.

Попытки изучить собственную эффективность плацебо (плацебо-эффект) были случайными и немногочисленными. Исследования, в которых авторы стремились математически рассчитать величину плацебо-эффекта, можно пересчитать по пальцам одной руки. Однако было сделано не так уж мало для того, чтобы понять, как же действует плацебо. Сейчас, спустя 50 с лишним лет, прошедших с момента появления нашего знания о плацебо-эффекте и начала эры РКИ, мы признаем, что под этикеткой плацебо-эффекта скрываются такие факторы, как естественное течение болезни; рутинный медицинский и сестринский уход; режимы отдыха, диеты, физических упражнений и релаксации; ослабление тревоги по отношению к диагностике и лечению; взаимодействие врач-пациент; класси-

ческий условный рефлекс и обучаемость поведения; ожидание облегчения и воображение; а также воля и вера как больного, так и врача. Плацебо-эффект также может изменяться (модифицироваться) в зависимости от условий самого РКИ: от метода подбора больных; от того, каким образом (в какой манере) было дано информированное согласие на исследование; от процедуры ослепления; от выбора формы лечения (применяется таблетированная или инъекционная форма; цвет или размер таблеток); каким образом осуществляется словесное общение; влияния окружающей среды. Эти неспецифические факторы плацебо-эффекта исследованы недостаточно и требуют систематического изучения в контролируемых условиях.

Роль плацебо в качестве инструмента сравнения и ослепления в доказательной медицине огромна и неоспорима. Однако вопросу собственно оценки плацебо-эффекта уделяется недостаточно внимания. По всей видимости, это связано с тем, что для того чтобы понять, действительно ли существует плацебо-эффект, необходимо проведение клинических исследований, где группа испытуемых, которым назначено плацебо, сравнивалась бы с группой без всякого лечения. Такой дизайн исследования поможет отличить восприятие плацебо-эффекта от естественного течения заболевания. Очевидно, что с этической точки зрения проведение подобных исследований затруднительно. Недавно был опубликован систематический обзор Кокрановского сотрудничества. В нем как раз сравнивалось применение плацебо и группы без лечения при различных клинических состояниях [14]. В обзор было включено 234 исследования, в которых рассматривались 60 различных клинических состояний. Отмечается, что низкий риск систематических ошибок наблюдался только в 16 исследованиях. Результаты обзора показали, что применение плацебо по сравнению с отсутствием лечения в целом не оказывало клинически значимого эффекта. Авторы обзора уточняют, что при определенных состояниях плацебо может влиять на исходы (результаты), сообщаемые пациентами, особенно в случае изучения боли и тошноты, хотя и довольно затруднительно отделить этот эффект от систематических ошибок. Так, действие на боль варьировалось даже среди исследований с низкой систематической ошибкой от ничтожного до клинически важного. Вариации в действии плацебо авторы обзора частично объясняют различиями в том, каким образом проводились исследования и как информировались больные. Таким образом, вопрос, существует ли эффект плацебо, остается нерешенным, не уточнены пока и механизмы его действия.

Если изначально методология РКИ нуждалась в упрощенном «гипнотическом» плацебо, то в настоящее время «мощное плацебо» должно быть изучено со всех сторон его бесчисленных граней. В против-

ном случае медицина будет всегда иметь ограниченное и неверное восприятие о механизме исцеления заболеваний.

ЭТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕБО

С тех пор как плацебо стало инструментом клинических исследований, не утихают споры о том, этично ли его применение. В последнее время внимание было привлечено к неоправданно широкому использованию плацебо в клинических исследованиях. Это связано с тем, что сейчас для регистрации новой медицинской технологии регуляторные органы разных стран требуют доказательство ее эффективности и безопасности в «адекватных и хорошо контролируемых исследованиях». Однако многие исследователи воспринимают это правило как обязательное сравнение с плацебо-группой. Но такая интерпретация противоречит этическим требованиям о том, что пациенты не могут быть лишены установленной терапии.

Принципы (каноны) этики клинических исследований впервые были сформулированы в Нюрнбергском кодексе 1947 г. В дальнейшем они нашли свое развитие в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, принятой в 1967 г. В последней редакции декларации о плацебо говорится следующее: «Польза, риски, неудобства и эффективность нового вмешательства должны испытываться в сравнении с лучшими используемыми на текущий момент доказанными вмешательствами, за исключением следующих случаев: использование плацебо или отсутствие лечения приемлемо в исследованиях, когда не существует никакого доказанного метода вмешательства; или когда существуют непреодолимые научно обоснованные методологические причины необходимости использования плацебо для определения эффективности либо безопасности вмешательства, и пациенты, которые получают плацебо или не получают лечения, не будут подвержены риску нанесения серьезного либо необратимого ущерба здоровью. Нужно принимать крайние меры осторожности, чтобы не злоупотреблять таким вариантом» [15]. Таким образом, данное положение запрещает использование плацебо в качестве контроля в том случае, когда существует доказанный метод лечения. В декларации также ясно говорится, что исследования, нарушающие этот запрет, не должны приниматься для публикаций.

Тем не менее, исследования, в которых нарушается указанное положение декларации, все еще проводятся и об этом даже знают регуляторные агентства. Известны случаи, когда некоторые из таких исследований публиковались в экспертных журналах, несмотря на запрет декларации.

В качестве примера неэтичного исследования с использованием плацебо можно привести испытания препарата ивермектина в лечении онхоцеркоза, или

речной слепоты. Авторы эксперимента подтвердили, что некоторые из участников получали плацебо, хотя согласно самим же исследователям лекарственный препарат диэтилкарбамазин уже считался «стандартным лечением... в течение 3 десятилетий». Участниками исследования были неграмотные либерийские рыбаки, некоторые из которых подтверждали свое «информированное участие» отпечатком пальца [16].

В 1992 г. сообщение о рандомизированном клиническом исследовании лечения тяжелой депрессии начиналось с утверждения о том, что «эффективные антидепрессанты доступны уже более 30 лет». Тем не менее, авторы решили, что половина участников должна принимать плацебо, а другая половина – пароксетин. Но почему было принято такое решение, непонятно. Вообще плацебо-контроль очень часто используется в исследованиях антидепрессантов, несмотря на доступность лечения препаратами, успешное применение которых уже подтверждено. Такое «нелигитимное» использование плацебо было отмечено и в испытаниях эффективности антигипертензивных лекарственных средств, ингибиторов АПФ, препаратов для лечения ревматоидного артрита [16].

ПЛАЦЕБО КАК ЛЕЧЕБНЫЙ ПРЕПАРАТ

Можно ли использовать плацебо в клинической практике в качестве лечебного средства? Собственно говоря, с одной стороны – это «пустышка», а с другой – существование плацебо-эффекта неоспоримо, особенно его психосоциальной составляющей. Существуют ли ситуации, когда применение плацебо оправдано? В недавнем исследовании американских авторов был проведен опрос терапевтов и ревматологов об использовании ими плацебо в клинической практике. Результаты опроса ошеломили его авторов. Оказалось, что 60% опрошенных врачей выписывают своим пациентам плацебо. Причем в этом качестве выступали не только и не столько инертные («пустые») таблетки, сколько те препараты, которые «помогали» больным ранее [17].

Мнения специалистов-медиков по вопросу использования плацебо в клинической практике противоположны. Сторонникам применения плацебо в лечебных целях, с точки зрения доказательной медицины, необходимо провести большое количество хорошо организованных исследований, доказывающих такую возможность. Может ли врач обманывать больного, назначая ему в качестве лечения плацебо? Этично ли врачу делать вид, что пациент принимает активный препарат, тогда как на самом деле это плацебо? Эти вопросы остаются актуальными как в отношении проведения плацебо-контролируемых исследований, так и в отношении лечебного применения плацебо. Они широко дискутируются в медицинском сообществе, но, как это часто бывает, однозначного ответа на них пока нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современную концепцию доказательной медицины невозможно представить без таких понятий, как «рандомизация», «ослепление», «плацебо-контроль». Все эти инструменты необходимы для того, чтобы минимизировать систематические ошибки, которые неизбежно возникают при проведении эксперимента. В настоящее время плацебо – неотъемлемый инструмент доказательной медицины, благодаря его использованию в двойных слепых РКИ, являющихся золотым стандартом клинической эпидемиологии. Дальнейшее изучение плацебо-эффекта, как на молекулярном уровне, так и на уровне психосоциальных взаимодействий врача и больного, нуждается в проведении хорошо организованных исследований. Понимание механизмов плацебо-эффекта, его составляющей части в лечении в целом поможет правильно представить всю полноту картины лечебного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evans D. Placebo: The Belief Effect. 2003. London: Harper Collins Publishers.
2. Чосер Дж. Кентерберрийские рассказы. Изд-во Эксмо, 2008.
3. Лапин И. П. Плацебо и терапия. Серия «Мир медицины». – СПб.: Издательство «Лань», 2000. — 224 с.
4. Evans W., Hoyle C. The comparative value of drugs used in the continuous treatment of angina pectoris. *Quart J Med.* 1933; 26: 311-338.
5. Gold H., Kwit N.T., Otto H. The xanthines (theobromine and aminophylline) in the treatment of cardiac pain. *JAMA.* 1937; 108: 2173-2179.
6. Diehl H.S., Baker A.B., Cowan D.W. Cold vaccines. An evaluation based on a controlled study. *JAMA.* 1938; 111: 1168-1173.
7. de Craen A.J.M., Kaptchuk T.J., Tijssen G.P., Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J R Soc Med.* 1999; 92: 511-515.
8. Beecher H.K. The powerful placebo. *J Am Med Assoc.* 1955; 159(17): 1602–1606.
9. Kaptchuk T.J. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet.* 1998; 351: 1722–1725.
10. Waber R.L., Shiv B., Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA.* 2008; 299(9): 1016-1017.
11. Koshi E.B., Short C.A. Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. *Pain Pract.* 2007; 7(1): 4–20.
12. Finniss D.G., Kaptchuk T.J., Miller F., Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010; 375: 686–695.
13. Batterman R.C., Grossman A.J. *J Am Med Assoc.* 1955; 159(17): 1619–1622.
14. Hróbjartsson A., Gøtzsche P.C. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003974. DOI: 10.1002/14651858.CD003974.pub3.
15. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. 1964 год (с изменениями и дополнениями на 2008 год).
16. Rothman K.J., Michels K.B. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med.* 1994; 331: 394-398.
17. Tilburt J.C., Emanuel E.J., Kaptchuk T.J., et al. Prescribing “placebo treatments”: results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ.* 2008; 337: a1938.

Сведения об авторе:

Хайлов Павел Михайлович

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

Адрес для переписки:

Москва, 119435; ул. Россолимо, д. 14.

Телефон: +7 (499) 245-3807

E-mail: biomedic@bk.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE.

Evidence-Based Medicine

Placebo and Evidence-Based Medicine

P.M. Khailov

Different aspects of placebo use and placebo effect are highlighted. The number of scientific publications containing the term “placebo” is growing exponentially. In the first instance it is related to the use of placebo for achieving blinding in randomized clinical trials of medicines. The article describes historical aspects of the use of placebo intervention in clinical practice, the role of placebo in the development of clinical trial design, its importance in implementing evidence-based medicine principles. The modern concept of the mechanism of placebo effect is highlighted. The ethical issues related to the use of placebo in experimental studies and clinical practice are also discussed.

KEYWORDS: placebo, placebo effect, randomized clinical trial, double blind method

Клинико-экономический анализ применения пазопаниба при распространенном раке почки

М.В. Сура, 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, Москва, Россия

Проведено клинико-экономическое исследование пазопаниба по сравнению с сунитинибом, сорафенибом и комбинацией бевацизумаб + интерферон α -2а у больных с распространенным раком почки. В ходе исследования использованы методика непрямого сравнения, анализ минимизации затрат, расчет издержек, а также упущенных возможностей с определением количества больных, которых можно было бы пролечить дополнительно в случае применения пазопаниба как более дешевой альтернативы. В ходе непрямого сравнения не выявлено статистически значимых различий между рассматриваемыми таргетными препаратами по показателям эффективности (вероятность выживаемости без прогрессирования заболевания). Клинико-экономические расчеты, основанные на стоимости лечения каждых 100 больных указывают на экономические преимущества пазопаниба, а именно: назначение его в качестве первой линии терапии позволяет по сравнению с сунитинибом пролечить дополнительно от 46 до 130 больных, а по сравнению с комбинацией бевацизумаб + интерферон α -2а — от 96 до 248; применение пазопаниба в качестве второй линии терапии по сравнению с сорафенибом позволяет пролечить дополнительно от 25 до 90 пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пазопаниб, таргетные препараты, распространенный рак почки (РП), клинико-экономический анализ, метод минимизации затрат.

Злокачественные новообразования почки занимают 10-е место по уровню заболеваемости в структуре всей онкологической патологии, при этом во многих странах мира наблюдается рост заболеваемости и смертности от данной патологии [1]. В России за 10 лет (с 1999 по 2009 гг.) прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями почки опередил все другие локализации и составил 33,07% (по стандартизованным показателям). Опухоли почки чаще выявляются у мужчин: так, в 2009 г. у них было зарегистрировано 15,48 случая на 100 тыс. населения, в то время как у женщин данный показатель составил 10,71 случая [1].

В 2009 г. в России злокачественные опухоли почки стали причиной смерти 8586 человек (2,95 % умерших от злокачественных новообразований). Прирост «грубого» показателя смертности для обоих полов в 2009 г. в сравнении с 1999 г. был также статистически значимым и составил 25,87% [1].

Основная доля среди всех злокачественных опухолей почки принадлежит раку почки (РП). В последнее время, наряду с хирургическим лечением и иммунотерапией распространенного РП, стала использоваться так называемая таргетная терапия (от *англ.* «target» – мишень), основной принцип которой заключается в направленном действии лекарственного препарата на опухолевые клетки. К таргетным препаратам, имеющим зарегистрированные показания к применению при распространенном РП, отно-

сятся сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, бевацизумаб (в комбинации с интерфероном α -2а), эверолимус и темсиrolимус. Эти препараты пока не сравнивались непосредственно друг с другом, что оставляет открытым вопрос о наличии преимуществ одних из них перед другими.

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ: провести клинико-экономический анализ применения пазопаниба по сравнению с другими препаратами для таргетной терапии РП.

В ходе исследования решались следующие задачи:

1. Поиск и анализ сведений об эффективности и безопасности пазопаниба в сравнении с другими таргетными препаратами для лечения распространенного РП (сунитинибом, сорафенибом, бевацизумабом в комбинации с интерфероном α -2а, эверолимусом и темсиrolимусом).
2. Непрямое сравнение пазопаниба с другими таргетными препаратами для лечения распространенного РП.
3. Расчет ожидаемых затрат на лечение распространенного РП пазопанибом и другими таргетными препаратами.
4. Расчет клинико-экономических показателей применения пазопаниба в сравнении с другими таргетными препаратами у пациентов с распространенным РП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее клинико-экономическое исследование включало 3 этапа:

1-й этап. На данном этапе исследования предполагалось проанализировать имеющиеся данные по эффективности и безопасности пазопаниба в сравнении со всеми другими таргетными препаратами, применяющимися для лечения РП: сунитинибом, сорафенибом, бевацизумабом (в комбинации с интерфероном α -2а), темсиролимусом и эверолимусом.

В связи с тем, что прямых сравнительных клинических испытаний таргетных препаратов для лечения распространенного РП не проводилось, была использована методика непрямого сравнения (сопоставление эффекта препаратов, полученного в разных исследованиях, но относительно общего для них контроля) [2, 3].

Был проведен поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) перечисленных препаратов в базе данных Медлайн посредством запросов, сформулированных при помощи ключевых слов: pazopanib, sunitinib, bevacizumab, temsirolimus, sorafenib, everolimus, interferon, renal cell cancer, kidney cancer, control clinical trial, randomized controlled trial. В качестве источников данных о клинической эффективности препаратов были отобраны следующие публикации РКИ: пазопаниб – С.N. Sternberg с соавт. (2010), сунитиниб – R.J. Motzer с соавт. (2009), бевацизумаб – B. Escudier с соавт. (2007), сорафениб – B. Escudier с соавт. (2007), эверолимус – R.J. Motzer с соавт. (2010), темсиролимус – G. Hudes с соавт. (2007) [5-10]. Критериями отбора исследований являлись: наличие у исследования дизайна РКИ; участие в исследовании пациентов только с метастазирующим раком почки; изучение клинической эффективности препаратов, заявленное в качестве цели.

В отобранных для непрямого сравнения РКИ в качестве контроля применялось либо плацебо (пазопаниб, сорафениб, эверолимус), либо интерферон α -2а (ИФ- α 2а) (сунитиниб, бевацизумаб, сорафениб, темсиролимус). Соответственно, не прямое сравнение пазопаниба с другими препаратами для лечения распространенного РП проводилось на основании данных исследований, в которых контрольная группа больных получала плацебо либо ИФ- α . Для непрямого сравнения пазопаниба с препаратами, в РКИ которых контролем выступал ИФ- α , был произведен дополнительный поиск исследований, сравнивавших ИФ- α и плацебо. Подобных работ обнаружить не удалось, поэтому было использовано исследование, в котором ИФ- α сравнивался с медроксипрогестероном, по клинической эффективности равным плацебо [11].

По результатам анализа РКИ оказалось, что проведение непрямого сравнения пазопаниба с эвероли-

мусом и темсиролимусом невозможно: в первом случае из-за гетерогенности включенных в РКИ больных (у одних эверолимус назначался в качестве второй, а у других в качестве третьей линии терапии распространенного РП) [9], во втором – в связи с тем, что в публикации результатов РКИ темсиролимуса не приведено необходимых для непрямого сравнения значений относительной частоты прогрессирования заболевания (ОЧП)¹ (англ. hazard ratio) и доверительного интервала (ДИ) для нее [10]. В результате в дальнейшем не прямая оценка эффективности пазопаниба и клинико-экономический анализ его применения были проведены в сравнении с сорафенибом, сунитинибом и бевацизумабом в комбинации с ИФ- α 2а.

Общая схема непрямого сравнения, сформированная по результатам анализа литературы, приведена на рис. 1.

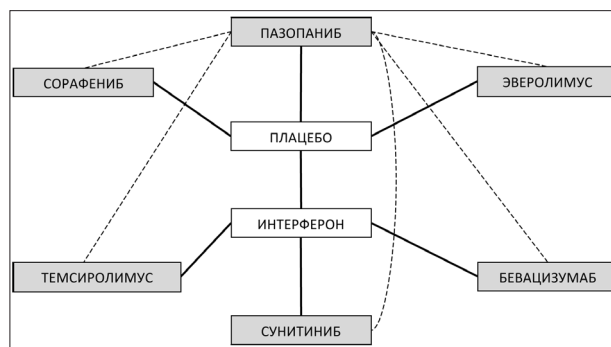


Рис.1. Схема непрямого сравнения таргетных препаратов для лечения рака почки.

Закрашенные блоки обозначают препараты, которые требуется сравнить, светлые – контрольные препараты, по которым производится сравнение. Сплошные линии означают наличие прямых сравнительных исследований, прерывистые – возможность провести не прямое сравнение.

Сравнение проводилось отдельно для двух линий терапии пазопанибом: среди пациентов, не получавших лечение ранее (первая линия терапии), пазопаниб сравнивался с сунитинибом и бевацизумабом в комбинации с ИФ- α 2а, а среди пациентов, резистентных к предшествующей терапии (вторая линия терапии), – с сорафенибом.

В качестве критерия клинической эффективности препаратов рассматривалась вероятность выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП). Прогрессированием заболевания считается наличие признаков роста опухоли, соответствующих критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) для оценки результатов визуализационных методов диагностики.

Из отобранных публикаций результатов РКИ извлекались данные о вероятности прогрессирования

¹ Отношение частот прогрессирования заболевания в основной и контрольной группах.

заболевания в экспериментальной группе в сравнении с контрольной, представленные в виде ОЧП и 95% ДИ для неё. Эти данные использовались для проведения непрямого сравнения, результаты которого также представлены в виде ОЧП и 95% ДИ. Непосредственно для непрямого сравнения использовалась методика, предложенная Н.С. Bucher с соавт. [2, 4].

Анализ безопасности проводился путем оценки сведений о частоте побочных эффектов терапии, приведенных в опубликованных РКИ, без дополнительной математической обработки. Провести не прямое сравнение безопасности целевых препаратов было невозможно из-за отсутствия необходимых для таких расчетов данных (в частности, данных об отношении частоты побочных эффектов ИФ-α и плацебо, т.к. эффективность ИФ-α изучалась в сравнении не с плацебо, а с медроксипрогестероном, безопасность которого нельзя считать эквивалентной безопасности плацебо).

2-й этап включал анализ стоимости лекарственной терапии целевыми препаратами. Расчет затрат проводился для стандартно рекомендуемых доз целевых препаратов в соответствии с инструкцией по их применению:

- пазопаниб – 800 мг в сутки,
- сунитиниб – 50 мг в сутки в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2),
- сорафениб – 800 мг в сутки,
- бевацизумаб – 10 мг/кг 1 раз в 2 недели + ИФ-α2а 9 МЕ 3 раза в неделю.

Источником информации о ценах на целевые лекарственные препараты были: оптовые цены дистрибьютора (ФармАналитик, оптовый фармрынок, <http://www.fbr.info>); розничные цены в аптеках Москвы (www.medlux.ru), а также цены открытого аукциона для осуществления государственных закупок (www.zakupki.gov.ru). Для ИФ-α2а в расчетах учитывалась оптовая и розничная цена, т.к. на аукционе он не был представлен². Временной срез анализа стоимости: сентябрь – октябрь 2011 г.

Рассчитывались стоимость суточной/разовой дозы лекарственных препаратов и общие ожидаемые затраты на фармакотерапию с учетом длительности назначения, указанной в клинических исследованиях [5-8]:

- первая линия терапии (пазопаниб сравнивался с сунитинибом и комбинацией бевацизумаб + ИФ-α2а): медиана продолжительности лечения для пазопаниба – 11,1 мес., для сунитиниба – 11 мес.; для комбинации бевацизумаб + ИФ-α2а – 9,7 и 7,8 мес. соответственно.

- вторая линия терапии (пазопаниб сравнивался с сорафенибом): медиана продолжительности лечения для пазопаниба – 7,4 мес., для сорафениба – 5,3 мес.

В связи с тем, что бевацизумаб в комбинации с ИФ-α2а вводится в условиях дневного стационара, в то время как остальные препараты могут назначаться амбулаторно, для анализа затрат на применение бевацизумаба учитывалась стоимость койко-дня в условиях дневного стационара (по нормативу финансирования согласно Программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2011 г. – 478 руб. Постановление Правительства РФ от 04.10.2010 г. № 782).

3-й этап. Данные о результатах непрямого сравнения целевых препаратов, полученные в ходе настоящего исследования, а также рассчитанные ожидаемые затраты на их применение послужили основой для проведения клинико-экономического анализа, включающего минимизацию затрат (расчет показателя разницы затрат) и расчет издержек упущенных возможностей.

Анализ минимизации затрат – вид клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку двух и более технологий, имеющих идентичную эффективность и безопасность, но разную стоимость.

Показатель разницы затрат рассчитывался для пазопаниба по сравнению с сорафенибом, сунитинибом и бевацизумабом в комбинации с ИФ-α2а. Важно отметить, что в ходе непрямого сравнения не было получено статистически значимой разницы по вероятности ВБП при использовании этих препаратов.

Расчет показателя разницы затрат проводился по формуле (1):

$$CMD = DC_1 - DC_2$$

где CMD (cost minimization difference) – показатель разницы затрат;

DC_1 – прямые затраты при использовании 1-й технологии (ожидаемые затраты на фармакотерапию одного больного при лечении сорафенибом, сунитинибом или комбинацией бевацизумаб + ИФ-α2а);

DC_2 – прямые затраты при использовании 2-й технологии (ожидаемые затраты на фармакотерапию одного больного при применении пазопаниба).

Издержки упущенных возможностей (альтернативные издержки) – это упущенные выгоды при выборе одного способа использования ресурсов (в данном случае – средства лечения) в ущерб альтернативным возможностям³. Издержки упущенных возможностей

² Затраты на целевую терапию рассчитывались исходя из цены упаковки оригинальных препаратов: затраты на ИФ-α2а, используемого в комбинации с бевацизумабом, – исходя из цены упаковки препарата Роферон А.

³ Каждый раз, определяя конкретное направление расходов, мы теряем возможность приобрести или сделать что-то иное (отсюда – «упущенные возможности»), и поэтому должны оценить, что является для общества в настоящий момент более ценным, более важным (Прим. авт.).

в настоящем исследовании представлены в виде числа пациентов, которых можно было бы дополнительно пролечить пазопанибом в случае его применения вместо более дорогих альтернатив (сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб + ИФ-α2а). При этом последовательно рассчитывались:

- затраты на лечение 100 пациентов пазопанибом и другим таргетным препаратом;
- разница в затратах на лечение 100 пациентов пазопанибом и другим таргетным препаратом;
- количество пациентов, которых можно пролечить пазопанибом на сэкономленные средства (вычисляется как разница в затратах на лечение 100 больных, деленная на стоимость лечения пазопанибом 1 пациента).

Расчет количества пациентов (N), которых можно пролечить пазопанибом на сэкономленные средства, производился по формуле (2):

$$N = \text{CMD} \times 100 / C_{\text{паз}}$$

где: CMD – разница затрат на 1 пациента (т.е. разница в стоимости лечения пазопанибом и другим таргетным препаратом);

100 – число пациентов, по которому производился расчет;

C_{паз} – затраты на лечение пазопанибом 1 пациента.

В заключение проводился анализ чувствительности результатов исследования к колебаниям цены таргетных препаратов в пределах минимальных и макси-

мальных значений розничных, оптовых и аукционных цен. Определялась минимальная и максимальная разница в затратах на лекарственное лечение пазопанибом и другими таргетными препаратами и минимальное и максимальное значение издержек упущенных возможностей.

В оптовом сегменте было представлено только одно значение цены пазопаниба. В связи с этим расчет возможных колебаний его оптовой цены проводился на основании допущения о том, что эти колебания будут составлять не более максимальных значений отклонений от среднего значения оптовых цен других таргетных препаратов (± 15% по данным цен на сайте <http://www.fbr.info>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Непрямое сравнение таргетных препаратов для лечения распространенного рака почки

Результаты, полученные при непрямом сравнении пазопаниба и других таргетных препаратов для лечения РП в первой или второй линии терапии, свидетельствуют об отсутствии между ними статистически значимой разницы по вероятности ВБП:

- у пациентов, не получавших ранее медикаментозной терапии по поводу рака почки:
 - пазопаниб в ср. с сунитинибом – ОЧП = 1,03 (95% ДИ 0,62-1,70);
 - пазопаниб в ср. с комбинацией бевацизумаб + ИФ-α2а – ОЧП = 0,88 (95% ДИ 0,53-1,46);

Таблица 1. Стоимость терапии распространенного рака почки различными таргетными препаратами

Препарат	Пазопаниб	Сунитиниб	Сорафениб	Бевацизумаб	Интерферон α-2а
Форма выпуска	Таблетки 400 мг № 60	Капсулы 50 мг № 7 x 4	Таблетки 200 мг № 28 x 4	Концентрат для инф. р-ра 400 мг/16 мл фл. № 1	Раствор для п/к введ. 3 млн. МЕ, шприц-тюбик № 1, 0,5 мл
Режим дозирования	800 мг/сут	По 50 мг/сут в течение 4 нед с последующим перерывом в 2 нед. (режим 4/2). Суточная доза – 25–87,5 мг. Полный цикл терапии — 6 нед.	800 мг/сут (4 табл. по 200 мг). Суточная доза назначается в 2 приема (2 табл. 2 раза в сут)	10 мг/кг 1 раз в 2 нед в виде в/в инфузии, длительно	9 МЕ 3 раза в нед.
Цена за упаковку, руб., диапазон (мин., макс.)					
розничная	90 000,00 (89 400,00 – 90 000,00)	234 000,00 (184 900,00 – 290 000,00)	187 000,00 (165 000,00 – 223 390,00)	62 009,99 (45 000,00–79 000,00)	917,50 (800,00 – 1 200,00)
оптовая	106 560,68 (90 576,58 – 122 544,78)	277 479,67 (256 523,00 – 298 436,33)	198 219,43 (189 500,00 – 213 937,00)	73 129,2 (61 800,00 –75 718,04)	892,00 (866,69 – 978,86)
аукционная	92 500,06	212 400,00	185 250,00	71 200,00	–
Стоимость суточной/ разовой дозы, руб., диапазон (мин., макс.)					
розничная	3 000,00 (2 980,00 – 3 000,00)	8 357,14 (6 603,57– 10 357,14)	6 678,57 (5 892,86 – 7 978,21)	124 019,98 (90 000,00 – 158 000,00)*	2 752,5 (2 400,00 – 3 600,00)
оптовая	3 552,02 (3 019,22 – 4 084,83)	9 909,99 (9 161,54 – 10 658,44)	7 079,27 (6 767,86 – 7 923,6)	146 258,4 (123 600,00 – 151 436,08)*	2 676,00 (2 600,07 – 2 936,58)
аукционная	3 083,34	7 585,71	6 616,07	142 400,00	–

* Расчет проводился исходя из веса пациента 70 кг.

- у пациентов, резистентных к предшествующей терапии:
 - пазопаниб в ср. с сорафенибом – ОЧП = 1,23 (95% ДИ 0,75-2,01).

Частота тяжёлых нежелательных явлений, которые могут потребовать лечения, во всех исследованиях была низкой и не могла существенно повлиять на конечную стоимость проводимой лекарственной терапии таргетными препаратами.

Затраты на применение таргетных препаратов для лечения распространенного рака почки

Расчет затрат на суточную/разовую дозу лекарственных препаратов приведен в табл. 1. Как видно из таблицы, имеют место колебания цен розничного и оптового сегмента, при этом у всех таргетных препаратов оптовые цены выше, чем розничные. Цены аукциона для осуществления государственных закупок занимают промежуточное положение, приближаясь то к розничной, то к оптовой цене.

Расчет ожидаемых затрат на терапию распространенного РП как у пациентов, не получавших лечение

Таблица 2. Ожидаемые затраты на лечение пациентов с распространенным раком почки различными таргетными препаратами

Цена	Стоимость суток тера- пии, руб.	Медиана про- должительности лечения соглас- но результатам клинических исследований	Ожидаемые затраты, руб.. диапазон (мин., макс.)
Пазопаниб			
Розничная	3000,00	7,4 мес [5]	675 000,00
Оптовая	3552,02		799 204,50
Аукционная	3083,34		693 750,50
Розничная	3000,00	11,1 мес [5]	1 011 000,00
Оптовая	3552,02		1 197 030,70
Аукционная	3083,34		1 039 084,01
Сунитиниб			
Розничная	8357,14	11 мес [6]	1 871 999,30
Оптовая	9909,99		2 219 837,70
Аукционная	7585,71		1 699 200,00
Сорафениб			
Розничная	6678,57	23 нед (5,3 мес) [8]	1 075 249,70
Оптовая	7079,27		1 139 762,40
Аукционная	6616,07		1 065 187,50
Бевацизумаб			
Розничная	124 019,98	9,7 мес [7]	2 405 987,60
Оптовая	146 258,40		2 837 412,90
Аукциона	142 400,00		2 762 560,00
Интерферон α-2a			
Розничная	2 752,50	7,8 мес [7]	257 634,00
Оптовая	2 676,00		250 473,60

ранее (пазопаниб в сравнении с сунитинибом и комбинацией бевацизумаб + ИФ-α2a), так и у пациентов, резистентных к предшествующей терапии (пазопаниб в сравнении с сорафенибом) показал, что наименьшие затраты были связаны с применением пазопаниба, а максимальные – с применением бевацизумаба в комбинации с ИФ-α2a. Кроме того, поскольку бевацизумаб назначается в условиях дневного стационара и в комбинации с ИФ-α2a, **ожидаемые затраты на его применение** еще несколько возросли (на 9 273,2 руб. за период наблюдения) и составили 3 002 306,8 руб. по итоговым ценам открытого аукциона, 2 672 894,8 руб. в розничном и 3 097 159,7 руб. в оптовом сегментах (табл. 2).

Далее был проведен анализ клинико-экономических показателей применения пазопаниба по сравнению с другими таргетными препаратами (табл. 3).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали клинико-экономические преимущества пазопаниба по сравнению с другими таргетными препаратами как в первой, так и во второй линиях терапии распространенного РП. Из сопоставления затрат на лечение каждого 100 пациентов видно, что применение пазопаниба в первой линии терапии дает возможность пролечить им дополнительно от 85 до 191 больных с РП по сравнению с сунитинибом и комбинацией

Таблица 3. Результаты анализа клинико-экономической целесообразности применения пазопаниба по сравнению с другими таргетными препаратами для лечения распространенного рака почки

Цена	CMD (разница в ожидаемых затратах, руб. на 1 больного), диапазон (мин., макс.)	Разница в затратах на лечение 100 пациентов пазопанибом по сравнению с другими таргетными препаратами, руб.*	Количество пациентов, которых можно пролечить дополнительно в случае применения пазопаниба вместо других таргетных препаратов**
По ср. с сунитинибом			
Розничная	860 999,30	86 099 930,00	85
Оптовая	1 022 807,00	102 280 700,00	85
Аукционная	660 115,99	66 011 599,27	64
По ср. с сорафенибом			
Розничная	400 249,70	40 024 970,00	59
Оптовая	340 557,90	34 055 790,00	43
Аукционная	371 437,05	37 143 705,00	54
По ср. с комбинацией бевацизумаб + интерферон α-2a			
Розничная	1 661 894,80	166 189 480,00	164
Оптовая	1 900 129,00	190 012 900,00	159
Аукционная	1 983 222,79	198 322 279,30	191

* Экономленные затраты в случае применения пазопаниба вместо других таргетных препаратов.

** Рассчитывалось как частное от деления разницы в затратах (на лечение 100 пациентов пазопанибом и другими таргетными препаратами) на стоимость лечения пазопанибом 1 пациента, см. формулу (2).

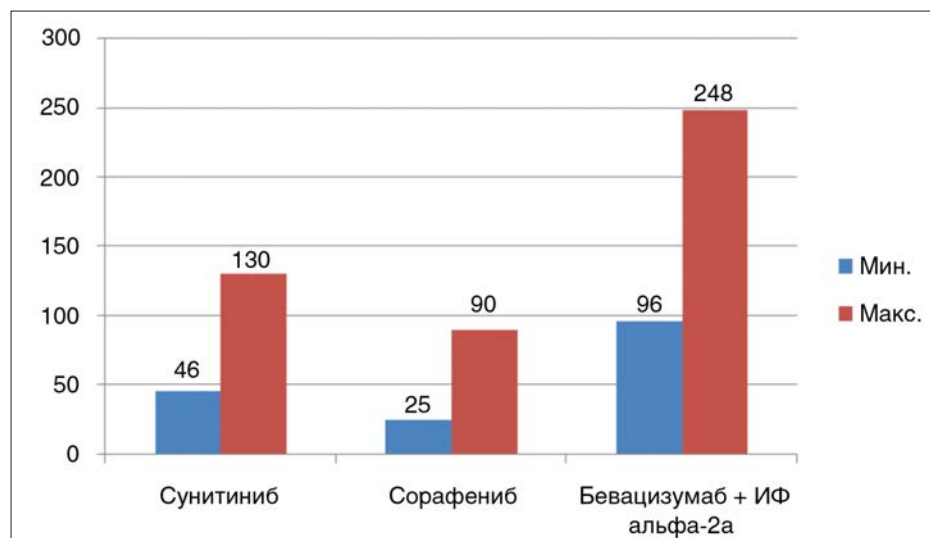


Рис. 2. Результаты анализа чувствительности. Зависимость экономической целесообразности применения пазопаниба от колебаний цен на лекарственные препараты. Показано количество больных с распространенным РП, которых можно пролечить дополнительно в случае назначения пазопаниба (100 больным) вместо других таргетных препаратов при минимальных и максимальных значениях разницы затрат.

нацией бевацизумаб + ИФ-α2а, а использование пазопаниба вместо сорафениба во второй линии терапии позволяет пролечить дополнительно от 43 до 59 пациентов. Иными словами, за одни и те же деньги можно пролечить 100 пациентов сунитинибом или от 164 до 185 больных пазопанибом; 100 пациентов сорафенибом или от 143 до 159 – пазопанибом; 100 пациентов комбинацией бевацизумаб + ИФ-α2а или от 259 до 291 – пазопанибом.

Проведенный анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям цен на таргетные препараты показал устойчивость выявленной закономерности: пазопаниб оставался экономически более целесообразной альтернативой по сравнению с сунитинибом, сорафенибом и комбинацией бевацизумаб + ИФ-α2а. По данным стандартного расчета на 100 больных, количество пациентов, которых можно пролечить дополнительно в случае применения пазопаниба вместо сунитиниба варьировало от 46 до 130 человек, вместо сорафениба – от 25 до 90 человек и вместо комбинации бевацизумаб + ИФ-α2а – от 96 до 248 человек (рис. 2).

Таким образом, при равной клинической эффективности (оцениваемой по ВБП больных с распространенным РП) использование пазопаниба требует меньших финансовых затрат по сравнению с сунитинибом, сорафенибом и бевацизумабом в комбинации с ИФ-α2а.

ВЫВОДЫ

1. По результатам непрямого сравнения эффективности лечения больных с распространенным раком почки по такому показателю, как выживаемость без прогрессирования заболевания, не было выявлено статистически значимых различий в действии пазопаниба по сравнению с сунитинибом и бевацизумабом в комбинации с ИФ-α2а (в первой линии терапии) и пазопаниба в сравнении с сорафенибом (во второй линии терапии).

2. Пазопаниб является более дешевым средством лечения распространенного рака почки по сравнению с сорафенибом, сунитинибом и комбинацией бевацизумаба с ИФ-α2а. При наличии выбора между назначением больному пазопаниба или другого таргетного препарата следует учитывать выявленные клинико-экономические преимущества лечения пазопанибом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. - 260 с.
2. Горяинов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. №3(5). С. 9-12.
3. Glenny A.M., Altman D.G., Song F., et al.; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess. 2005; 9(26): 1-134.
4. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G., 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.
5. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068.
6. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009; 27(22): 3584-3590.
7. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007; 370(9605): 2103-2111.
8. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356(2): 125-134.
9. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010; 116(18): 4256-4265.
10. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356(22): 2271-2281.
11. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet. 1999; 353(9146): 14-17.

Сведения об авторах:

Сура Мария Владимировна

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

Горайнов Сергей Вадимович

младший научный сотрудник НИЛ доказательной медицины и клинической экспертизы НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Авксентьева Мария Владимировна

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

Омельяновский Виталий Владимирович

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

Адрес для переписки:

Москва, 119435; ул. Россолимо, д. 14.

Телефон: +7 (499) 245-3807

E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE.

Clinical and Economic Analysis

Pharmacoeconomic Analysis of Pazopanib Therapy for Patients with Generalized Renal Cell Cancer

M.V. Sura, S.V. Goryajnov, M.V. Avxentyeva, V.V. Omelyanovsky

We conducted a pharmacoeconomic analysis of pazopanib therapy in comparison with sunitinib, sorafenib and *bevacizumab combined with interferon- α -2a therapies* for patients with generalized renal cell cancer. For the analysis we used indirect comparison method, cost minimization approach, estimation of the cost of missed opportunities and the number of patients, who could have been treated while using a cheaper alternative. The indirect comparison didn't demonstrate any statistically significant difference in effectiveness of the examined drugs (as an effectiveness measure we used probability of progression-free survival). The results of the pharmacoeconomic analysis revealed the economic benefits of pazopanib. Its use as a first-line therapy can allow more patients to be treated: from 46 to 130 more patients in comparison with sunitinib therapy and from 96 to 248 more patients in comparison with bevacizumab combined with interferon α -2a therapy. In case of pazopanib use as a second-line therapy from 25 to 96 more patients can be treated in comparison with sorafenib therapy.

KEYWORDS: pazopanib, target drugs, generalized renal cell cancer, pharmacoeconomic analysis, cost-minimization

Правила работы в автоматизированной системе по формированию ограничительных перечней «Досье»

М.В. Сура, 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, Москва, Россия

В статье описан порядок формирования региональных перечней лекарственных препаратов (ЛП) в рамках работы автоматизированной системы по формированию ограничительных перечней «Досье». Представлены основные преимущества и характеристики работы автоматизированной системы, правила заполнения заявки (досье) на включение ЛП в региональные перечни, алгоритм проведения экспертных процедур.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: автоматизированная система «Досье», ограничительные перечни, экспертиза лекарственных препаратов.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На протяжении уже практически 20 лет в нашей стране ведется работа по формированию ограничительных перечней лекарственных препаратов (ЛП) различных уровней – от формуляров медицинских организаций до федеральных перечней. Они формируются различными экспертными структурами и выполняют целый ряд функций: по перечням ЛП осуществляется государственное регулирование цен, устанавливаются и контролируются оптовые и розничные надбавки, осуществляется льготный отпуск лекарственных препаратов и закупки в государственном секторе здравоохранения.

На сегодняшний день наиболее прозрачной и регламентированной является система выбора ЛП на федеральном уровне [1, 2, 3], наименее проработанной – на уровне медицинских организаций. В отношении правил и порядка формирования перечней в регионах можно говорить об отсутствии каких-либо унифицированных требований и критериев оценки ЛП – различаются принципы и правила экспертизы ЛП, критерии принятия решений, требования к представлению информации о ЛП (если такой механизм вообще существует) [4]. Необходимость унификации требований к проведению экспертных процедур и представлению информации о ЛП, критериев принятия решений, внедрения принципов доказательной медицины и клинико-экономического анализа, повышения прозрачности принимаемых решений о включении ЛП в региональные перечни послужили основой для создания Автоматизированной системы по формированию ограничительных перечней «Досье».

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ПО ФОРМИРОВАНИЮ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ «ДОСЬЕ»

В 2010 г. сотрудники НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова разработали автоматизированную систему по формированию ограничительных перечней «Досье» (далее – система). Она предназначена для работы формулярных комиссий министерств (департаментов) здравоохранения субъектов РФ по формированию ограничительных перечней лекарственных препаратов (формулярных перечней) на региональном уровне. Система имеет свой сайт в Интернете (www.docie.ru) и позволяет вносить, обновлять, хранить, проводить экспертизу ЛП при включении их в ограничительные перечни. Таким образом обеспечивается полный цикл экспертизы ЛП – от его подачи на рассмотрение до вынесения окончательного решения формулярной комиссией по включению или отказу от включения ЛП в перечень.

В ходе разработки системы «Досье» были учтены 3 основополагающих принципа: принцип объективной экспертизы, принцип интеллектуальной поддержки и принцип информатизации, или ИТ-принцип (ИТ – информационная технология).

Принцип *объективной экспертизы* предполагает многоуровневую экспертную оценку ЛП, состоящую из 3 основных этапов – этап технической экспертизы, этап научной экспертизы (главные специалисты) и принятие окончательного решения о включении (отказе от включения) ЛП в ограничительный перечень. Техническая экспертиза – подготовительный этап экс-

пертизы заявки (досье) на ЛП, включающий оценку соответствия данных, представленных заявителем, установленным требованиям. Научная экспертиза – экспертный этап, который проводится главным специалистом. Такая работа требует квалификации в конкретной терапевтической области, знаний современных технологий лечения, ведения заболевания в реальной практике и текущих финансовых затрат на него. В ходе экспертизы проводится анализ данных клинической и клинико-экономической эффективности ЛП, реальной практики ведения пациентов, включенных в программу региональной льготы, стоимости ЛП и др.

Первые 2 этапа экспертизы осуществляются на сайте автоматизированной системы. Третий предполагает обсуждение на заседании формулярной комиссии ее членами и главными специалистами, после чего решение комиссии вносится на сайт.

Принцип *интеллектуальной поддержки* ориентирован как на заявителя (как правило, представителей фарминдустрии), так и на органы здравоохранения (в лице региональных министерств и департаментов здравоохранения, формулярных комиссий). Эта задача решается благодаря наличию в заявке разделов, стимулирующих заявителя более рационально подходить к определению приоритетных показаний, необходимого сегмента пациентов и объема запрашиваемых средств. В частности, в системе имеется запрос о сегментации пациентов, количестве пациентов, включенных в региональную льготу, стоимости лекарственной терапии заболевания, расчет предполагаемого бюджета на закупку ЛП в случае его включения в перечень для приоритетной группы. Таким образом, и заявитель (при подаче препарата на включение в перечень), и главный специалист (при формулировке рекомендаций о целесообразности включения препарата в перечень), и представитель министерства/департамента здравоохранения (при принятии решения о включении препарата в перечень) ориентируются на реальные затраты и реальных льготников, которые уже получают лечение по рассматриваемой нозологии. Все это позволяет четко обосновать необходимость включения нового ЛП и связанных с этим дополнительных финансовых затрат или отсутствие подобной необходимости. Вопросы разумной (научнообоснованной) экономии бюджетных средств, адекватного (эффективного и экономически целесообразного) расходования ресурсов, четкого представления реальной ситуации по обеспечению региональных льготников необходимыми препаратами являются основополагающими при решении вопроса о включении ЛП в перечень в рамках разработанной системы.

Принцип *информатизации* предполагает, что размещение, экспертиза и аналитическая обработка досье (заявок) на включение ЛП осуществляется в режиме *on-line*. При этом мастер (*wizard*) программы выводит

подсказки (обозначает требования) при заполнении пользователем формы досье. Кроме этого, информатизация всего процесса включения ЛП в перечень позволяет соблюдать принцип прозрачности принимаемых решений – все этапы и сроки проведения экспертизы, заключения и комментарии экспертов видны в системе. Благодаря ее работе в режиме *on-line* появляется возможность межрегионального взаимодействия формулярных комиссий, а участие экспертов различных профилей (более 25) обеспечивает междисциплинарный подход при принятии решения о включении ЛП в ограничительные перечни.

На момент написания статьи в состав автоматизированной системы входили 4 независимые системы, созданные по региональному принципу: Московская область, Свердловская область, Ханты-Мансийский автономный округ и Самарская область. При необходимости «Досье» может быть дополнена также другими региональными системами.

«Досье» является ресурсо-независимой. Для работы с заявками необходимо проходить свой процесс регистрации в каждом регионе, а также в зависимости от раздела (амбулаторный или стационарный формуляр¹).

РЕГИСТРАЦИЯ И УРОВНИ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ «ДОСЬЕ»

Чтобы начать работу в системе, нужно выбрать регион, раздел и пройти процедуру регистрации. В зависимости от возможности доступа к тем или иным базам данных, проведения экспертизы заявок, подаваемых на рассмотрение, а также их редактирования и модерации (изменение статуса заявки), предусмотрено 5 уровней пользователей: уровень заявителя, технического эксперта, научного эксперта, члена формулярной комиссии и уровень министерства (департамента) здравоохранения региона. Минимальный уровень доступа к базам данных системы – это уровень заявителя, максимальный – уровень регионального министерства здравоохранения.

Уровень простого заявителя позволяет заполнить и отправить заявку о включении ЛП в базу автоматизированной системы.

Технические, научные эксперты и члены формулярной комиссии кроме возможности создания собственных заявок, имеют доступ к различным базам данных системы, но при этом не могут редактировать заявки, возможности модерации также ограничены. Уровень министерства (департамента) здравоохранения предполагает неограниченный доступ к данным

¹ Стационарный формуляр может быть представлен не во всех регионах. В таком случае деление на разделы «Амбулаторный формуляр» и «Стационарный формуляр» системой не предусмотрено.

автоматизированной системы, аналитическому разделу, позволяет создавать собственные заявки (досье) на ЛП, редактировать и изменять их статус.

Объемы доступа к различным базам автоматизированной системы, возможности редактирования и модерации заявок (досье), виды меню и другие функции, установленные в зависимости от уровней пользователей, могут быть изменены (перенастроены), исходя из потребностей регионов и медицинских организаций.

СТАТУСЫ ЗАЯВОК, НАХОДЯЩИХСЯ В АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЕ «ДОСЬЕ»

В зависимости от этапа прохождения экспертных процедур, заявке (досье), находящейся в автоматизированной системе, присваивается тот или иной статус (модерация заявки). При этом система отображает, кто (имя заявителя и эксперта), когда (временные сроки) и как (комментарии по экспертизе и ее результат) разместил и провел экспертизу заявки на ЛП, присвоив ей тот или иной статус. Изменить статус заявки эксперт может зайдя в раздел «Модерация». Всего системой предусмотрено 8 статусов. Например, статус «В обработке» означает, что в систему поступила новая заявка и она может быть рассмотрена техническим экспертом (этот статус присваивается системой автоматически). Статусы «Прошедшие техническую экспертизу» или «Не прошедшие техническую экспертизу» означают, что заявка прошла или не прошла технический этап экспертизы и может или не может быть рассмотрена научным экспертом (в последнем случае заявка отправляется на доработку заявителю), при этом статусы присваивают технические эксперты. По этой же аналогии заявкам присваиваются статусы «Прошедшие научную экспертизу» и «Не прошедшие научную экспертизу», только в этом случае статусы определяют уже научные эксперты (главные специалисты). Кроме вышеуказанных, системой также определены статусы «Одобрено формулярной комиссией» и «Отклонено формулярной комиссией», а также «Включен в перечень» (лекарственный препарат включен в ограничительный перечень). Таким образом, четко прослеживается вся последовательность «экспертного цикла» ЛП, от его поступления в систему до вынесения решения формулярной комиссией.

Форма заявки (досье) на включение ЛП в региональный перечень и правила ее заполнения

Заявка (досье) на включение ЛП в перечень региональной льготы содержит 30 разделов. Условно их можно разделить на 3 основных блока: *общая информация о ЛП, или паспортная часть* (наименование ЛП, форма выпуска, фирма производитель, заявитель, фармакотерапевтическая группа ЛП и др.); результаты исследо-

ваний, или блок по *доказательным данным* (данные о результатах клинических и клинико-экономических исследований) и блок по *региональным особенностям* (количество льготников в регионе, стоимость фармакотерапии заболевания в регионе (определяется системой по запросу кода МКБ-10), приоритетные группы пациентов для назначения рассматриваемого препарата (количество пациентов и стоимость терапии) и др.). Таким образом, заявка содержит максимально полную информацию не только о включаемом препарате, но и о реальной ситуации с лекарственным обеспечением льготников в регионе. Подавая заявку на включение ЛП в перечень, а также проводя экспертизу ЛП, заявители, главные специалисты и члены формулярной комиссии, определяют технологию продвижения ЛП и его возможную и оптимальную «нишу» в системе льготного лекарственного обеспечения.

Далее мы более детально остановимся на правилах заполнения заявки и некоторых ее разделах, наиболее проблемных, с точки зрения частоты ошибок заполнения, допускаемых заявителями. Разделы, которые не вызывают вопросов и ошибок, будут описаны лишь кратко. Полная версия формы заявки доступна на сайте автоматизированной системы www.docie.ru.

Разделы с 1 по 8, а также разделы с 10 по 13 условно можно назвать «паспортной» частью заявки. Она включает данные о лекарственном препарате – название, форма выпуска, фармакотерапевтическая группа, код анатомо-терапевтическо-химической классификации, показания для включения в перечень и др., а также данные о заявителе. В разделе 6 (информация о заявителе) необходимо указывать личный адрес электронной почты (лица, ответственного за заполнение заявки), исключая ошибки в написании адреса. В противном случае заявитель теряет связь с базой и информация об этапах прохождения экспертизы, экспертных заключениях и др. к нему не приходит.

Раздел 9 посвящен **выбору заболевания (или заболевания в рамках обозначенной социальной категории)**, согласно Постановлению Правительства РФ № 890 от 30.07.94 г., для лечения которого показан вносимый ЛП (рис. 1).

В этом разделе заявитель должен определить, может ли его препарат быть включен в перечень региональной льготы с учетом социальной, нозологической (заболевание независимо от социальной категории) или обеих категорий. Для ответа на этот вопрос необходимо ознакомиться с перечнем льготных категорий, приведенных в Постановлении Правительства РФ № 890, и выбрать соответствующую показаниям к назначению ЛП. После того, как будет определена категория (заболевание, социальная категория, заболевание + социальная категория), нужно выбрать код и название заболевания (ий), согласно МКБ-10, для лечения которого показан вносимый лекарственный препарат. Затем

9. Входят ли заболевания или социальные категории, для которых показан вносимый лекарственный препарат в ПП РФ №890 от 30.07.94: *

☐ Да (заболевание)

☐ Да (социальная категория)

☐ Да (заболевание + социальная категория)

см. Постановление Правительства РФ №890 от 30.07.94 г.

Рис. 1. Раздел 9 заявки (досье) на включение ЛП в региональный перечень.

заявитель нажимает кнопку «Добавить». Код и название заболевания появится в п. 9, кроме этого код автоматически отобразится в разделах 13, 20–23, 26, 28.

Раздел 14 заявки посвящен **описанию преимуществ нового препарата**, которые обуславливают необходимость его включения в льготный перечень. При этом заявитель должен перечислить основные свойства, делающие назначение данного препарата предпочтительным и отличающие его от других (с теми же показаниями к применению), включенных в льготный перечень. В этом разделе необходимо указать не только клинические, но и экономические преимущества ЛП, если таковые имеются, удобство в применении (более удобный режим дозирования, таблетированная форма выпуска, вместо инъекционной), высокую приверженность пациентов к лечению, наличие в международных и отечественных рекомендациях по лечению, стандартах медицинской помощи и др. Преимущества ЛП должны быть абсолютно конкретными (желательно их пронумеровать). Все указанные достоинства ЛП должны быть подтверждены данными качественных клинических и клинико-экономических исследований, утвержденными стандартами, рекомендациями и инструкциями.

Раздел 15 – клиническая эффективность и безопасность ЛП – предполагает заполнение специальной формы (абстракта) на цитируемые в этом разделе

клинические исследования. При этом предпочтение отдается данным систематических обзоров, метаанализов, рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических исследований. В абстракте заявитель должен описать дизайн исследования, длительность наблюдения, количество пациентов, включенных в исследование, препараты сравнения, результаты исследования, уровень доказательности эффективности ЛП и др.

У большого числа заявителей в настоящее время встречается преднамеренная (сознательное «улучшение» качества исследований) или непреднамеренная («улучшение» качества исследований в связи с техническими ошибками или недостаточными знаниями) ошибка заполнения этого раздела. Она состоит в том, что в форму вносятся некорректные данные, не соответствующие результатам представляемых на экспертизу клинических исследований, например указание на рандомизацию, когда рандомизации не проводилось, указание на наличие контроля, когда контрольной группы не было, завышение уровня доказательности эффективности ЛП и др. В любом случае в ходе экспертизы заявки проводится сверка представленных в абстракте данных и результатов клинических исследований, поэтому подобное введение в заблуждение эксперта невозможно.

В разделе 15 А (рис. 2) заявитель должен определить **уровень доказательности клинической эффек-**

15А. Уровень доказательности клинической эффективности лекарственного препарата (максимальный): *

☐ I-a - доказательство на основе мета-анализа рандомизированных клинических исследований (РКИ)

☐ I-b - доказательство на основе, по крайней мере, одного РКИ

☐ II-a - доказательство на основе, по крайней мере, одного хорошо спланированного контролируемого исследования без рандомизации

☐ II-b - доказательство на основе хотя бы одного хорошо спланированного квази-экспериментального исследования другого типа

☐ III - доказательство на основе хорошо спланированного неэкспериментального описательного исследования, такого как сравнительное исследование, исследование корреляции и исследования «случай-контроль»

☐ IV - доказательство на основе отчета экспертного комитета или точки зрения или клинического опыта уважаемых авторитетов (не основанных на критериях доказательной медицины)

Рис. 2. Раздел 15А заявки (досье) на включение ЛП в региональный перечень.

тивности ЛП, т.е. максимальный уровень, который был показан в представленных на экспертизу клинических исследованиях. При этом список возможных уровней включен в заявку.

В разделе 16 заявитель представляет данные по экономической эффективности ЛП. Как и в случае с описанием клинической эффективности и безопасности, заявитель должен заполнить специальную форму-абстракт клинико-экономического исследования. В абстракте необходимо указать дизайн исследования, вид клинико-экономического анализа, критерии оценки эффективности, затраты, эффективность, соотношение «затраты/эффективность» и др. Здесь, как и в разделе «Клиническая эффективность и безопасность», заявители часто допускают ошибки/неточности в трактовке результатов клинико-экономических исследований. Зачастую эти результаты не соответствуют данным, включенным в абстракт. В частности, некорректно описываются затраты (например прямые и косвенные, в то время как в исследовании учитывались только прямые), критерии оценки эффективности (приводятся неполно или просто неверно), инкрементальное соотношение «затраты/эффект» (указывается, в то время как оно в исследовании не рассчитывалось вовсе) и др.

В разделе 17 – опыт региона, заявитель должен перечислить клинические исследования, проведенные на базе медицинских учреждений региона, в льготный перечень которого включается ЛП. Но, как показывает практика, подобные исследования чрезвычайно редки. Поэтому обычно здесь заявитель указывает лишь те медицинские учреждения, у которых имеется опыт применения ЛП. Отсутствие хоть какого-либо опыта применения препарата на уровне региона, в том числе отсутствие опыта назначения ЛП у главного специалиста, может послужить поводом к отклонению препарата от включения в перечень даже при его формальной поддержке главным специалистом. И такие случаи были.

В разделе 18 заявитель по возможности должен определить приоритетные группы пациентов для назначения ЛП в рамках обсуждаемого (ых) показателя (пациенты, нуждающиеся в первую очередь в назначении ЛП в случае его включения в перечень). Приоритетные группы пациентов, или, иными словами, «сегменты» пациентов, могут формироваться в зависимости от возраста, тяжести и длительности заболевания, осложнений, сопутствующих заболеваний и др. Заполнение этого раздела заявки предполагает участие главного специалиста, члена формулярной комиссии. Как показывает практика, определение приоритетной группы (групп) пациентов заявителем (как правило, это представитель фармацевтической компании, производящей вносимый ЛП) затруднительно. Во-первых, заявитель не знает всей специфи-

ки региональных льготников. Во-вторых, он априори считает, что его препарат должен быть назначен всем без исключения льготникам, имеющим показания к назначению вносимого ЛП. Однако в таком случае не учитывается факт текущей (проводимой) фармакотерапии, а также сравнительного анализа эффективности, безопасности и стоимости терапевтических аналогов уже включенных в перечень ЛП.

В разделе 19 заявитель должен отметить возможность назначения ЛП при других показаниях, не обозначенных как показания для включения в перечень (раздел 9, согласно МКБ-10 и раздел 10, согласно инструкции по применению препарата). Т.е. возможно ли будет «утекание» ЛП на другие нозологии или формы заболевания в случае включения его в перечень.

В разделе 20 заявитель определяет стоимость лечения новым ЛП одного больного в год. Расчет должен проводиться по нозологиям, перечисленным в п. 9 согласно МКБ-10. В текстовом комментарии указываются источник цен, день проведения расчетов и последовательность действий при расчете стоимости.

Разделы 21-23 посвящены количественному анализу пациентов, входящих в региональную льготу, согласно запрашиваемому коду МКБ-10 (рис. 3).

После заполнения раздела 9, как было сказано выше, выбранные в нем коды заболевания (ий), согласно МКБ-10, автоматически отображаются в разделах 21–23. При этом количество пациентов льготной категории в регионе по выбранному коду МКБ-10 (раздел 21) определяется автоматически. Дело в том, что в автоматизированную систему встроена база данных по региональным льготникам (для каждого региона своя) – данные по количеству выписанных рецептов за предыдущий год, согласно данным региональных министерств и департаментов здравоохранения.

Разделы 22 и 23 – это разделы «количественной приоритизации» льготников. В первом случае определяется доля и расчет количества льготников, которым может быть назначен выносимый на рассмотрение ЛП, во втором – рассчитывается доля и количество льготников, нуждающихся в приоритетном обеспечении ЛП. После внесения в заявку определенных долей, количество льготников вычисляется автоматически: в первом случае (раздел 22) – как доля от количества региональных льготников (раздел 21), во втором (раздел 23) – как доля от количества региональных льготников, которым может быть назначен выносимый на рассмотрение ЛП (раздел 22). Определение приоритетных групп пациентов – это всегда вопрос главного специалиста-эксперта или членов формулярной комиссии. Заявитель, если им является представитель фармацевтической компании, не обладает достаточной степенью компетентности и полномочиями для определения подобных величин.

21. Количество пациентов льготной категории в регионе
 Количество пациентов льготной категории в регионе (в порядке показаний, указанных в п.9): *

Рассчитать количество пациентов

Детализация расчёта: *

Указывается на основании данных Министерства здравоохранения региона (количество льготников, которым были выписаны рецепты за предыдущий год; запрашивается по коду(ам) МКБ-10, указанным в п.9).

22. Доля и количество пациентов льготной категории в регионе, имеющих показание к назначению лекарственного препарата
 Доля и количество пациентов льготной категории в регионе, имеющих показание к назначению лекарственного препарата (в порядке показаний, указанных в п.9): *

Выскажите долю пациентов (значение от 0 до 1, разделитель - точка) в ячейку, после этого количество пациентов будет рассчитано автоматически (как доля от количества пациентов льготной категории в регионе (п.21)).

Детализация расчёта: *

23. Доля и количество пациентов льготной категории в регионе, нуждающихся в приоритетном обеспечении лекарственным препаратом
 Доля и количество пациентов льготной категории в регионе, нуждающихся в приоритетном (в соответствии с п. 18) обеспечении лекарственным препаратом (в порядке показаний, указанных в п.9): *

Выскажите долю пациентов (значение от 0 до 1, разделитель - точка) в ячейку, после этого количество пациентов будет рассчитано автоматически (как доля от количества пациентов льготной категории, имеющих показание к назначению лекарственного препарата (п.22)).

Детализация расчёта: *

Рис. 3. Разделы 21 – 23 заявки (досье) на включение ЛП в региональный перечень.

В разделе 24 заявитель должен описать существующую практику ведения больных с данной нозологией в регионе. При заполнении этого раздела могут использоваться два подхода. Первый – описание главным специалистом, экспертом фармакотерапии региональных льготников при обсуждаемой нозологии. Второй (формальный) – запрос по коду МКБ-10 данных по ЛП, которые были отпущены региональным льготникам за предыдущий год. Эта информация встроена в автоматизированную систему и представляет собой базу данных. При использовании второго подхода после получения данных из базы необходимо проводить корректировку результатов и выбирать из полученного списка только те ЛП, которые имеют непосредственное отношение к терапии обсуждаемой нозологии (те же показания к назначению, что и включаемый ЛП). Это связано с тем, что база данных выдает весь массив ЛП, которые были отпущены льготникам по определенному коду МКБ-10 (часто это симптоматическая терапия, терапия осложнений, сопутствующих заболеваний и др.).

В разделе 25 заявитель представляет информацию о наличии ЛП в отечественных и зарубежных нормативных документах, которые регламентируют вопросы закупок и назначения ЛП, в частности в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, стандартах медицинской помощи, национальных и зарубежных рекомендаций по лечению и др.

Раздел 26 заявки посвящен описанию стоимости ведения больных с нозологией, для лечения которой показан включаемый ЛП. Данный раздел также содержит базу данных стоимости отпущенных ЛП по кодам МКБ-10 за предыдущий год.

Раздел 27 заявки содержит вопрос о возможности исключения, ограничения потребления ЛП, ранее включенных в региональный перечень, в случае включения нового ЛП. Этот раздел приобретает особую актуальность в условиях дефицита региональных бюджетов и должен заполняться главным специалистом – экспертом на основании детального анализа потребления ЛП в рамках региональной льготы.

В разделе 28 заявитель должен рассчитать стоимость включения препарата в Перечень для приоритетных групп льготников. При расчете необходимо использовать следующую формулу: стоимость лечения ЛП одного больного в год (п. 20) $\times$ количество пациентов льготной категории в регионе, нуждающихся в приоритетном обеспечении лекарственным препаратом (п. 23) – экономия средств за счет исключенных (ограниченных в применении) препаратов (п. 27). Расчет должен проводиться по всем нозологиям (кодам МКБ-10), указанным в заявке.

В разделе 29 описывается необходимость обучения врачей практике назначения нового ЛП. В целом, в связи с тем, что речь идет о назначении и примене-

нии ЛП в амбулаторных условиях сложности, касающиеся дозирования, особенностей применения ЛП, необходимости специального обучения и др., должны быть минимальными.

В списке литературы (раздел 30) заявитель указывает все источники информации, на которые он ссылался в ходе заполнения заявки. Список литературы может быть оформлен по алфавиту или в порядке цитирования с указанием фамилий и инициалов автора (ов) исследований, названий исследований (нормативных документов), выходных данных.

Заполнение заявки может происходить в несколько этапов. Не полностью заполненную заявку можно сохранить в черновики и продолжить её заполнение в любое время. Для этого внизу формы предусмотрена кнопка «В черновик».

Отправка полностью заполненной формы заявки происходит в два этапа: «Предпросмотр» (предварительный просмотр заявки с возможностью исправления полей) и «Отправка».

Перед просмотром и отправкой заявка проходит предварительную проверку. Если она не пройдет предварительный контроль, пользователь будет уведомлен о необходимости заполнить неверные или пропущенные поля.

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ ЭКСПЕРТНОГО РЕШЕНИЯ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ЗАЯВКИ (ДОСЬЕ) НА ВКЛЮЧЕНИЕ ЛП В РЕГИОНАЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ

Решение о включении или отказе от включения ЛП в перечень должно приниматься главными специалистами и членами формулярной комиссии на основании многокритериального анализа данных о самом ЛП, а также о количестве региональных льготников, приоритетных группах для назначения ЛП, стоимости проводимой фармакотерапии и др. Таким образом, эксперт, принимая то или иное решение по ЛП, должен досконально знать не только ЧТО он рекомендует для включения в перечень, но и ДЛЯ КОГО он включает этот ЛП в перечень (в количественном и стоимостном отношении). Последовательность экспертной проработки представленных материалов до принятия окончательного решения приведена на рис. 4.

Соблюдение подобного алгоритма, учет всех «за» и «против» при принятии решения о включении ЛП в перечень, а также многоэтапность экспертной оценки позволит оптимизировать закупки ЛП, выбирать из большого объема ЛП, заявляемых на включение, наиболее целесообразные как с точки зрения клинических и экономических показателей, так и с точки зрения реальных потребностей фармакотерапии и возможностей бюджета.



Рис. 4. Алгоритм экспертной оценки заявки (досье) на включение ЛП в перечень региональной льготы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка автоматизированной системы «Досье» – это инициатива НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, поддержанная рядом региональных министерств и департаментов здравоохранения. Реальное практическое внедрение автоматизированной системы сегодня – лишь уникальный опыт нескольких регионов. Между тем система готова к внедрению и в случае необходимости может быть адаптирована для любого субъекта РФ.

Очевидны преимущества организации процесса формирования региональных перечней в рамках работы автоматизированной системы. В частности, формализация процесса заполнения заявки (досье) и проведения экспертных процедур; многоэтапность экспертизы и мультидисциплинарный подход; обеспечение возможности принятия решения на основе всестороннего (многокритериального) анализа информации о ЛП; прозрачность принимаемых решений (все шаги экспертизы, обоснования и временные диапазоны отражаются в системе); обеспечение электронного документооборота и, в связи с этим, экономия времени и денег (возможность заполнения, экспертизы, рецензирования заявок в режиме *on-line*); обеспечение возможности аналитической обработки данных о ЛП, объединенных по фармакотерапевтическим и АТХ группам, нозологиям и др. Кроме этого в системе присутствует существенный обучающий компонент,

который помогает заявителю выстраивать логическую цепочку продвижения ЛП на рынок, а главному специалисту определять фактическую необходимость включения ЛП в перечень, планировать объемы его закупок и затраты бюджета.

Внедрение подобной системы на территории субъектов РФ могло бы обеспечить единые алгоритмы проведения экспертных процедур, критерии принятия решений и требования к представлению информации о ЛП при включении в перечень. По мере накопления информации о ЛП в региональных автоматизированных системах может быть сформирован единый буфер обмена, содержащий всеобъемлющую информацию об эффективности, безопасности, экономической приемлемости возмещаемых ЛП, стоимостных и количественных данных фармакотерапии заболеваний, предполагающий участие в нем как экспертов, так и заявителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сура М.В., Омеляновский В.В. Эволюция системы экспертизы при формировании Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; №3(5): 30 – 33.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.05.2009 г. №276н «О порядке формирования проекта Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».
3. Проект приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.04.2011 г. «О порядке формирования проекта Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».
4. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Солдатова И.Г., Сура М.В., Зорин Н.А., Крысанов И.С. Клиническая и экономическая экспертиза при формировании перечней лекарственных средств. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010;1:28 – 31.

Сведения об авторах:

Сура Мария Владимировна

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

Омеляновский Виталий Владимирович

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

Адрес для переписки:

Москва, 119435; ул. Россолимо, д. 14.

Телефон: +7 (499) 245-3807

E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE.

Expert Evaluation

Procedure for Development Offormulary Drug Lists Using Automated System “Dossier”

M.V. Sura, V.V. Omelyanovsky

The article describes the procedure for development of regional drug lists on the basis of automated system for formulary lists development “Dossier”. Basic principles and characteristics of the system, procedures for filling out the request form (dossier) for the drug inclusion into regional lists, algorithm of the expert evaluation are presented.

KEYWORDS: automated system Dossier, formulary drug lists, drug evaluation procedure

Служба клинической фармакологии нуждается в современном лабораторном обеспечении

В.А.Батурин

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Россия

В статье описан опыт работы Центра клинической фармакологии и фармакотерапии в Ставропольском крае. Показано, что лабораторное обеспечение работы клинических фармакологов позволяет повысить эффективность лекарственного воздействия, выявить и предупредить риски при использовании медикаментов. Подчеркивается, что для улучшения работы врачей клинических фармакологов необходимо совершенствование лабораторной службы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, лабораторная служба.

С момента создания службы клинической фармакологии в Российской Федерации прошло уже почти 15 лет. Учитывая важность специальности, казалось, что она станет достаточно массовой. Однако динамика численности врачей клинических фармакологов разочаровывает. Действительно, в течение последних пяти лет наметилось даже снижение количества этих специалистов в лечебно-профилактических учреждениях, особенно в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Клинические фармакологи достаточно часто уходят «на повышение», в частности многие из них стали заместителями главных врачей по лечебной или экспертной работе. Другие покинули практическое здравоохранение и перешли на работу в фармацевтические компании. Таких достаточно много.

Очевидно, что отток кадров стимулирует низкая заработная плата врача клинического фармаколога. Странно, что специалист, который экономит для лечебного учреждения миллионы рублей за счет рациональной закупки и адекватного использования лекарств, часто получает зарплату меньшую, чем у других врачей.

Однако некоторые клинические фармакологи высказывают неудовлетворенность и своей клинической работой. Именно клинический фармаколог понимает несовершенство лабораторной базы наших лечебно-профилактических учреждений. Для решения кардинальных для этого специалиста вопросов о причинах низкой эффективности фармакотерапии и механизмах развития неблагоприятных побочных действий лекарственных средств необходимо наличие специфического лабораторного обеспечения.

Мы много лет говорим о важности проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Однако в реальной клинической практике такие исследования у больных практически не выполняются. Сегодня некоторые специалисты (конечно, не клинические фармакологи) даже высказывают сомнение в необходимости выполнения этой рутинной для многих стран процедуры. При этом предлагается «титровать» дозу до появления признаков передозировки, а потом снижать ее для проведения поддерживающей терапии.

При создании стандартов диагностики и лечения попытки ввести дополнительные лабораторные анализы для оценки эффективности и безопасности лечения наталкиваются на жесткое сопротивление экономистов всех уровней. Поэтому очень часто врач клинический фармаколог в случае развития у больного осложнений фармакотерапии оказывается столь же «безоружным», как и другие специалисты, ожидающие от него помощи.

В Ставропольском крае ещё с 1996 г. начала работать лаборатория клинической фармакологии, созданная при Ставропольской государственной медицинской академии. В 2000 г. она оформилась в самостоятельную организацию – Центр клинической фармакологии и фармакотерапии. Основная задача этого небольшого лечебного учреждения – лабораторное обеспечение работы клинических фармакологов. Серьезное внимание уделяется проведению ТЛМ. Определяются плазменные концентрации противосудорожных препаратов, дигоксина, циклоспорина, такролимуса, аминогликозидных антибиотиков и ряда других лекарственных средств. Важно отметить, что наиболее удобно проводить определение концентрации лекарств в крови с помощью прибора «Architect-1000», выпускаемого фирмой «Abbott» (США). Высокая скорость исследования, значитель-

ная производительность и точность позволяют выполнять мониторинг для большого количества пациентов. Как показывает наш опыт, несмотря на консервативность врачей, за год в Центре клинической фармакологии и фармакотерапии выполняется более 3000 анализов с оценкой концентраций лекарств в крови больных.

Учитывая особую важность рационального использования антибиотиков в деятельности клинического фармаколога, в Центре клинической фармакологии и фармакотерапии функционирует бактериологическая лаборатория. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения необходимость экспресс-диагностики с идентификацией возбудителя и оценкой чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Хотя было время, когда нас подвергали жесткой критике за «спешку» при выполнении бактериологических анализов. Конечно, в реальной клинической ситуации стартовая антибиотикотерапия назначается эмпирически. Однако данные бактериологического исследования оказываются крайне необходимыми через 48 часов от начала терапии, когда выясняется, что выбран неэффективный антибиотик. Именно клинические фармакологи Центра поставили перед производителем диагностических наборов НПО «Иммунотэкс» (Россия) вопрос о необходимости создания тест-систем для экспресс-диагностики в клинической микробиологии. Весьма удачным оказался набор ММТЕ-24 для идентификации энтеробактерий в течение 8–12 часов. Для выявления *Mycoplasma pneumoniae* с помощью оригинальной среды и определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам успешно применяется «Пневмо-тест». В подавляющем большинстве случаев через 48 часов удается получить данные о предполагаемой эффективности антибактериальных препаратов. Важно подчеркнуть, что в последние годы, по нашим данным, в Ставропольском крае намечилось заметное снижение чувствительности указанного микроорганизма к макролидным антибиотикам [1]. Используются аналогичные диагностические среды и для выделения урогенитальных микоплазм и трихомонад. Разработаны и внедряются тест-системы для диагностики нозокомиальных инфекций.

Таким образом, клиническая микробиология при внедрении экспресс-методов диагностики вполне способна обеспечить клинических фармакологов необходимой информацией для решения вопросов рациональной антибиотикотерапии.

Ещё одно направление в работе врача клинического фармаколога – выявление и профилактика нежелательного побочного действия лекарственных средств. В частности, имеется потребность в диагностике лекарственной аллергии (лекарственной непереносимости). Крайне сложно бывает выявить

лекарственное средство, которое вызвало аллергическую реакцию, если пациент принимает одновременно 10–15 препаратов. В этой ситуации способна помочь диагностика аллергии *in vitro*. Например, определение уровня IgE и IgG к определенным лекарственным средствам позволяет со значительной степенью вероятности выявить «причинный» лекарственный препарат. Совместно с НПО «Иммунотэкс» был разработан комплексный подход к диагностике лекарственной аллергии (непереносимости) с использованием, в том числе, и тест-системы, позволяющей определять уровень специфических IgE и IgG к широкому кругу лекарственных средств. Конечно, данный подход не гарантирует 100% результат при диагностике лекарственной аллергии, однако существенно повышает эффективность работы врача клинического фармаколога в этом направлении.

Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2010 г. № 1022н, четко регламентирует работу врача клинического фармаколога, а также определяет деятельность кабинета врача клинического фармаколога и отделения клинической фармакологии. Клинический фармаколог курирует больных в случаях неэффективности проводимой терапии, назначения лекарств с низким терапевтическим индексом, при выявлении нежелательных лекарственных реакций, назначении комбинаций лекарственных средств, повышающих частоту нежелательных лекарственных реакций, назначении антибактериальных препаратов резерва, в том числе при неэффективности ранее проводимой антибактериальной терапии, при состояниях, изменяющих фармакокинетику лекарственных средств, подозрении на наличие или выявлении фармакогенетических особенностей пациента и др.

Очевидно, что большинство этих задач без детального и специального лабораторного обследования решить не удастся. Низкая эффективность фармакотерапии может быть обусловлена множеством факторов. Среди них особое внимание в последние годы уделяется фармакогенетическим особенностям больных. При этом имеет место и этническая вариативность фармакологического эффекта. Так, нам удалось выявить, что среди больных, относящихся к карачаевскому этносу, выше доля пациентов, имеющих высокую активность ацетилирования изониазида. Соответственно, у них можно ожидать и меньшей результативности при лечении туберкулеза этим препаратом. У представителей армянского этноса, проживающих в регионе Кавказских Минеральных Вод, была обнаружена меньшая эффективность ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертонии. Все это побуждает внедрять в

клиническую практику, особенно в регионе многонационального Северного Кавказа, методы фармакогенетического прогнозирования эффективности лекарственных средств. Но, разумеется, фармакогенетические оценки возможны только при наличии соответствующей лаборатории.

Обычно бактериологическое исследование проводится однократно до начала антибиотикотерапии. Однако, как показывает опыт, бывает целесообразно повторение анализов, по крайней мере, у пациентов ОРИТ. Повторные бактериологические анализы у пациентов с внутрибольничными пневмониями показали, что возможно изменение патогенной микрофлоры. Например, часто приходится сталкиваться с волнообразным течением патологического процесса со сменной стафилококков на синегнойную палочку, затем на энтерококки или *Candida spp.* Без проведения бактериологического мониторинга достичь положительного эффекта в такой ситуации достаточно сложно.

Сегодня активно внедряются стандарты диагностики и лечения. Важно, чтобы они соответствовали современному уровню развития медицинской науки, а также учитывали необходимость совершенствования фармакотерапии на базе технологий, которые обеспечивают индивидуальный выбор наиболее эффективных препаратов, позволяющих снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций, контролировать формирование лекарственного эффекта. Естественно, в стандартах должна быть учтена и консультативная работа врача клиническо-

го фармаколога, и дополнительные исследования. Предвидя возражения экономистов, должен уверенно сказать, что по нашим наблюдениям, ТЛМ противосудорожных средств окупается уже через 2–3 месяца терапии. Бактериологический мониторинг в ОРИТ не только позволяет сохранить жизнь больному, но и сокращает сроки пребывания в отделении на 2–3 койко-дня.

Таким образом, как показывает опыт работы клинических фармакологов Ставропольского края, необходимо совершенствование лабораторного обеспечения, как для оценки эффективности лекарственного воздействия, так и для предупреждения и выявления рисков при использовании медикаментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батурин В.А., Щетинин Е.В., Демиденко И.Ф., Ерофеев С.А., Батурина М.В. Микробиологические и фармакоэпидемиологические аспекты антибиотикотерапии при микоплазмозах. Биомедицина. 2008; №2: 73-77.

Сведения об авторе:

Батурин Владимир Александрович

Проректор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой клинической фармакологии, бактериологии, аллергологии и иммунологии института последипломного и дополнительного образования ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Россия, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

355017 г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Телефон: +7 (8652) 35-25-24

E-mail: v_baturin@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE.

Methodology

Clinical Pharmacology Service requires Advanced Laboratory Support

V.A. Baturin

The article describes the working experience of the Center of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy in Stavropol region. It was demonstrated that advanced laboratory support of the clinical pharmacologists enabled to increase the effectiveness of the drug therapy, to identify and prevent medication-related risks. The article emphasizes that improvement in laboratory service is required for the more effective work of clinical pharmacologists.

KEYWORDS: clinical pharmacology, laboratory service

Обзор руководств по оценке технологий в здравоохранении: основные условия построения экономических моделей

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

Онкологический комитет провинции Онтарио, г. Торонто, Канада

В статье представлен обзор руководств по оценке технологий в здравоохранении в странах, где для принятия решений по финансированию новых медицинских технологий используется экономическая оценка. Дается сравнительный анализ основных положений руководств и объяснение основных элементов моделирования; приводятся примеры их использования в современной практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: руководства по оценке технологий в здравоохранении, экономическая оценка, моделирование, затраты и эффект.

Основной задачей экономической оценки технологий в здравоохранении¹ (ОТЗ) является определение соотношения затрат и эффекта исследуемого вмешательства к существующей альтернативе. Во многих развитых странах экономическая оценка, выполненная с высоким качеством и достоверностью, позволяет обеспечить полезной информацией лиц, принимающих решения (ЛПР). ОТЗ должна основываться на общепринятых аналитических методах, быть беспристрастной и доступной. Последнее условие продиктовано необходимостью обеспечить возможность дублирования результата другими исследователями.

Наличие разнообразных методов экономического анализа, различия в терминологии и интерпретации результатов инициировали создание свода правил – руководств. Руководства являются единой методологической базой ОТЗ, использование которой позволяет разработчикам экономических моделей (аналитикам) представлять стандартизированную информацию для ЛПР в системе здравоохранения. Однако различия в системах ценообразования, финансирования и субсидирования лекарств и медицинских технологий в разных странах определили различие некоторых элементов оценки технологий и используемого инструментария. Поэтому основной целью данного исследования является обзор руководств по оценке технологий в некоторых развитых странах, определение и обсуждение основных элементов моделирования медицинских технологий с примерами.

Нами были проанализированы руководства по экономической оценке технологий Канады [1],

Нидерландов [2], Швеции [3], Англии [4] и Австралии [5]. Для перевода терминов с английского языка был использован «Терминологический словарь клинко-экономического анализа» [6] и некоторые статьи, опубликованные в журнале «Медицинские технологии. Оценка и выбор»² [7]. Объем журнальной статьи не позволяет подробно рассмотреть все элементы руководств по оценке технологий, поэтому будут рассмотрены основные, принципиальные положения, представленные в табличной форме (табл. 1).

ПЕРСПЕКТИВА ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспектива модели определяет виды затрат, которые будут использованы при оценке технологий. В ОТЗ используется пять видов перспектив:

- 1) институциональная (госпиталь),
- 2) пациента,
- 3) третьей стороны (страховые агентства),
- 4) государства (министерства здравоохранения),
- 5) общества.

Если ОТЗ использует институциональную перспективу, медицинские расходы будут связаны с проведением терапии в стенах госпиталя. Сюда будут включены расходы на содержание инвентаря, административные расходы (включая зарплату медсестер и врачей), лекарства и общехозяйственные расходы. Перспектива пациентов включает любые расходы семейного бюджета, связанные с болезнью, не покрываемые государством или третьей стороной. Перспектива общества включает расходы государства и пациентов, а также любые другие расходы, которое общество несет в связи с болезнью

¹ В России при проведении экономической оценки медицинских технологий используются термины «клинко-экономический анализ» и «фармакоэкономика» (прим. ред.).

² В связи с тем, что многие англоязычные термины, касающиеся экономической оценки переводятся на русский язык по-разному, в конце статьи приведено приложение, содержащее перечень основных терминов, обсуждаемых в статье, и их перевод.

Таблица 1. Основные положения руководств по оценке технологий в здравоохранении

Раздел руководства	Канада	Нидерланды	Швеция	Англия и Уэльс	Австралия
Название, время публикации	Руководство по экономической оценке технологий в здравоохранении (2006)	Руководство по фармакоэкономическим исследованиям (2006)	Общее руководство по экономической оценке (2003)	Руководство по методам оценки технологий (2008)	Руководство для фармацевтической промышленности (1995)
Организация – разработчик	Канадское агентство по лекарствам и технологиям в здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)	Совет по страхованию в здравоохранении (Health Care Insurance Board)	Совет по льготам в лекарственном обеспечении (Pharmaceutical Benefits Board)	Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)	Комитет по льготам в лекарственном обеспечении (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)
Перспектива исследования	Государственная система здравоохранения	Общество	Общество	Государственная система здравоохранения; персональные социальные службы	Общество; государственная система здравоохранения
Определение целевой популяции	+	–	+	+	+
Анализ подгрупп	+	–	+	+	+
Выбор технологии сравнения	Стандартное лечение	Стандартное лечение	Наиболее часто используемое лечение	Лучшая имеющаяся альтернатива; стандартное лечение	Стандартное лечение
Горизонт времени	Достаточно длительный, чтобы охватить разницу в затратах и эффектах между новой и существующей технологией	Достаточно длительный, чтобы подтвердить наличие эффекта и затрат в сравниваемых технологиях	Период времени, за который будут получены основные эффекты	Период времени, за который будут представлены основные различия между технологиями выраженных в эффектах и затратах на них	Зависит от течения болезни и задач исследования
Выбор методики анализа	«Затраты–полезность», «затраты–эффективность», минимизации затрат, «затраты–выгода», «затраты–последствия»	«Затраты–полезность», «затраты–эффективность», минимизации затрат	«Затраты–полезность», «затраты–эффективность»	«Затраты–полезность», «затраты–эффективность»	«Затраты–полезность», «затраты–эффективность», минимизации затрат, «затраты–выгода», «затраты–последствия»
Используемые ресурсы и затраты	Прямые затраты системы здравоохранения	Прямые и косвенные затраты как самой системы здравоохранения так и за ее пределами	Все соотносимые затраты. (производственные потери оцениваются по методу человеческого капитала)	Потенциальные прямые и косвенные затраты системы здравоохранения и персональной социальной службы	Прямые медицинские затраты; затраты социальной службы и косвенные затраты
Предпочитаемые единицы измерения эффекта	A3P: годы качественной жизни; A3B: желание платить	A3P: годы качественной жизни;	A3P: годы качественной жизни; A3B: желание платить	A3P: годы качественной жизни;	Эффективность, выраженная в натуральных и соотносимых с пациентом единицах
Предпочитаемый метод определения полезности	Стандартный игровой метод, сравнение временных затрат, опросники HUI, EQ–5D, SF–6D	Стандартный игровой метод, сравнение временных затрат, визуально–аналоговая шкала, опросники EQ–5D, HUI 2/3	Стандартный игровой метод, сравнение временных затрат, опросник EQ–5D	Предпочтительно EQ–5D	Не указано
Дисконтирование затрат	Основной вариант: 5%; Анализ чувствительности: 0%, 3%	Основной вариант: 4%	Основной вариант: 3%; Анализ Чувствительности: 0~5%; 3%	Основной вариант: 3.5%; Анализ Чувствительности: 0~6%	Основной вариант: 5%
Дисконтирование исходов	Основной вариант: 5%; анализ чувствительности: 0 и 3%	Основной вариант: 1.5%	Основной вариант: 3%; анализ чувствительности: 0~5%; 0%	Основной вариант: 3.5%; анализ чувствительности: 0~6%	Основной вариант: 0 или 5%
Анализ неопределенности	Односторонний, многосторонний и вероятностный анализы чувствительности	Односторонний и вероятностный анализы чувствительности	Не указано	Вероятностный анализ чувствительности	Односторонний и многосторонний анализы чувствительности

Обозначения: + Имеется в руководстве; – Не имеется в руководстве.

его члена. Затруднительным считается определение производственных потерь в связи с болезнью, т.к. потери заработной платы пациента или оплата больничных листов не в полной мере отражают потери, которое несет общество. Многие развитые страны, такие как Англия, Канада и Австралия, в качестве обязательной перспективы определяют государственную (министерства здравоохранения); перспектива общества имеет рекомендательный характер.

ЦЕЛЕВАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Целевая популяция – это группа пациентов, получающих новые медицинской технологии и лекарства. Характеристика целевой популяции должна быть подробно представлена в методической части ОТЗ. Например, в онкологии пациентов можно классифицировать по различным признакам: по расположению опухоли (легкие, желудок и т.д.), стадии болезни (I-IV); молекулярным маркерам (эстроген-положительные или эстроген-отрицательные рецепторы); в виду предыдущего лечения (операция, радио- или химиотерапия) и генотипам. Очень важно, чтобы в моделях указывались возраст пациентов, соотношение женщин и мужчин и сопутствующие заболевания. Анализ подгрупп на основе вышеуказанных характеристик пациентов является важной частью экономической оценки. Наличие подробной характеристики целевой популяции и анализ подгрупп является залогом высококачественной ОТЗ. Почти все страны (за исключением Нидерландов) включают этот критерий в свои руководства.

ВЫБОР ТЕХНОЛОГИЙ СРАВНЕНИЯ

Выбор технологий сравнения для анализа является важным элементом построения модели ОТЗ, т.к. ЛПР в первую очередь интересуются, насколько эффективна новая технология по сравнению с существующей стандартной. Существующие стандартные технологии используются для построения так называемого базового варианта модели. Стандартные технологии представляют собой повсеместно применяемые, либо технологии, рекомендуемые применять на практике медицинскими справочниками или инструкциями. Для более достоверного отражения реальной практики в моделях желательно рассматривать несколько альтернативных технологий сравнения. При наличии клинических результатов из различных источников наибольший приоритет отдается данным метаанализа или рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), где напрямую сравниваются анализируемые технологии, что позволяет избегать систематической ошибки. Например, различия в возрасте и сопутствующих болезнях пациентов, включенных в РКИ, могут повлиять на кли-

нические характеристики пациентов, а значит и на результаты модели. Примером технологии сравнения может служить препарат тамоксифен, используемый на протяжении многих лет в качестве стандартного лечения больных эстроген-положительным раком молочной железы ранней стадии и чувствительных к лечению гормонами [8]. Примером новой технологии лечения таких больных могут являться недавно появившиеся на рынке ингибиторы ароматазы летрозол и анастрозол, позволяющие сократить частоту рецидивов заболевания. При отсутствии прямых РКИ применяются косвенные, или не прямые методы сравнения с использованием систематического обзора и метаанализа. Примером прямого сравнения различных технологий может служить РКИ BIG 1-98, в котором сравниваются различные методы лечения гормонами для пациентов с одинаковыми клиническими характеристиками [9].

ГОРИЗОНТ ВРЕМЕНИ

Горизонт времени, или отрезок времени, рассматриваемый в модели, зависит от течения болезни и влияния, которое окажет на него новая технология. Почти во всех руководствах отмечается, что горизонт времени в базовом варианте должен быть достаточно долгим, чтобы можно было определить разницу в затратах и эффектах между новой и старой технологиями. При моделировании хронических заболеваний, таких как диабет, рак, деменция и т.д., в качестве горизонта времени используется продолжительность жизни пациента. Поэтому очень важно, чтобы в анализе указывался возраст пациентов, т.к. моделирование развития болезни будет производиться до самой смерти больных. Рекомендуется производить два вида анализа: краткосрочный – по данным РКИ, и долгосрочный – с экстраполяцией параметров на всю продолжительность жизни пациентов.

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД АНАЛИЗА

Метод анализа зависит от цели и задач исследования, целевой аудитории, для которой данное исследование производится, и наличия необходимых клинических данных. В последнее время в мире при определении сравнительной эффективности новых технологий наметилась тенденция использования анализа «затраты - полезность». Этот вид анализа имеет преимущество при наличии существенной разницы в качестве жизни при применении сравниваемых технологий, что обычно выражается в виде показателя «число лет качественной жизни». Другой вид анализа «затраты - эффективность» используется, когда анализ «затраты - полезность» неприемлем. Анализ «минимизации затрат» используется, когда клинические результаты сравниваемых технологий одинаковы. В этом случае сравниваются затраты на

Таблица 2. Связь между перспективой экономической оценки и соответствующими затратами*

Перспектива		Виды затрат	Примеры
Общество	Государственная система здравоохранения	Прямые затраты на финансирование государственной службы (не связанные с медициной)	Социальные службы (помощь на дому, доставка продуктов питания) Оплата инвалидности Специальное образование
		Прямые затраты на финансирование государственной системы здравоохранения	Лекарства и медицинская техника Оборудование, помещения и связанные с ними сопутствующие расходы Зарплата медицинских работников Медицинское обслуживание Стационарная помощь Неотложная помощь Службы диагностики и тестирования, научные исследования Реабилитация в специальных учреждениях или домашних условиях Участковая медицинская служба, социальные услуги Дома престарелых
	Пациенты	Прямые затраты пациентов и их семей	Расходы пациента на покупку лекарств, на платные стоматологические и другие услуги Транспортные расходы до места получения лечения Оплата услуг лиц, ухаживающих за больными Взносы страховым компаниям
		Затраты времени пациентов и их семей	Время, потраченное пациентом на дорогу и получение лечения Потерянное (неоплаченное) время пациентов и членов их семей по уходу за больными
	Производственные расходы		Потери, вызванные сокращением объемов производства, или кратко- и долгосрочные отсутствия на работе (в течение фрикционного периода) Затраты работодателя на найм и обучение нового сотрудника

* Использованы материалы CADTH (2006) с добавлениями.

реализацию этих технологий. Существуют также анализ «затраты - выгода» и анализ «затраты - последствия».

Все без исключения руководства рекомендуют расчет показателя приращения эффективности затрат при сравнении двух и более технологий в здравоохранении. Приращение эффективности затрат (ПЭЗ) представляет соотношение разницы усредненных затрат к разнице усредненных эффектов сравниваемых технологий. При анализе «затраты - полезность» ПЭЗ будет выражаться затратами на год качественной жизни. При анализе «затраты - эффективность» показатель эффекта обычно выражается в «натуральных» единицах, таких как «годы сохраненной жизни», «количество предотвращенных смертей» или «количество предотвращенных инфарктов миокарда», «количество обнаруженных мутаций» при сравнении генетических тестов.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ РЕСУРСЫ И ЗАТРАТЫ

Использованные ресурсы и затраты, учитываемые при проведении экономической оценки, зависят от перспективы исследования: системы здравоохранения, лечебного учреждения или страховой компании. Классификация расходов, связанных с использованием медицинских технологий, представлена в табл. 2. В развитых странах проводятся исследования, целью которых является детальное определение затрат при хронических заболеваниях, требующих значительных государственных ассигнований, таких как рак, диабет и

др. В качестве примера могут служить исследования, проведенные для определения прямых и косвенных затрат на лечение рака молочной железы в Канаде [10]. Такого рода исследования позволяют получить необходимые для моделирования данные по использованию ресурсов на всех стадиях болезни и расходы различных организаций, вовлеченных в этот процесс. Следует иметь в виду, что данные, полученные в более ранний период, должны быть приведены к соответствующему году с учетом инфляции (за этот период). При моделировании на долгосрочную перспективу руководства рекомендуют производить расчет производственных потерь с использованием метода фрикционных затрат, которые включают заработную плату и затраты, связанные с обучением нового персонала.

ИЗМЕРЕНИЕ ЭФФЕКТА

Почти все рассматриваемые руководства (за исключением австралийского) рекомендуют использование показателя «годы качественной жизни» в качестве единицы измерения эффекта от внедрения новых технологий в здравоохранении. Годы качественной жизни представляют собой продолжительность жизни с отличным (совершенным) здоровьем. Для измерения качества жизни в ОТЗ используется понятие полезности, или выгодности. Числовое выражение полезности представляет собой величину от 0 (смерть) до 1 (отличное или совершенное здоровье). Например: 10 лет жизни с полезностью 0,80 равно 8 годам качественной жизни. Преимущество использования показателя «годы качественной жизни» в ОТЗ заключает-

ся в возможности сравнивать различные медицинские технологии между различными болезнями и состояниями здоровья; это делает его универсальным показателем эффекта, что играет важную роль в процессе принятия решений.

Методы исчисления полезности делятся на две группы: прямые и косвенные. К прямым методам относятся: сравнение временных затрат, стандартный игровой метод, визуально-аналоговая шкала. К косвенным, рассчитываемым посредством индексов: HUI (Health utility index, дословно переводится как «Индекс полезности затрат») и EQ-5D – вопросник, созданный в Европе, включающий 5 доменов (подвижность, самостоятельность, активность, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия). В последние годы наиболее предпочтительным методом исчисления полезности является EQ-5D.

ДИСКОНТИРОВАНИЕ ЗАТРАТ И ЭФФЕКТОВ

Затраты и эффекты, используемые при расчетах ОТЗ, должны быть приведены к одному времени. Цены и стоимость прошлых лет индексируется с учетом инфляции: стоимость в будущих ценах вычисляется путем дисконтирования на временной горизонт, используемый в анализе. Ставка дисконтирования для основного варианта модели отличается в зависимости от того, для какой страны производится анализ: так, в Канаде и Австралии она составляет 5%, в Швеции 3%, в Англии и Уэльсе 3,5%. Обычно ставки дисконтирования на затраты и эффекты одинаковы, однако в Нидерландах рекомендуют различные ставки: 4% для затрат и 1,5% для эффекта. В руководствах рекомендуется проводить анализ чувствительности моделей к различным ставкам дисконтирования, например: 0; 3 и 7%.

АНАЛИЗ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ

При построении модели аналитики сталкиваются с проблемой, получившей название «неопределенности». Проблема неопределенности чаще всего возникает из-за отсутствия необходимых данных, неточной оценки и методологических противоречий. Поэтому одной из основных задач моделирования в ОТЗ является систематический и тщательный анализ влияния неопределенности на результаты модели. Различают два вида неопределенности: параметров модели и методов моделирования. Неопределенность модели тестируется с помощью метода, получившего название анализ чувствительности.

Руководства рекомендуют следующие виды анализа чувствительности:

- односторонний анализ чувствительности - каждый параметр модели меняется индивидуально, для того, чтобы оценить влияние этого параметра на результаты модели;

- многосторонний анализ чувствительности - одновременно меняются два или более параметров модели и оценивается их совокупное влияние на результат (иногда этот вид анализа называют сценариями);
- пороговый анализ чувствительности - определяет такое критическое значение параметра, выше или ниже которого меняются выводы исследования;
- вероятностный анализ чувствительности - для неопределенных параметров модели определяют возможные верхние и нижние границы значений, затем модель многократно «симулируется» в пределах этих значений (например, при симулировании Монте-Карло модель «обкатывается» до 10 тыс. раз).

Результаты вероятностного анализа чувствительности обычно представляются на графике «затраты - эффект». Следует отметить, что вероятностный анализ чувствительности в последние годы приобретает все более важное значение. Так, в рекомендациях руководства 2008 г., разработанного для Англии и Уэльса, отсутствуют односторонние и многосторонние анализы чувствительности, но подчеркивается роль вероятностного анализа чувствительности при решении проблемы неопределенности параметров.

Представленный обзор показал, что по большинству положений ОТЗ руководства разных стран имеют одинаковые подходы. Такие положения включают: выбор технологий сравнения, временные горизонты, использование показателя приращения эффективности затрат и выбор метода анализа. Это свидетельствует о гармонизации руководств по ключевым аспектам, которое может быть объяснено использованием единого шаблона.

Однако существуют и определенные разногласия в таких разделах как перспектива, целевая популяция, измерение эффекта, ставки дисконтирования, методики анализа неопределенности, используемые ресурсы и затраты. Различия в перспективе и используемых ресурсах и затратах объясняются прежде всего различиями в системах здравоохранения стран. Хотя многие руководства в качестве приоритетной указывают перспективу общества, почти все они рекомендуют проведение анализа с позиции затрат системы здравоохранения. Объясняется это, прежде всего, трудностями оценки косвенных затрат, таких как производственные потери и семейные расходы в связи с болезнью.

Разработка руководств – сложный и динамичный процесс. Количество руководств в мире неуклонно возрастает и, скорее всего, их содержание будет изменяться и совершенствоваться в будущем в зависимости от конъюнктуры и спроса. Развитие содержания руководств будет основываться на вза-

имодействия заинтересованных сторон: государства, групп пациентов, индустрии, исследователей и т.д. Эти стороны обычно имеют конфликт интересов, поэтому руководства должны учитывать интересы всех сторон и служить эффективным регулятором продвижения медицинских технологий на рынке.

Цели и задачи руководства зависят от того, какую роль экономическая оценка играет в процессе ценообразования, финансирования и субсидирования медицинских технологий в каждой отдельно взятой стране. В странах, где руководства отсутствуют и процесс финансирования медицинских технологий не требует экономического обоснования, создание и развитие руководств возможно в два этапа. На первом этапе разрабатываются руководства, в задачу которых входит улучшение методологических основ ОТЗ. На втором этапе, при условии, что в процессе принятия решений будут учитываться результаты экономической оценки новой технологии, будут разрабатываться руководства, учитывающие тре-

бования, необходимые для финансирования новых технологий государством. Немаловажным фактором широкого применения подобных руководств в медицине является использование общепринятой и понятной терминологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006.
2. Guidelines for pharmacoeconomic research, updated version: Netherlands. 2006 <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/en/documents/procedures/guidelines-pharmacoeconomic-research.pdf> Accessed Nov. 23 2011.
3. General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board: Sweden (LFNAR 2003:2) http://www.ispor.org/peguidelines/source/Guidelines_in_Sweden.pdf Accessed Nov. 23 2011.
4. Guide to the Methods of Technology Appraisal: UK, London National Institute for Clinical Excellence 2004 <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf> Accessed Nov. 23 2011.
5. Guidelines for the Pharmaceutical Industry on Preparation of Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: including major submissions involving economic analyses. Australia. 1995. <http://www>.

Приложение. Перечень основных англоязычных терминов, использованных в руководствах по экономической оценке технологий, и их перевод

Base-case (reference case)	Базовая (основная, референтная) модель
Bias	Систематическая ошибка, смещение
Choice of comparator	Выбор технологии сравнения
Cost-benefit analysis	Анализ «затраты-выгода»
Cost-consequences analysis	Анализ «затраты-последствия»
Cost-effectiveness analysis	Анализ «затраты-эффективность»
Cost-minimization analysis	Анализ минимизации затрат
Cost-utility analysis	Анализ «затраты-полезность»
Discounting	Дисконтирование
Guideline	Руководство
Head-to-head comparison	Прямое сравнение
Incremental Cost-effectiveness Ratio	Показатель приращения эффективности затрат, инкрементальное соотношение «затраты/эффективность»
Perspective	Перспектива (точка зрения, позиция) исследования
Societal perspective	Перспектива общества
Quality-adjusted Life Years (QALY)	Год качественной жизни
Randomized controlled trial	Рандомизированное контролируемое исследование (испытание)
Sensitivity analysis	Анализ чувствительности
Multi-way sensitivity analysis	Многосторонний анализ чувствительности
One-way sensitivity analysis	Односторонний анализ чувствительности
Probabilistic sensitivity analysis	Вероятностный анализ чувствительности
Threshold sensitivity analysis	Пороговый анализ чувствительности
Standard gamble	Стандартный игровой метод
Target population	Целевая популяция
Time horizon	Горизонт времени
Life-time horizon	Горизонт времени, включающий всю продолжительность жизни пациентов
Time-trade off	Сравнение временных затрат
Uncertainty	Неопределенность
Utility	Полезность
Visual analogue scale	Визуальная аналоговая шкала

health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-pubs-pharmpac-gusubpac.htm Accessed Jan 3, 2012

6. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е дополненное, с приложениями / Под ред. П.А. Воробьева. М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. - 778 с.
7. Сура М.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Кубанова А.А. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) у пациентов с тяжелой степенью псориаза // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. № 2(4) стр.23-29
8. Delea T., El-Ouagari K., Karnon J., Sofrygin O. Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone-receptor positive early breast cancer from a Canadian perspective. Breast Cancer Res Treat. 2008; 108: 375-387.
9. The BIG 1-98 Collaborative Group Letrozole Therapy Alone or in Sequence with Tamoxifen in Women with Breast Cancer. N Engl J Med. 2009 Aug 20; 361 (8); 766-76
10. Will B.P., Berthelot J.M., Le Petit C., et al. Estimates of the lifetime costs of breast cancer treatment in Canada. Eur J Cancer. 2000; 36(6): 724-735.

Сведения об авторах:

Джалалов Санджар Чингизович

старший аналитик, Фармакоэкономическая группа Онкологического комитета провинции Онтарио, д-р экон. наук

Джалалова Дильфуза Хамидовна

научный ассистент, Фармакоэкономическая группа Онкологического комитета провинции Онтарио, к-т пед. наук

Джеффри Стюарт Хоч

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

Адрес для переписки:

30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department
Toronto Canada

416-864-6060 ext. 2194

E-mail: HochJ@smh.ca ; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE.

Methodology

Review of Health Technology Assessment Guidelines: the Key Issues in Building Economic Models

S.Ch. Dzhalalov, D.H. Dzhalalova, D.S. Hoch

The article is a review of guidelines for health technology assessment in the countries where economic evaluation is used to support decision making on financing of the new medical technologies. The comparative analysis of the main regulatory issues of the guidelines and explanation of the key elements of model development are provided. Examples of implementation of the guidelines in modern practice are highlighted.

KEYWORDS: health technology assessment, economic evaluation, modeling, cost-effectiveness

Перспективы использования регистров хронических заболеваний для проведения ретроспективных исследований на примере регистра больных сахарным диабетом Московской области

И. В. Мисникова, А. В. Древаль, Ю. А. Ковалева

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Россия

Регистры хронических заболеваний – один из видов информационных систем, необходимых для реализации системного подхода к учету случаев болезни, определению объема необходимых затрат на лечение и контролю качества оказания медицинской помощи. На примере ретроспективного открытого когортного исследования, выполненного на основании данных, содержащихся в регистре сахарного диабета (СД) Московской области, проведена ретроспективная оценка 5-летнего риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у лиц, заболевших СД типа 2 (СД 2) в 2004 г., и определение ассоциации риска с приемом различных сахароснижающих препаратов. Установлено, что прием препаратов сульфонилмочевины в качестве стартовой терапии при СД 2 через 5 лет после установления диагноза ассоциирован с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности, риском развития ОНМК и смерти от него, а также риском развития ИМ по сравнению со стартовым лечением метформином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: регистр, сахарный диабет (СД), ретроспективное исследование, сердечно-сосудистые риски.

Хронические заболевания, такие как сахарный диабет (СД), болезни легких и ишемическая болезнь сердца являются основными причинами инвалидизации и смертности в странах Европы, Северной Америки и России. Для реализации системного подхода к учету случаев болезни, определению объема необходимых затрат на лечение и контролю качества оказания медицинской помощи во многих странах создаются компьютерные регистры хронических заболеваний.

Регистры хронических заболеваний являются одним из видов информационных систем, помогающим врачам и организаторам здравоохранения оценить эпидемиологическую ситуацию в целом, а также повысить качество оказания медицинской помощи населению. На основании данных регистра рассчитываются следующие показатели: регистрируемая распространенность, заболеваемость, смертность, летальность, средняя продолжительность жизни. Кроме того, может быть проведен анализ основных причин смерти больных, внесенных в регистр, и их связи с данным заболеванием. Регистр позволяет сортировать информацию для выделения группы больных, не достигших цели лечения, для выяснения причин и проведения коррекции лечения. Также регистр делает возможным расчет индивидуальной степени риска развития тяжелых осложнений и смерти больных, основываясь

на данных анамнеза, результатах лабораторного и инструментального обследований.

Успешное функционирование регистров хронических заболеваний возможно при соблюдении нескольких условий: наличие надежного программного обеспечения; внесение всей необходимой информации о каждом зарегистрированном больном данным хроническим заболеванием; постоянный мониторинг качества и достоверности информации, внесенной в регистр; активное использование регистра лечащими врачами для повышения качества оказания медицинской помощи; анализ информации регистра организаторами здравоохранения для прогнозирования объема затрат на лечение данной категории граждан; проведение научного анализа эпидемиологической ситуации в регионе.

В настоящее время все больший интерес вызывает возможность использования регистров хронических заболеваний для проведения ретроспективных клинических исследований. Не секрет, что в области клинических испытаний лекарственных препаратов назревает определенный кризис. Очевидно, что для заключения об эффективности и безопасности того или иного препарата требуются многолетние исследования с включением большого количества пациентов. Для этого необходимы значительные материальные и трудовые ресурсы, которые могут быть найдены только при помощи крупных фармацевтических компаний. С другой стороны, часто критерии включения

и не включения в клиническое исследование резко ограничивают изучаемую когорту пациентов, отсекая больных с осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Это может привести к тому, что в реальной клинической практике препарат назначается категории больных, у которой его безопасность и эффективность, по существу, не изучались. Кроме того, длительность запланированных клинических испытаний иногда не позволяет провести анализ эффективности и безопасности по конечным точкам, и применяются так называемые суррогатные маркеры. Использование данных регистров хронических заболеваний для оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов может способствовать решению возникших проблем.

В Московской области регистр больных СД был создан в 2003 г. на базе компьютерной программы «Государственный регистр больных сахарным диабетом» (ГР). Программа разработана компанией «Контекст Консалтинг» по заказу Министерства здравоохранения РФ и ФГУ Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения РФ в виде объединенной базы данных, содержащей информацию о больных СД из 68 муниципальных образований Московской области. В регистре собраны сведения о больных СД, проживающих на территории Московской области и состоящих на учете в ЛПУ Подмоскovie. Обновление базы данных регистра происходит ежегодно: внесение информации о новых случаях заболевания СД, снятии с учета, об осложнениях и их стадиях, результатах лабораторных обследований, а также об изменениях в сахароснижающей терапии.

Очевидно, что для использования базы данных регистра с целью проведения аналитических исследований необходим определенный уровень качества информации. При разработке организационной и функциональной структуры регистра СД Московской области были предусмотрены определенные механизмы, которые позволяют повысить достоверность информации, содержащейся в его базе данных. В Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (ГУ МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского создан информационно-методический центр, отвечающий за функционирование регистра СД Московской области. Сотрудниками центра являются как специалисты по работе с программным обеспечением, так и врачи-эндокринологи. На первом этапе на базе центра были организованы семинары для эндокринологов и операторов из муниципальных образований по обучению работе с программным обеспечением Государственного регистра СД РФ. На втором этапе сотрудники центра проводили проверки организации работы регистра на местах и оказывали помощь при возникновении технических проблем.

На третьем этапе был организован сбор баз данных из районов Московской области. Это дало возможность уже в 2003 г., в первый год создания регистра, собрать информацию по большинству больных СД из всех муниципальных образований Московской области. Однако при обработке базы данных за 2003 г. был выявлен целый ряд ошибок и несоответствий в базах данных, поступающих из районов. Для исправления сложившейся ситуации был предпринят ряд мер. В частности, разработан алгоритм проверки качества данных регистра, позволяющий эндокринологу самостоятельно выявить ошибки своей базы данных. На базе кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ был создан цикл тематического усовершенствования на тему «Регистр сахарного диабета в практике врача эндокринолога», по программе которого прошли обучение эндокринологи практически из всех муниципальных образований Московской области. Создание этого цикла позволило обучить врачей не только вводить информацию в компьютерную программу регистра, но и применять ее в дальнейшем для составления отчетов и выполнения аналитической работы. В настоящее время качество информации, содержащейся в регистре, дает возможность использовать ее для аналитической работы. На примере ретроспективного открытого когортного исследования, проведенного на основании данных регистра СД Московской области, проанализированы его преимущества, а также проблемы и ограничения.

Целью данного исследования стала оценка 5-летнего риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у лиц, заболевших СД типа 2 в 2004 г., и определение ассоциации риска с приемом различных сахароснижающих препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На конец 2008 г. в регистре СД Московской области содержалась информация о 189 557 больных СД (СД типа 1 – 11 236 и СД типа 2 – 178 321 человек), зарегистрированных в ЛПУ области.

На первом этапе из данных регистра СД была выделена группа пациентов, заболевших СД типа 2 (СД 2) в 2004 г. Среди них монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в год диагностики была назначена 72,4% больных: 8,8% – метформин, 61,8% – препараты сульфонилмочевины (ПСМ), 1,8% – другие ПССП, 9,3% – комбинация ПССП, 3,6% – инсулинотерапия, 14,7% – только диета. На втором этапе сформирована выборка больных СД 2, заболевших диабетом в 2004 г., которым в год диагностики была назначена монотерапия ПССП. В исследование не включались пациенты, не принимавшие сахароснижающие препараты, а также получавшие комбинацию двух или

трех ПССП в 2004–2008 гг. Также из анализа были исключены те, кому после установления диагноза СД 2 сразу назначался инсулин (в первый год диагностики), либо в период наблюдения с 2004 по 2008 гг. больные были переведены на монотерапию инсулином.

Диагноз СД 2 в 2004 г. установлен 10 521 человеку. Из них монотерапию ПССП (метформин, глибенкламид, гликлазид или гликвидон) с 2004 по 2008 гг. получали 5956 больных СД 2, которые и были включены в окончательный анализ.

Больных СД 2, вошедших в исследование, разделили на когорты в зависимости от типа получаемой терапии: метформин, гликлазид, глибенкламид или гликвидон. Пациентов, принимавших другие ПССП, исключили из анализа ввиду крайне небольшой их численности. Характер терапии у исследуемой выборки прослежен с 2004 по 2008 гг. Больные, переведенные с терапии метформин на прием ПСМ или наоборот, были исключены из анализа. Принадлежность к группе определялась на основании стартовой терапии. Большинство пациентов изучаемой выборки получали ПСМ (89,9%), среди которых чаще всего использовался глибенкламид (57,8% от всех назначений). На втором месте по частоте применения находился гликлазид (24,8%), на третьем – гликвидон (7,3%). Терапия метформин была назначена 10,1% больных СД 2. За период наблюдения средняя доза метформина составила 1100 ± 540 мг/сут, гликвидона – $2,4 \pm 0,8$ табл./сут.

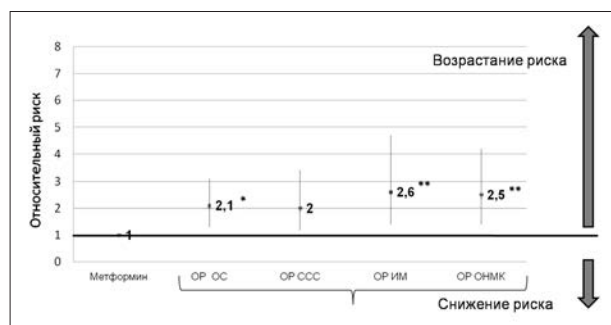
Данные на каждого пациента были проанализированы, начиная с 2004 г. до снятия с учета по причине смерти, смены места жительства или окончания периода наблюдения. Срок применения анализируемых препаратов (метформина и ПСМ) составил 5 лет, за исключением умерших пациентов.

За исследуемый период были отслежены случаи смерти от любых причин, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и ОНМК. Информация о смерти и ее причинах, а также о развитии ИМ и ОНМК получена из базы данных регистра СД Московской области. Смертью от сосудистых заболеваний считалась смерть, кодированная в регистре как смерть от хронической сердечной недостаточности, ИМ или ОНМК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего из 5956 больных СД 2 с 2004 по 2008 гг. умерло 640 человек. Общая выживаемость исследованной выборки больных СД 2 за этот период составила 89,3%. Самой высокой она была в группе метформина (96,1%). Среди пациентов, получавших ПСМ, наибольшая выживаемость отмечена в группе гликлазида (90,2%), а самая низкая – у принимавших гликвидон (87,4%). В целом относительный риск (ОР) общей смертности у пациентов, принимавших ПСМ, был выше в 3 раза по сравнению с метформин, $p < 0,0001$.

Поскольку это исследование было ретроспективным, исходно группы больных могли различаться по ряду важных параметров, влияющих на выживаемость (пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний). Для того чтобы уменьшить влияние других факторов на риск смерти, ИМ и ОНМК, риски первичных исходов были проанализированы после стратификации выборки по полу, возрасту, наличию стенокардии и ИМ в анамнезе (до 2004 г.) путем проведения мультифакторного анализа. Исходно группы практически не отличались по доли больных с артериальной гипертензией (на метформине – 51%, на ПСМ – 51,2%). После стратификации выборки по возрасту, полу и частоте стенокардии у больных на ПСМ по сравнению с группой пациентов, получавших метформин, был отмечен достоверно более высокий ОР общей и сердечно-сосудистой смертности, ИМ, ОНМК, а также смерти от ОНМК ($p < 0,05$) (рисунок).



Относительный риск общей смертности (ОР), сердечно-сосудистой смертности (ССС), ИМ и ОНМК при лечении ПСМ в сравнении с метформин. ОР рассчитан по методу регрессии Кокса; выборка стратифицирована по возрасту, индексу массы тела и частоте стенокардии; * $p < 0,0001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$.

Следует отметить важность проведения стратификации по факторам, потенциально влияющим на развитие конечных точек. Чем больше информации хранится в регистре, тем выше шансы сделать результаты исследования более объективными. Так, отсутствие в регистре данных о наличии сердечной недостаточности не позволило провести стратификацию по этому признаку. Это служит определенным ограничением, т.к. сердечная недостаточность является противопоказанием к приему метформина, но не к ПСМ. Несомненно, наличие сердечной недостаточности влияет на частоту неблагоприятных клинических исходов. Следует отметить, что в последние годы появились публикации, свидетельствующие о безопасности применения метформина при сердечной недостаточности у больных СД 2 [1, 2], и как показывают исследования, многие эндокринологи используют метформин при наличии этого заболевания [3, 4]. Поэтому нельзя исключить, что среди больных, получавших метформин в нашем исследовании, была определенная доля лиц с сердечной недостаточностью.

Таким образом, у нас нет убедительных данных о том, что исследуемые когорты больных исходно отличались по рискам неблагоприятных клинических исходов.

Исследования последних лет, проведенные в разных странах, подтверждают преимущества терапии метформином по сравнению с другими ПССП, в частности с ПСМ, в плане снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Так, ретроспективный анализ, проведенный в Канаде, включал наблюдения за 1150 больными СД 2, получавшими метформин, и 3033 больными СД 2 на ПСМ. Анализ продемонстрировал снижение общей смертности у больных на метформине на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,48–0,74) [5]. Согласно результатам другого исследования, выполненного в Шотландии и включавшего данные о 5730 больных СД 2, риск общей и сердечно-сосудистой смертности за 8 лет наблюдения был выше у больных, получавших ПСМ, по сравнению с группой на метформине (ОР общей смертности 1,43; 95% ДИ 1,15–1,17; ОР сердечно-сосудистой смертности 1,70; 95% ДИ 1,18–2,45) [6].

Наконец, преимущества метформина по сравнению с другими препаратами продемонстрировали результаты систематического обзора, опубликованного в конце 2008 г. E. Selvin с соавт. и включавшего 40 клинических исследований по ПССП, согласно которым риск сердечно-сосудистой смертности был достоверно ниже на метформине – на 26% по сравнению с лечением другими сахароснижающими препаратами [7]. Следует подчеркнуть, что все представленные исследования были ретроспективными и также имели ряд ограничений.

Однако повышение риска смертности и развития ИМ и ОНМК в сравнении с терапией метформином по-разному выражено при приеме различных ПСМ. Так, в наибольшей степени риски повышаются у больных, принимавших глибенкламид. На фоне приема гликлазида после стратификации выборки по возрасту не обнаружено достоверного повышения риска сердечно-сосудистой смертности и смерти от ОНМК в сравнении с метформином. Кроме того, при оценке рисков внутри группы ПСМ отмечены значительные снижения рисков на гликлазиде по сравнению с глибенкламидом. Известно, что гликлазид обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с глибенкламидом в плане снижения риска гипогликемических реакций. В связи с этим, в консенсусе ADA/EASD (Американская Диабетическая Ассоциация и Европейская Ассоциация по изучению диабета) рекомендуется отдавать предпочтение гликлазиду и глимепириду как более безопасным по сравнению с глибенкламидом и хлорпропамидом. Безопасность гликлазида подтверждается и нашими данными по снижению при его приеме рисков общей и сердечно - сосудистой смертности, ОНМК, в том числе и фатальных, по сравнению с когортой больных, принимавших глибенкламид. Другое возможное объяснение неблагоприятного воздействия глибенкламида

на выживаемость – его влияние на процесс метаболической адаптации миокарда к ишемии. Этот процесс, активизируемый при открытых АТФ-зависимых калиевых каналах в мембранах миокардиоцитов, полностью подавляется глибенкламидом, блокирующим все виды КАТФ-каналов, и не нарушается при использовании гликлазида и глимепирида [8, 9].

Полученные результаты являются поводом для дальнейшего изучения безопасности использования различных ПССП в рамках многолетних проспективных исследований.

Помимо достижения основных целей, заявленных выше, данный анализ должен был продемонстрировать возможности регистра как источника информации для проведения ретроспективных исследований с целью оценки риска смертности и развития осложнений на фоне применения различных ПССП. Регистр позволяет получить сведения как по отдельной когорте больных, так и в целом по всей группе пациентов, зарегистрированных в регионе. Несомненную ценность представляют данные по первичным конечным исходам: смертям, инфарктам миокарда, инсультам и т.д. В этой связи очень важно, чтобы информация была внесена в базу данных в полном объеме. В настоящее время в регистре крайне мало сведений по суррогатным точкам, к которым относятся уровень гликированного гемоглобина и гликемия. Это ограничивает эффективность анализа, т.к. не позволяет в полной мере оценить степень компенсации диабета у групп сравнения. К тому же существует ряд технических трудностей. При переносе информации из регистра в статистическую программу для дальнейшей обработки данные по одному больному выдаются не одной строкой, а несколькими. Эти так называемые «дубли» приходится удалять вручную. При обработке нескольких тысяч наблюдений на это уходит до 30 часов рабочего времени, что затягивает процесс статистической обработки материала. При увеличении числа наблюдений до десятков или сотен тысяч такой анализ требует привлечения дополнительных рабочих ресурсов и во много раз увеличивает время обработки информации. Для обеспечения полноценного статистического анализа материала, содержащегося в регистре, необходимо усовершенствовать существующую компьютерную программу регистра, предусмотрев удобный для пользователя механизм конверсии данных в существующие статистические программы или интегрировать в программное обеспечение регистра статистические модули, позволяющие проводить современную статистическую обработку данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание регистров хронических заболеваний позволяет систематизировать подход к учету всех случаев болезни, осуществлять эпидемиологический анализ си-

туации по данной нозологии, отслеживать в динамике информацию о состоянии здоровья больных тем или иным заболеванием, определять объем необходимых затрат на лечение, а также проводить контроль за качеством оказываемой им лечебно-профилактической помощи.

Помимо реализации основных задач регистр может служить источником информации для проведения ретроспективных исследований с целью оценки риска смертности и развития осложнений на фоне применения различных ПССП. Данный анализ может проводиться как по отдельным, заранее определенным группам больных, так и в целом по всем зарегистрированным пациентам, как по отдельным муниципальным образованиям, так и по всему региону. Особую ценность представляют имеющиеся в регистре сведения по первичным конечным исходам, таким как смерть, ИМ, ОНМК и т.д.

Использование данных регистра СД Московской области позволило провести ретроспективное исследование по оценке 5-летнего риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также ИМ и ОНМК у лиц, заболевших СД 2 в 2004 г., и определению ассоциации риска с приемом различных сахароснижающих препаратов. Это дало возможность, учитывая меньшую вероятность неблагоприятных клинических исходов, подтвердить преимущество использования метформина как препарата выбора при впервые возникшем СД 2, а также выявить различия в безопасности ПСМ.

Таким образом, проведение ретроспективных исследований на основании данных, содержащихся в регистрах хронических заболеваний, позволяют сделать выводы о безопасности и эффективности терапии различными препаратами на основании реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gundewar S., Calvert J., Jha S., et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ Res* 2009; 104: 403–411.

2. Roberts F, Ryan G J. The safety of metformin in heart failure. *Annals of Pharmacotherapy* 2007; 41(4): 642–646
3. Horlen C., Malone R., Bryant B., et al. Frequency of inappropriate metformin prescriptions. *JAMA* 2002; 287: 2504–2505.
4. Rakovac I., Jeitler K., Gfrerer R.J., et al. Patients with type 2 diabetes treated with metformin: prevalence of contraindications and their correlation with discontinuation. *Diabet Med* 2005; 22: 662–664.
5. Johnson J.A., Simpson S.H., Toth E.L., et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 497–508.
6. Evans M., Ogston S. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930–936.
7. Selvin E., Bolen S., Hsin-Chieh Yeh, et al. A systematic review. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. *Arch Intern Med* 2008; 168 (19): 2070–2080.
8. Александров А.А. Сердечно-сосудистые осложнения и современный алгоритм сахароснижающей терапии: «Флорентийская перспектива» // РМЖ. 2010. № 14. С. 879–883.
9. Nagashima K., Takahashi A., Ikeda H., et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabet Res Clin Pract* 2004; 66: 75–78.

Сведения об авторах:

Мисникова Инна Владимировна

ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ, доцент кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ, д-р мед. наук

Древал Александр Васильевич

руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ зав. кафедрой эндокринологии ФУВ МОНИКИ, главный эндокринолог Московской области, д-р мед. наук, профессор

Ковалева Юлия Александровна

научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ, ассистент кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

129 110, г. Москва, ул. Щепкина д. 61/2

Телефон: +7 (495) 688-9593

E-mail: inna-misnikova@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE.

Methodology

Chronic Diseases Registries for Retrospective Studies: Diabetes Mellitus Registry of Moscow Region

I.V. Misnikova, A.V. Dreval, Y.A. Kovaleva

Chronic disease registries belong to the information systems needed for implementation of a systematic approach to disease recording, to identifying the required treatment costs and performing medical care quality control. In a retrospective open-label cohort study which was based on the data from diabetes mellitus (DM) registry of the Moscow region, the 5-year overall and coronary heart disease mortality rates, the risk of myocardial infarction and stroke were retrospectively evaluated in patients suffered from type 2 DM in 2004. An association between the aforementioned risks and intake of the various blood glucose-lowering medications was investigated. It was demonstrated that intake of the sulfonylurea class drugs as a standard type 2 DM therapy after 5 years since diabetes was diagnosed was associated with increased rates of the overall and coronary heart disease mortality, increased risk of stroke and stroke-related death in comparison with initial metformin therapy. Prerequisites for the successful functioning of the chronic disease registries are availability of reliable information software; data accuracy and completeness; active use of the registries by physicians for the improvement of medical care quality; on-time analysis of the registry information by healthcare managers for predicting the required treatment costs; analysis of epidemiological situation in the region.

KEYWORDS: registry, diabetes mellitus, retrospective study, risk of coronary heart disease

Финансирование мероприятий по противодействию ВИЧ-инфекции

О.В. Обухова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ФГБУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития России»), Москва, Россия

В статье обосновывается необходимость финансового анализа расходов в области противодействия распространению ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации. Приведены результаты оценки по данным специальных исследований ФГБУ «ЦНИИ ОИЗ Минздравсоцразвития» для Отчета РФ перед специальной сессией Генеральной Ассамблеи ООН по ВИЧ/СПИДу (ССГАООН). Даны рекомендации по использованию полученных результатов для планирования деятельности страны в области противодействия распространению ВИЧ-инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ-инфекция, отчет ССГАООН, финансовый мониторинг.

Одним из ключевым индикаторов Отчета Российской Федерации перед специальной сессией Генеральной Ассамблеи ООН по ВИЧ/СПИДу (ССГАООН) о достижениях в деле борьбы с распространением ВИЧ-инфекции является показатель № 1 «Внутренние расходы в связи с ВИЧ/СПИДом». Он представляет собой матрицу расходов с указанием источников финансирования по направлениям деятельности в области противодействия ВИЧ-инфекции. Периодичность предоставления такой информации – один раз в два года. Основная цель сбора данных на международном уровне – оценка приверженности страны в борьбе с распространением ВИЧ-инфекции. Кроме того, собранная информация должна помочь лицам, принимающим решение на уровне государства, оценить, насколько направления расходования средств соответствуют существующим потребностям страны в мерах по противодействию ВИЧ-инфекции. Мониторинг финансовой информации вкупе с данными о прогнозе эпидемиологических показателей позволяет прогнозировать потребности в ресурсах на будущее. Сведения, собранные на международном уровне, дают возможность не только оценить масштабы ответных мер мирового сообщества на распространение ВИЧ-инфекции, но и являются обоснованием для выделения средств на эти цели.

Работа по сбору и анализу данных для индикатора № 1 за 2004, 2006 и 2008 гг. проводилась ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». В основу легли международные подходы и рекомендации Объединенной программы по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS) к оценке национальных расходов на ВИЧ/СПИД, методики системы счетов здравоохранения РФ, собственные разработки по проведению

финансово-экономического мониторинга программ и мероприятий по ВИЧ/СПИД в РФ.

Финансирование деятельности в области предупреждения и борьбы с социально значимыми заболеваниями является государственным обязательством и осуществляется из всех источников финансирования, разрешенных законодательством РФ. Вся работа данной сферы укладывается в действие программ различного уровня. Текущая деятельность системы здравоохранения, в частности оказание медицинской помощи в различных ее аспектах (амбулаторная, стационарная, лабораторная служба и т.д.), также производится в рамках и за счет средств Программы государственных гарантий оказания медицинской помощи населению.

Мероприятия в области предоставления социальных услуг населению, а также выполнение профилактических программ среди групп населения, уязвимых к заражению, осуществляются как за счет государственных средств, так и за счет финансирования со стороны международных, благотворительных организаций и частных компаний в рамках соответствующих программ.

С целью предупреждения распространения ВИЧ-инфекции и снижения социально-экономических последствий от ее распространения Верховный Совет РФ в 1993 г. впервые утвердил Федеральную целевую программу «Анти-ВИЧ/СПИД» на 1993–1995 гг. Затем она была пролонгирована, но до 1997 г. из федерального бюджета фактически не финансировалась [1]. Следующие федеральные программы являлись логическим продолжением предыдущей, и на их выполнение уже расходовались значительные государственные средства.

Наряду с государственным финансированием, в РФ осуществляются программы и мероприятия по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД за счет общественных российских и международных организаций и фондов (Глобальный Фонд по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией).

Сбор информации, представленной в данном обзоре, проводился на основе специальных запросов в органы управления системой регионального здравоохранения, а также в негосударственные организации, которые осуществляют программы и мероприятия по борьбе с ВИЧ-инфекцией на территории РФ. Использованы также данные Глобального обзора ситуации по ВИЧ/СПИД в мире, опубликованного UNAIDS за 2010 г.

Для учета расходов системы здравоохранения, связанных с оказанием медицинской помощи населению при ВИЧ-инфекции, был организован сбор формы государственного статистического наблюдения № 62 «Сведения об оказании и финансировании медицинской помощи населению» от всех головных специализированных учреждений субъектов РФ. Для оценки затрат по отдельным мероприятиям, информация о деятельности которых не нашла отражения в формах статистического наблюдения (например, расходы системы образования на обучающие программы, расходы на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку и др.), проведен экспертный анализ. Он базировался на демографических и эпидемиологических данных государственной и отраслевой статистики, информации Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, Федеральной службы государственной статистики, Министерства образования и науки РФ.

В 2006–2009 гг. в России произошел значительный прогресс в улучшении доступа к профилактическому лечению, уходу и поддержке при ВИЧ-инфекции, в том числе благодаря значительному росту финансовых вло-

Таблица 1. Финансирование программ противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ за 2004–2008 гг., млрд руб.

Расходы на ВИЧ	Годы					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Государственные	0,95	0,19	6,9	10,7	9,0	19,2
Общие	1,2	0,75	8,3	Нет данных	12,0	21,3

жений в программы и мероприятия, направленные на противодействие распространению ВИЧ-инфекции [2]. Начиная с 2005 г., когда в РФ стартовал Национальный приоритетный проект «Здоровье», общее финансирование мероприятий, связанных с ВИЧ-инфекцией по сравнению с расходами 2004 г. увеличилось к 2009 г. в 18 раз и составило 21,3 млрд руб. (табл. 1). Из общего объема средств, направленных на программы и мероприятия по противодействию распространения ВИЧ-инфекции на территории РФ, на долю государственных пришлось свыше 90%, что составило 1,3% от всех государственных затрат на систему здравоохранения.

Значительно изменилось соотношение государственных и международных расходов в сторону снижения последних. Это говорит о росте приверженности государства делу борьбы с ВИЧ-инфекцией (рис. 1) [5, 6].

В странах бывшего СССР ситуация неоднозначная – половина из них находится в значительной финансовой зависимости от международных доноров. С одной стороны, международные специалисты привносят в политику стран-реципиентов свой богатейший опыт и рекомендации по разработке и организации мер, способных остановить распространение ВИЧ-инфекции. С другой, – диктуют свои условия реализации финансируемых программ и мероприятий, зачастую без учета особенностей и потребностей страны.

На рис. 2 представлены данные из Глобального отчета UNAIDS за 2011 г. по некоторым странам Восточной Европы и Средней Азии. Как видим, наи-

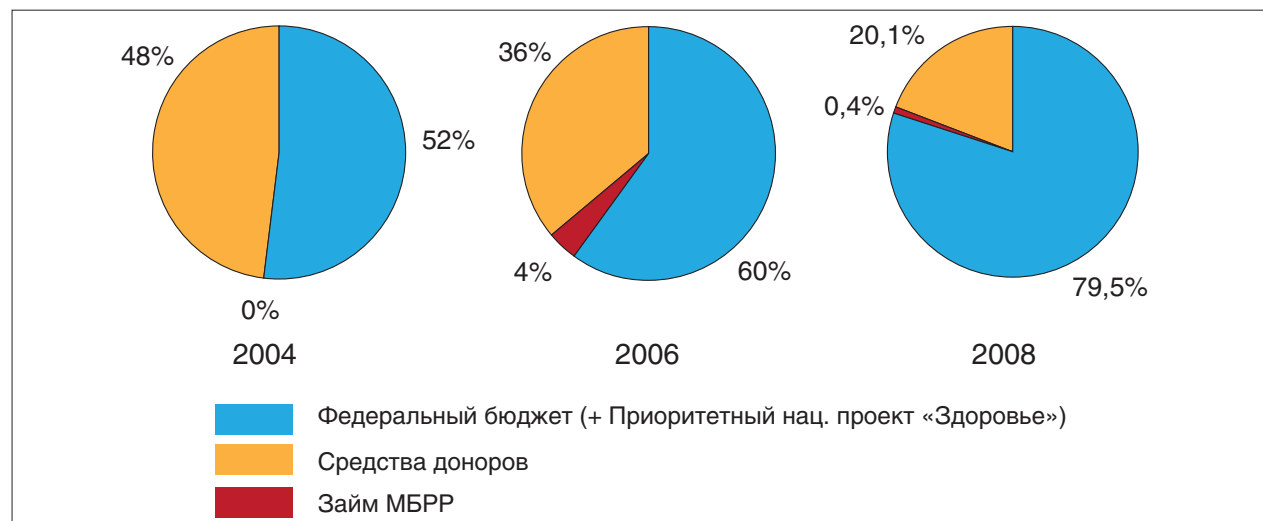


Рис. 1. Изменение структуры финансирования мероприятий по противодействию ВИЧ-инфекции за 2004–2008 гг.

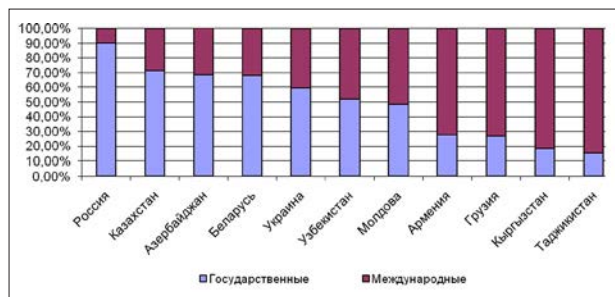


Рис. 2. Вклад международных источников в расходы по проблеме ВИЧ/СПИД в странах Восточной Европы и Центральной Азии [3].

большая зависимость от международного финансирования выявляется в Таджикистане, Кыргызстане, Грузии и Армении [3].

Один из критериев, по которым международные аналитики оценивают усилия в борьбе с ВИЧ, – расходы, приходящиеся на одного жителя страны в сопоставлении с показателем распространенности ВИЧ-инфекции на 100 тыс. населения (рис. 3). Расчет этого показателя, проведенный по государствам бывшего СССР, выявил значительный разброс данных: от 0,57 ППС в Узбекистане до 5,48 ППС в России. Средние подушевые расходы составили 1,9 ППС. Для справки: ППС (паритет покупательной способности) – соотношение двух или нескольких денежных единиц, валют разных стран, устанавливаемое по их покупательной способности применительно к определенному набору товаров и услуг.

Сопоставление данных о подушевых расходах с распространенностью ВИЧ-инфекции дает возможность охарактеризовать адекватность уровня финансирования той эпидемиологической ситуации, которая существует в стране. Наибольший показатель распространенности ВИЧ отмечен на Украине (347,7 на 100 тыс. населения), наименьший – в Армении (25,6 на 100 тыс.). Наиболее неадекватное подушевое финансирование выявлено на Украине.

Международные специалисты выработали восемь основных направлений расходов в связи с ВИЧ-инфекцией по видам деятельности:

- 1) профилактика,
- 2) лечение и уход,
- 3) сироты и уязвимые дети,
- 4) управление программами,
- 5) усиление кадрового потенциала,
- 6) социальная защита и социальные услуги;
- 7) создание благоприятных социальных условий,
- 8) научные исследования.

Использование эффективных механизмов управления финансовыми потоками позволяет адекватно оценивать и перераспределять финансовые ресурсы на те мероприятия, которые в конкретный промежуток времени требуют оперативного реагирования. Специалисты UNAIDS провели исследования системы финанси-

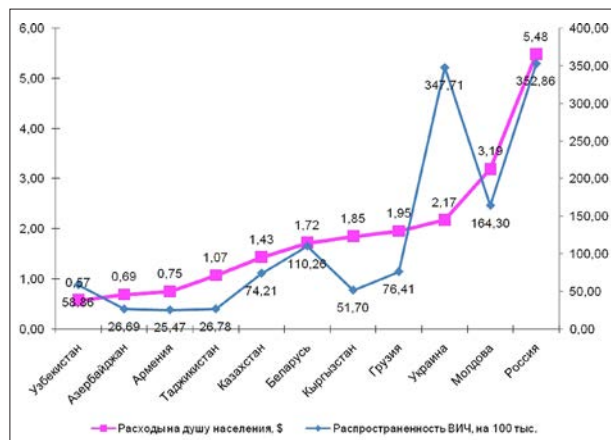


Рис. 3. Расходы в связи с ВИЧ/СПИД на человека в странах Восточной Европы и Центральной Азии в сопоставлении с показателем распространенности ВИЧ на 100 тыс. населения (2009 г.).

ния программ и мероприятий по профилактике ВИЧ/СПИД, лечению и уходу за больными в Бразилии за 1997–2000 гг. (по данным SIDALAC/Министерство здравоохранения Бразилии) и в Мексике за 1995–2002 гг. (по данным SIDALAC/Минздрав Мексики). Анализ этих данных показал возможность экономического влияния на эффективность проводимых мероприятий путем перераспределения финансовых ресурсов с более затратных и менее эффективных в плане влияния на эпидемиологический процесс (лечение и уход) на менее затратные и максимально эффективные (профилактика).

Сравнение данных 2006 и 2008 гг. (рис. 4) показало, что за два года доля расходов по основным категориям – «Профилактика» и «Лечение и уход» – заметно выросла: для первой категории на 17%, для второй на 15 %. Эти же направления продолжали оставаться затратными в 2008 г.: на лечение и уход израсходовано 47% всех средств, на профилактические мероприятия – 37%.

Изучение изменения доли тех или иных источников финансирования по отдельным направлениям расходов дает возможность оценить государственные потребности в финансировании отдельных направлений в будущем. Как было отмечено выше, поступления из международных источников за последние годы существенно сократились. Это произошло по двум причинам. Во-первых, неблагоприятная общемировая экономическая ситуация, во-вторых, изменение внутрироссийских политических приоритетов в области деятельности в сфере ВИЧ-инфекции. Так, в 2008 г. по разделу «Профилактика» значительно увеличилось влияние государственной политики на фоне снижения международной финансовой составляющей.

Такая же ситуация отмечена по направлению инвестиций в научные исследования в области ВИЧ-инфекции (табл. 2). Анализ абсолютных данных показал значительное снижение расходов по этому направлению. Отмечается резкое снижение количества проведенных исследований с момента прекращения между-



Рис. 4. Распределение финансирования мероприятий по противодействию ВИЧ-инфекции по основным видам деятельности.

народных инвестиций в эту область деятельности. В то же время необходимо отметить, что потребность в научных исследованиях, особенно эпидемиологических и поведенческих, сегодня особенно высока.

В дальнейшем можно прогнозировать рост финансовых обязательств государства в финансировании и реализации профилактических программ, мер по усилению кадрового потенциала и т.д. В этих условиях становится очевидной необходимость привлечения представителей частного бизнеса к решению задач в области противодействия ВИЧ-инфекции, т.е. усиления государственно-частного партнерства.

Анализ по направлениям финансирования и финансовым источникам в разделе «Профилактика» показал, что наиболее затратными были статьи расходов по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку (65,03%), добровольному консультированию и тестированию, включая закупку и поставку тест-систем для выявления ВИЧ-инфекции по программам федерального уровня (17,31%) (табл. 3).

Изучение такой детализованной информации позволяет оценить финансовые условия реализации отдельных программных мероприятий. В частности, после ухода международных доноров участия государства потребуют профилактические мероприятия

в отношении уязвимых групп населения, а также вопросы профилактики на рабочих местах.

Анализ разнесенных расходов по разделу «Лечение и уход» показал, что 38,87% пришлось на подраздел «Антиретровирусная терапия» (АРВТ), который учитывает закупку и поставку лекарственных препаратов. Распределение по основным источникам составило 55,72% из государственных средств и 44,25% из международных (табл. 4).

По данным Федерального Центра СПИД, все большее число больных в стране выявляется на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. А это серьезная финансовая нагрузка на систему здравоохранения. Среднегодовая стоимость только специфического антиретровирусного лечения одного ВИЧ-инфицированного, которая варьируется в зависимости от степени тяжести заболевания и схемы АРВТ, оценивается в сумму от 90 тыс. до 1,5 млн руб. А затраты на лабораторное наблюдение за ВИЧ-инфицированными на АРВТ на диспансерном учете составляют порядка 24 тыс. руб. в год [4]. Ежегодно в среднем из государственных средств расходуется более 23 млрд руб. на лечение и лабораторное наблюдение в связи с ВИЧ.

Фактически в настоящее время 13% пациентов из числа ВИЧ-инфицированных находятся на специфической АРВТ. По данным, озвученным в Резолюции

Таблица 2. Источники финансирования основных видов деятельности (тыс. руб.)

Вид деятельности	Доля источников финансирования по годам, %					
	Государственные		Международные		Частные	
	2006	2008	2006	2008	2006	2008
Профилактика	62,79	94,71	36,95	5,04	0,25	0,25
Уход и лечение	82,09	81,64	17,91	17,99	0	0,37
Сироты и уязвимые дети	99,12	97,6	0,88	2,39	0	0
Управление программами	77,4	72,36	22,6	25,71	0	1,93
Кадры	88,91	83,42	11,09	9,88	0	6,7
Социальная защита	100	93,27	0	2,61	0	4,12
Формирование среды	16,67	6,87	83,33	93,1	0	0,04
Исследования	46,23	86,06	53,77	13,94	0	0

Таблица 3. Распределение расходов по направлению «Профилактика» по источникам финансирования в России, %

Категории расходов	ВСЕГО	Государственные	Международные	Частные
1. Профилактика, всего	100	94,71	5,04	0,25
1.01. Коммуникации	4,65	81,16	18,23	0,61
1.02. Мобилизация сообществ	0,31	0,00	95,62	4,38
1.03. Добровольное консультирование и тестирование	17,31	98,96	0,04	1,00
1.04. Программы для уязвимых групп	0,36	34,51	63,20	2,29
1.05. Учащаяся молодёжь	0,26	31,34	66,35	2,31
1.06. Неучащаяся молодёжь	0,17	0,84	98,65	0,51
1.07. Среди людей, живущих с ВИЧ	0,08	36,84	62,42	0,75
1.08. Среди коммерческих секс-работников	0,97	16,36	83,12	0,52
1.09. Среди мужчин, практикующих гомосексуальную связь	0,14	22,52	77,48	0,00
1.10. Среди потребителей инъекционных наркотиков	2,11	8,99	90,34	0,67
1.11. Рабочие места	0,19	28,51	71,49	0,00
1.12. Презервативы	0,01	91,50	8,50	0,00
1.16. Профилактика инфекций, передающихся половым путем	0,06	100,00	0,00	0,00
1.17. Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку	65,03	99,80	0,20	0,00
1.19. Безопасность крови	0,84	100,00	0,00	0,00
1.20. Безопасные инъекции	0,78	99,86	0,00	0,14
1.21. Универсальные меры	0,64	98,88	0,93	0,19
1.22. Постконтактная профилактика	4,90	97,75	2,25	0,00
1.98. Не разделённые по типу	1,19	94,80	5,20	0,00

научно-практической конференции в Суздале в декабре 2010 г., к 2015 г. число нуждающихся в лечении увеличится в 4,5 раза. Соответственно, потребности в финансовых средствах только для обеспечения нуждающихся в АРВТ по самым оптимистичным прогнозам могут превысить 300 млрд руб. Для справки – общие государственные расходы на систему здравоохранения в 2010 г. составили приблизительно 1,5 трлн руб.

По разделу «Сироты и уязвимые дети» 97,34% пришлось на оказание социальных и организационных услуг. В эту статью расходов включены пособия по инвалидности детям с ВИЧ-инфекцией, не достигшим 18-летнего возраста, а также деньги на попечителей. На

поддержку детей-сирот и уязвимых детей в семье и на дому из международных источников пришлось 87,25%. По данной категории свой вклад внесли и частные лица – 0,61% (табл. 5).

Самой затратной категорией в разделе «Управление программами» является модернизация инфраструктуры – 76,14%. Из этих денег 91% пришелся на государственные расходы. Из международных источников наибольшие затраты были покрыты по следующими статьям – «Планирование и управление программами», «Мониторинг и оценка», «Расходы на информационные технологии», «Серологический эпиднадзор» и «Операционные исследования» (табл. 6).

Таблица 4. Распределение расходов по направлению «Лечение и уход» по источникам финансирования, %

Категории расходов	ВСЕГО	Государственные	Международные	Частные
2. Уход и лечение, всего	100,00	81,64	17,99	0,37
2.01.01. Обязательное тестирование и консультирование	0,11	100,00	0,00	0,00
2.01.02. Амбулаторное лечение оппортунистических инфекций	1,02	97,40	1,28	1,32
2.01.03. АРВТ	38,37	55,72	44,25	0,02
2.01.04. Нутритивная поддержка	0,08	50,41	49,59	0,00
2.01.05. Лабораторный мониторинг	11,46	100,00	0,00	0,00
2.01.07. Психологическое лечение и поддержка	0,76	16,00	84,00	0,00
2.01.08. Амбулаторный паллиативный уход	0,12	100,00	0,00	0,00
2.01.09. Уход на дому	0,20	0,00	100,00	0,00
2.01.98. Услуги по амбулаторной помощи, не разделённые	1,54	70,59	6,95	22,46
2.02.02. Стационарный паллиативный уход	0,02	0,00	61,72	38,28
2.02.98. Стационарный уход, не разделённый	0,67	100,00	0,00	0,00
2.98. Услуги, не разделённые по типу	45,65	100,00	0,00	0,00

Таблица 5. Распределение расходов по направлению «Сироты и уязвимые дети» по источникам финансирования, %

Категории расходов	ВСЕГО	Государственные	Международные	Частные
3. Сироты и уязвимые дети, всего	100,00	97,60	2,39	0,00
3.02. Базовая медицинская помощь сиротам и уязвимым детям	0,16	100,00	0,00	0,00
3.03. Поддержка в семье/на дому	0,73	12,14	87,25	0,61
3.04. Поддержка на уровне общин	0,02	100,00	0,00	0,00
3.05. Социальные и орг.услуги	97,34	100,00	0,00	0,00
3.98. Услуги, не разделённые	0,33	0,00	100,00	0,00
3.99. Услуги, не классифицированные	1,42	0,00	100,00	0,00

Таблица 6. Распределение расходов по направлению «Управление программами» по источникам финансирования, %

Категории расходов	ВСЕГО	Государственные	Международные	Частные
4. Управление программами, всего	100,00	72,36	25,71	1,93
4.01. Планирование и управление	13,50	6,06	93,94	0,00
4.02. Управление программами	1,54	0,00	99,92	0,08
4.03. Мониторинг и оценка	1,97	16,95	83,05	0,00
4.04. Операционные исследования	0,37	28,17	71,83	0,00
4.05. Серологический эпиднадзор	0,51	9,32	90,68	0,00
4.06. Эпиднадзор за лекарственно-устойчивым ВИЧ	2,70	49,82	50,18	0,00
4.07. Логистика	0,13	100,00	0,00	0,00
4.08. Информационные технологии	1,56	0,00	100,00	0,00
4.09. Контроль за пациентами	0,27	77,58	22,42	0,00
4.10. Инфраструктура	76,14	91,10	6,37	2,53
4.98. Управление, не разделённое	1,22	0,00	100,00	0,00
4.99. Управление, не классифицированное	0,08	0,00	100,00	0,00

Таблица 7. Распределение расходов по направлению «Кадровые ресурсы» по источникам финансирования, %

Категории расходов	ВСЕГО	Государственные	Международные	Частные
5. Кадровые ресурсы, всего	100,00	83,42	9,88	6,70
5.01. Денежные стимулы	83,63	91,58	0,54	7,88
5.02. Нарастание персонала	1,81	39,19	60,81	0,00
5.03. Обучение	13,31	46,00	53,11	0,89
5.98. Деятельность, не разделённая по типу	1,25	0,00	100,00	0,00

В разделе «Кадровые ресурсы» 83,63% было потрачено на денежные выплаты медицинским работникам (денежные стимулы). В том числе, 83,42% – за счет государственных средств, 10% – из международных финансовых источников и 6,7% – из частных. Расходы по категории «Обучение» составили 13,31% от всех затрат по данному разделу, а среди финансовых источников преобладали международные (53%).

На обучение в целях наращивания персонала для работы с ВИЧ-инфекцией было расходовано 1,81%, причем из них 61% – из средств международных организаций.

В разделе «Социальная защита и услуги» 81,46% пришлось на пособия в натуральной форме. Причем 98% средств – из государственных источников (табл. 8).

Раздел «Формирование благоприятной среды и развитие сообщества» практически полностью был профинансирован из международных источников – 93,1% (табл. 9). Только одна категория – «Программы по правам человека» – финансировалась при участии государства (46,2%). Институциональное развитие в области СПИД стало самой затратной категорией данного раздела – 76,46%.

В разделе «Исследования» самыми затратными оказались клинические исследования – 50% средств раздела, 90% из которых пришлось на государственное финансирование (табл. 10). Биомедицинские исследования и исследования в области вакцины составили 27,7 и 4,8% соответственно и полностью оплачивались из государственных источников.

Таблица 8. Распределение расходов по направлению «Социальная защита и услуги» по источникам финансирования, %

Категории расходов	ВСЕГО	Государственные	Международные	Частные
6. Социальная защита и услуги, всего	100,00	93,27	2,61	4,12
6.01 Денежные пособия	9,33	100,00	0,00	0,00
6.02 Пособия в натуральной форме	81,46	97,99	0,63	1,38
6.03 Социальные услуги	9,21	44,72	22,76	32,51

Таблица 9. Распределение расходов по направлению «Формирование благоприятной среды» по источникам финансирования, %

Категории расходов	ВСЕГО	Государственные	Международные	Частные
7. Формирование благоприятной среды, всего	100,00	6,87	93,10	0,04
7.01. Адвокаты-рование	13,31	2,29	97,71	0,00
7.02. Программы по правам человека	4,70	46,18	53,03	0,79
7.03. Институциональное развитие в области СПИДа	76,46	5,74	94,26	0,00
7.04. Программы по СПИДу, направленные на женщин	3,37	0,00	100,00	0,00
7.98. Деятельность по формированию благоприятной среды, не разделенная по типу	2,15	0,00	100,00	0,00

Эпидемиологические исследования составили 3,32% от общих расходов по разделу и финансировались из международных источников.

Итак, выполненная работа позволила получить полную характеристику ситуации с направлениями финансовых вливаний, связанных с противодействием ВИЧ-инфекции как на уровне страны, так и в международном масштабе.

Полученные данные позволяют государству не только отчитаться за принятые на себя обязательства по приверженности борьбе с распространением ВИЧ-инфекции, но и оценить масштабы необходимых ресурсов и направлений их вложений при сокращении объемов финансовой помощи со стороны международных донорских организаций (в частности, программ Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией).

ЛИТЕРАТУРА

1. Решение Коллегии Минздрава РФ от 25.03.1997 г. № 5 «О заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России и мерах по ограничению ее распространения».

Таблица 10. Распределение расходов по направлению «Исследования» по источникам финансирования

Категории расходов	ВСЕГО	Государственные	Международные	Частные
8. Исследования, всего	100,00	86,06	13,94	0,00
8.01 Биомедицинские исследования	27,74	100,00	0,00	0,00
8.02 Клинические исследования	50,04	90,89	9,11	0,00
8.03 Эпидемиологические исследования	3,32	0,00	100,00	0,00
8.04 Социальные исследования	14,11	57,02	42,98	0,00
8.05 Исследования в области вакцины	4,79	100,00	0,00	0,00

2. Материалы к участию в заключительном пленарном заседании II конференции по ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии, Официальный сайт Минздравсоцразвития России, материал от 12.05.2008 г.
3. Глобальный Отчет UNAIDS за 2011 г. URL-адрес: http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm
4. Материалы Научно-практической конференции «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии - приверженность больных к лечению и фармакорезистентность ВИЧ» (III Виноградовские чтения), г. Санкт-Петербург, 2011, 17-19 октября.
5. Страновой отчет Российской Федерации по выполнению Декларации о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом. 26-я специальная сессия Генеральной Ассамблеи ООН, июнь 2001 г. Отчетный период: январь-декабрь 2005 г.
6. Национальный доклад Российской Федерации о ходе выполнения Декларации о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом, принятой в ходе 26-й специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН, июнь 2001 г. Отчетный период: январь 2006 – декабрь 2007 г.

Сведения об авторе:

Обухова Ольга Валерьевна

зав.отделом экономики и ресурсным обеспечением здравоохранения ФГБУ «ЦНИИ ОИЗ Минздравсоцразвития России», Москва, Россия, канд. полит. наук

Адрес для переписки:

127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д.11

Телефон: +7 (495) 618-0097

E-mail: obuhova@mednet.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Management and Health Economics

Financial Support for Interventions Against HIV Infection

O.V. Obukhova

The article provides rationale for the financial analysis of interventions for preventing the spread of HIV infection on the territory of the Russian Federation. Evaluation results according to the data of the special research projects conducted by Central Public Health Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation for the report of the Russian Federation at the Special Session of the United Nations General Assembly on HIV/AIDS (UNGASS) are described. Guidelines for incorporation of the obtained results into planning of the country activity in prevention of the HIV spreading are presented.

KEYWORDS: HIV-infection, UNGASS report, financial monitoring

Предпосылки и перспективы формирования национальной институциональной системы оценки медицинских технологий в России

В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева

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, Москва, Россия

В статье обсуждаются предпосылки становления оценки медицинских технологий (ОМТ) как отдельного направления деятельности и важного инструмента формирования политики здравоохранения во многих странах мира. Обосновывается необходимость создания национальной институциональной системы ОМТ в России. Доказывается важность появления государственной организации, основной задачей которой будет проведение ОМТ, включающей два этапа экспертизы документов о медицинских технологиях – клиническая и клинико-экономическая. Результаты ОМТ должны использоваться при формировании перечней лекарственных препаратов, финансируемых из средств здравоохранения, стандартов медицинской помощи, клинических протоколов и руководств, программ и отдельных мероприятий по охране здоровья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка медицинских технологий (ОМТ), национальная институциональная система оценки медицинских технологий, клиническая экспертиза, экономическая экспертиза, лекарственное обеспечение.

Спрос на медицинские услуги и затраты на них уже имеют и будут сохранять тенденцию к постоянному росту как в зарубежных странах, так и в Российской Федерации. Однако нигде не наблюдается улучшения состояния здоровья населения пропорционально увеличивающимся расходам. Это служит источником серьезных проблем для систем здравоохранения, финансируемых из общественных средств (государственного бюджета и/или социального страхования). Ресурсов для оплаты всех медицинских услуг не хватает и необходимо определять приоритеты – обеспечивать доступность для населения оптимальных вариантов ведения больных, сохранения и укрепления здоровья. Проблема усугубляется еще и тем, что нередко в практике используются устаревшие, малоэффективные или небезопасные методы диагностики и лечения, а новые технологии с доказанным эффектом, напротив, внедряются медленно. В результате и без того ограниченные средства тратятся нерационально.

Сегодня все страны заинтересованы в повышении эффективности функционирования системы здравоохранения. Решение этого вопроса одинаково актуально как для развитых государств, у которых есть возможность обеспечить достойную медицинскую помощь большинству населения, так и для бедных и развивающихся стран, где многие граждане вообще не получают медицинского обслуживания или его качество не соответствует даже минимальным современным требованиям. Достаточно высокий уровень

жизни в экономически развитых странах позволяет им адекватно финансировать здравоохранение и не рассматривать экономию ресурсов как основную цель управления отраслью. Но рациональное расходование средств в целях обеспечения равной доступности и повышения качества медицинской помощи является важной задачей везде.

В результате последние десятилетия характеризуются ужесточением требований к обоснованию необходимости широкого практического применения и финансирования тех или иных медицинских технологий из общественных средств. Под медицинскими технологиями в данном контексте подразумевается все существующие методы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов, включая вакцины, лекарственные препараты (ЛП) и медицинские изделия, хирургические вмешательства, а также любые мероприятия, программы и системы, используемые для охраны и поддержания здоровья человека.

Возникновение и развитие **оценки медицинских технологий** (ОМТ, англ. health technology assessment, HTA)¹ как отдельного направления деятельности оказалось своевременным ответом на растущую потребность в качественной информации, лежащей в основе

¹ Англоязычный термин «health technology assessment» правильное было бы перевести как «оценка технологий в здравоохранении». Мы использовали формулировку «оценка медицинских технологий» как более распространенный в настоящее время в России вариант обозначения данного вида деятельности.

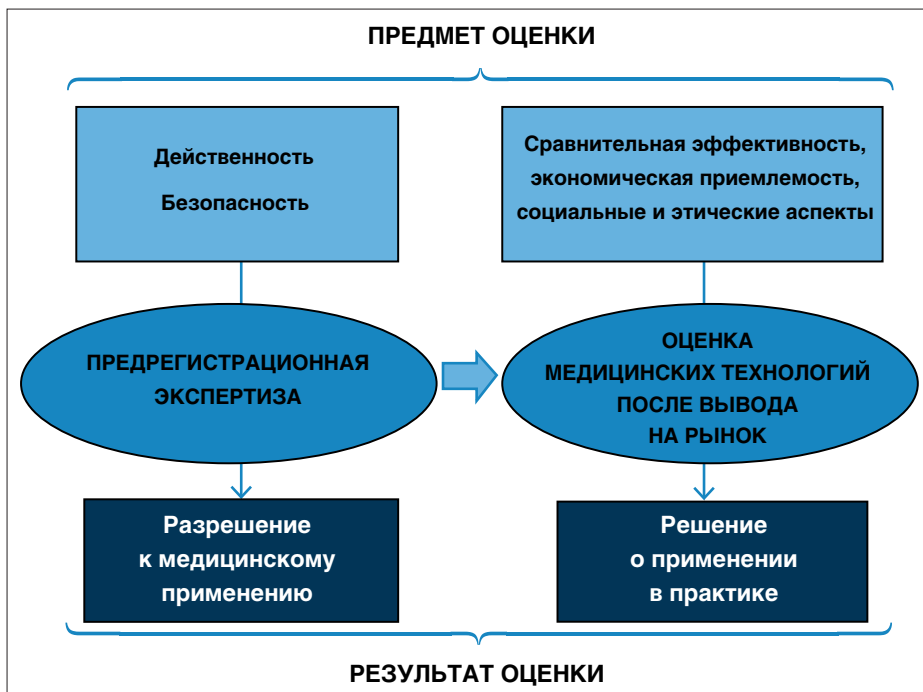


Рис. 1. Предрегистрационная экспертиза и оценка медицинских технологий.

принятия решений по выбору оптимальных методов оказания медицинской помощи.

Согласно определению Международной ассоциации агентств по ОМТ 2002 г. (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA), ОМТ – это мультидисциплинарные политические исследования, посвященные изучению медицинских, экономических, социальных и этических последствий создания, распространения и применения технологий в здравоохранении. Иными словами, ОМТ – систематическое структурированное изучение характеристик медицинских технологий и влияния результатов их использования на общество в целом и его отдельных представителей. Цель ОМТ – информирование лиц, принимающих решения и формирующих политику здравоохранения, о преимуществах и недостатках альтернативных вариантов действий.

Важно отметить, что ОМТ не дублирует и не подменяет собой контрольно-разрешительную систему допуска медицинских технологий на рынок. Все ЛП и медицинские изделия проходят этап **предрегистрационной экспертизы**, которая обеспечивает их разрешение к медицинскому применению. Однако по мере расширения рынка доступных медицинских технологий и возрастания расходов на здравоохранение (как уже отмечалось выше, без соответствующего улучшения здоровья) наступило понимание, что получение разрешения на продажу не должно означать автоматического финансирования из бюджета и/или страховых фондов. Последнее обосновано, если есть надежные доказательства преимуществ новых методов перед уже используемыми. Предрегистрационная экспертиза не дает такой информации. Она выявляет, работает ли но-

вый препарат или прибор в принципе, но не его характеристики в сравнении с аналогами. Так в рамках эволюции разрешительной системы появилась необходимость в проведении **второго этапа экспертизы**, предшествующей решению о широком применении и финансировании технологии, например, о включении ЛП в ограничительные перечни или списки лекарств, затраты на которые возмещаются из средств здравоохранения.

Основные отличия ОМТ от предрегистрационной экспертизы заключаются в следующем (рис. 1).

Предрегистрационная экспертиза ориентирована на оценку безопасности и клинической эффективности медицинских технологий по сравнению с плацебо (реже – с другими препаратами, выбор которых определяется исследователем и не всегда отражает интересы системы здравоохранения). ОМТ направлена на оценку добавленной ценности новой технологии по сравнению с уже используемыми аналогами. Это может быть большая эффективность, безопасность, удобство применения (в целом или в определенной группе больных), но в любом случае – характеристика, свидетельствующая о наличии преимуществ. Более того, привязка ОМТ к практическим решениям о применении и финансировании технологий требует проведения оценки их эффективности и в условиях реальной клинической практики. Развитие ОМТ, несомненно, тесно связано с формированием и распространением концепции доказательной медицины (ДМ). Разработка методологии систематических обзоров, создание Кокрановского сотрудничества и Кокрановской библиотеки, формирование шкал иерархии научных доказательств и принципов подготовки доказатель-

ных клинических руководств рассматриваются как важные вехи и в истории ОМТ. Однако данных, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах, зачастую недостаточно для принятия решений по ведению больных, формированию программ оказания медицинской помощи и финансированию конкретных услуг и лекарств. В связи с этим ОМТ включает комплексное рассмотрение всех имеющихся сведений об эффективности и безопасности медицинских вмешательств, включая данные из реальной практики.

Кроме того, предрегистрационная экспертиза никак не учитывает имеющиеся ресурсы. ОМТ, напротив, обычно включает оценку экономической приемлемости новой технологии. В настоящее время все настойчивее попытки использовать результаты ОМТ для определения целесообразности финансирования медицинских вмешательств и ценообразования. В идеале этот этап экспертизы может быть привязан к вполне конкретному объему финансовых средств, в рамках которого предстоит выбрать приоритетные направления расходов. При этом очевидно, что результаты предрегистрационной экспертизы на данном (втором) этапе представляются необходимыми, но недостаточными.

Таким образом, результатом ОМТ является объективное представление о характеристиках исследуемой технологии в сравнении с другими доступными альтернативами. Набор характеристик, которые подлежат оценке, может несколько отличаться в разных странах, но обычно включает: эф-

фективность (в исследованиях и реальной практике), безопасность, экономическую приемлемость и целесообразность.

На сегодняшний день организации, ответственные за ОМТ, сформированы почти во всех европейских странах, в том числе в Восточной Европе. В мире более 60 государств имеют ОМТ, представленную в том или ином виде структурной организации. Страны ЕС с 2003 г. рассматривают ОМТ как важный инструмент формирования политики здравоохранения. С конца 1990-х гг. программы ОМТ стали внедряться и в наиболее развитых государствах Латинской Америки и Азии. Средства, которые европейцы вкладывают в ОМТ, весьма значительны. Так, в 2007 г. Швеция потратила на ОМТ 5,7 млн евро, а Великобритания – 35 млн фунтов стерлингов [1]. Деятельность по ОМТ активно поддерживается ЕС, Мировым банком и Всемирной организацией здравоохранения.

Можно уверенно констатировать, что в настоящее время ОМТ получила политическое признание и структурно сформировалась практически во всех экономически развитых и многих развивающихся странах мира. Роль концепции ОМТ в обосновании принятия тех или иных управленческих решений постоянно растет и политика в области здравоохранения все больше опирается на ее результаты. Использование концепции ОМТ не только способствует повышению доступности новых и эффективных подходов в лечении различных заболеваний, но и рассматривается как элемент сдерживания затрат.

Примеры влияния результатов ОМТ на здравоохранение

В начале 1990-х гг. в Великобритании для лечения хронического экссудативного среднего отита у детей широко использовалась тимпаностомия (разрез барабанной перепонки с установкой трубки, обеспечивающей отток жидкости и выравнивание давления). В 1992 г. среди лиц, принимающих решения в Национальной службе здравоохранения (НСЗ), был распространен бюллетень с рекомендациями ограничить применение этих вмешательств. Рекомендации были основаны на систематическом обзоре клинических исследований и предлагали проводить подобные вмешательства только при длительном течении заболевания, которое сопровождается снижением слуха. По данным J. Mason с соавт. (2001), в течение 4 лет после выхода бюллетеня число проведенных тимпаностомий существенно сократилось, что позволило НСЗ без ущерба для пациентов сэкономить около 27 млн фунтов стерлингов. Эти деньги можно использовать на внедрение новых эффективных технологий [3].

Совет по ОМТ провинции Квебек (Канада) обобщил доказательства целесообразности скрининга на рак предстательной железы и оценил предстоящие затраты. В результате было сделано заключение о нецелесообразности внедрения скрининга в

регионе. В итоге Министерство здравоохранения и социальной помощи решило не проводить массовый скрининг, что сэкономило провинции примерно 25 млн долл. США. Эти деньги, как и в предыдущем примере, можно направить на более полезные программы [4].

В Германии Институт качества и экономической эффективности в здравоохранении (IQWiG) подготовил отчет, в котором было доказано, что короткодействующие аналоги инсулинов не имеют преимуществ перед человеческим инсулином. В результате в ходе переговоров между больничными кассами и страховыми компаниями удалось добиться снижения цен на аналоги инсулина [5].

Во Франции результатом ОМТ является отнесение каждого ЛП к определенной группе в зависимости от его добавленной терапевтической ценности по сравнению с аналогами. Затем это учитывается при определении условий возмещения затрат на лекарство и его стоимости. Сравнение цен на ЛП с разной терапевтической ценностью в разных странах показало, что во Франции лекарства с наименьшей добавленной терапевтической ценностью стоят дешевле, чем в соседних государствах [6].

Постепенно накапливаются и практические примеры положительного влияния результатов ОМТ на здравоохранение (врезка). Результаты ОМТ используются для решения различных задач, но наиболее активно – для совершенствования лекарственного обеспечения: формирования перечней ЛП, финансируемых из средств здравоохранения, и обоснования цен на эти препараты [2].

Необходимость формирования ОМТ в России не вызывает сомнений. С начала 2000-х гг. в стране идет активная разработка документов, регулирующих объемы и качество оказания медицинской помощи: протоколов ведения больных, стандартов медицинской помощи, перечней ЛП (жизненно необходимых и важнейших ЛП (ПЖНВЛП), препаратов для обеспечения льготных категорий граждан на федеральном и региональном уровнях, формулярных перечней медицинских организаций). Но при отсутствии в стране государственной организации, ответственной за ОМТ, и квалифицированных специалистов в этой области существует реальная возможность принятия не вполне объективных и обоснованных решений при формировании такого рода документов.

Как и в других странах, использование результатов ОМТ в первую очередь целесообразно в сфере регулирования лекарственного обеспечения. Применение медицинских изделий, технологий диагностики и нелекарственного лечения по сравнению с ЛП недостаточно урегулировано нормативными документами. Нет даже согласованных классификаторов медицинских изделий и техники, что делает создание их системной экспертизы в современных условиях затруднительным. В то же время на протяжении последних лет в России достаточно активно и широко обсуждались подходы к формированию ограничительных перечней ЛП. На различных уровнях системы здравоохранения создавались и неоднократно пересматривались документы, регламентирующие выбор препаратов для ограничительных перечней, а также деятельность экспертных структур, осуществляющих оценку ЛП. Опираясь на опыт зарубежных стран, принятие решений о включении/исключении ЛП в ЖНВЛП с начала 2000-х гг. совершенно справедливо основывалось на результатах экспертизы данных о клинической эффективности и безопасности, экономической приемлемости новых лекарств.

И в настоящее время, согласно действующему законодательству, Минздравсоцразвития России должно ежегодно представлять в Правительство РФ по согласованию с Министерством промышленности и торговли РФ, Министерством экономического развития РФ и Министерством финансов РФ проект ПЖНВЛП [7]. Нормативным правовым актом, который регулирует порядок включения ЛП в ПЖНВЛП, пока является Приказ Минздравсоцразвития России от 27.05.2009

г. № 276н. Он предусматривает, что основными требованиями к представлению информации о ЛП при подаче его на включение являются клиническая эффективность и безопасность, терапевтическая эквивалентность с имеющимися в перечне лекарственными препаратами, а также результаты фармакоэкономических исследований [8].

Однако законодательство РФ, регулирующее формирование ограничительных перечней ЛП, все еще характеризуется значительным количеством пробелов. Так, в статьях 14 и 16 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. подробно прописаны этапы проведения экспертизы лекарственных средств в целях их государственной регистрации. Но упоминания о необходимости проведения экспертизы лекарственных средств для формирования ПЖНВЛП или других ограничительных перечней, как и самой процедуры, в законе нет. В недавно принятом Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» вопросы независимой экспертизы каких-либо материалов при разработке перечней ЛП, стандартов и порядков оказания медицинской помощи также остались за кадром. В вышеупомянутом приказе № 276н не представлены некоторые принципиально важные разделы (например, требования к представлению информации о препаратах, порядок осуществления экспертизы представленных документов). А некоторые (критерии принятия решений о включении / отказе от включения препарата в ПЖНВЛП) прописаны недостаточно четко, без необходимой детализации требований. В результате система формирования ПЖНВЛП предполагает участие специалистов-экспертов, в частности – главных внештатных специалистов Минздравсоцразвития (горизонтальный уровень) и региональных внештатных специалистов (вертикальный уровень). Однако полноценного института независимой экспертизы с привлечением специалистов в области ДМ, фармакоэкономики, медицинской статистики создано не было.

Решение о включении ЛП в ПЖНВЛП только на основании позиции главных внештатных специалистов представляется не в полной мере эффективным, и вот почему:

1. Для принятия решения о включении ЛП в ПЖНВЛП, как и любых других медицинских технологий в государственные программы или стандарты, необходимо проведение полноценной комплексной ОМТ, включающей следующие компоненты:

- всеобъемлющий поиск научной информации с использованием международных баз данных, содержащих описание результатов клинических исследований (в полнотекстовом варианте);

- формализованная экспертиза методологического качества доказательств клинической эффективности и безопасности, полученных в клинических испытаниях и исследованиях реальной практики;
- выполнение не прямых сравнений клинической эффективности и безопасности в случае отсутствия прямых сравнительных исследований при выборе оптимального варианта из двух и более медицинских технологий;
- применение широкого спектра методов клинико-экономического анализа, включая методы «затраты-эффективность», «затраты-выгода», «затраты-полезность», минимизации затрат, анализа влияния на бюджет, в том числе с использованием математического моделирования, для оценки экономической приемлемости и целесообразности применения новых технологий.

2. Внештатными специалистами, как правило, являются медицинские эксперты, которые работают в узком направлении медицины, имеют большой клинический опыт, но не владеют в полной мере инструментами комплексной ОМТ и не располагают необходимыми для этого ресурсами (прежде всего, временем). Кроме того, у внештатных специалистов имеется конфликт интересов. Их задача – способствовать обеспечению качественной помощи в рамках своего направления, а задача рационального формирования документов, регулирующих объемы медицинской помощи, – обеспечивать равный доступ к качественному лечению всему населению.

Все вышесказанное способствует недостаточному уровню качества экспертизы ЛП и, соответственно, субъективности принимаемых решений. В результате, несмотря на заявленные принципы ДМ как основу формирования ПЖНВЛП, зачастую сложно идентифицировать, какие доказательства стоят за конкретными решениями. Со стандартами медицинской помощи ситуация еще сложнее: процедура формирования содержания стандартов до сих пор не регламентирована, и на практике сводится к экспертному мнению без обязательного подтверждения объективными фактами².

Опыт коллектива НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова по внедрению отдельных этапов экспертизы, или так называемых элементов ОМТ в некоторых субъектах РФ при формировании региональных перечней ЛП, свидетельствует, что привлечение только экспертного сообщества к организации данного вида деятель-

ности оказывается недостаточным и не может обеспечить устойчивого функционирования такой системы.

Таким образом, в настоящее время законодательство РФ, регулирующее обращение лекарственных средств и порядок формирования ПЖНВЛП, других перечней лекарств, закупаемых за счет средств здравоохранения, а также стандартов и порядков оказания медицинской помощи, требует актуализации с учетом сохраняющегося финансового дефицита и меняющихся условий функционирования системы.

Для решения поставленной задачи коллектив НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Национальная ассоциация специалистов по оценке медицинских технологий и Российское отделение по ОМТ Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов (*Russian Chapter ISPOR-HTA*) выступили со стратегической инициативой – создать **Национальную институциональную систему ОМТ (НИСОМТ)** (рис. 2). Такая система должна стать, с одной стороны, средством экспертной поддержки управленческих решений в здравоохранении, и с другой – механизмом проведения комплексной независимой экспертизы новых ЛП, медицинских изделий и прочих технологий сохранения и восстановления здоровья.

Инициатива по созданию НИСОМТ подразумевает:

- формирование инфраструктуры для обеспечения эффективности управления внедрением инноваций в практическое здравоохранение, прежде всего – в рамках существующей бюджетно-страховой системы;
- создание двухэтапной экспертной оценки обеспечения и поддержания сложных управленческих решений для их обоснованности, своевременности и эффективности.

Функционально НИСОМТ предназначена для поиска, привлечения и применения высших и редких компетенций в сфере внедрения инновационных технологий в систему здравоохранения России.

Для реализации стратегической инициативы по созданию НИСОМТ и обеспечения перехода от стратегии экономии расходов на оказание медицинской помощи к стратегии внедрения наиболее эффективных и рентабельных медицинских технологий, включая инновационные, необходимо предусмотреть:

- разработку методологии ОМТ в России и критериев принятия решений по включению медицинских технологий в документы, регулирующие объемы и качество медицинской помощи;
- максимальное профессиональное использование аналитических и экспертных данных для принятия решений о видах медицинских услуг, гарантируемых государственной системой здравоохранения населению, с учетом ясного определения приоритетов;

² Приказ Минздравсоцразвития России от 11 августа 2008 г. N 410н «Об организации в Министерстве здравоохранения и социального развития РФ работы по разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи» утратил силу, но и он не содержал требований проводить экспертизу материалов об эффективности, безопасности и экономической приемлемости медицинских технологий при включении их в стандарты.



Рис. 2. Национальная институциональная система оценки медицинских технологий: структура и функции.

- осуществление обоснованного выбора оптимальных вариантов оказания медицинской помощи, определяющих получение максимальной выгоды при имеющемся уровне затрат на медицинские услуги населению;
- обязательное проведение систематического анализа научной литературы на основе принципов ДМ с учетом результатов изучения реальной практики, перед принятием решений о финансировании новых и дорогостоящих технологий;
- проведение оценки клинико-экономической эффективности новых медицинских технологий в условиях реальной клинической практики.

В свете решения данных задач крайне важным представляется рассмотрение вопроса о создании **государственного учреждения** для организации работы НИСОМТ. Либо на первом этапе – о наделении полномочиями по проведению указанной экспертизы учреждения, подведомственного Минздравсоцразвития России.

Для обеспечения оптимальной системы принятия решений по вопросам формирования документов, регулирующих объемы и качество медицинской помощи, необходимо проведение двухэтапной экспертизы.

Первый этап – **клиническая экспертиза** для оценки сведений о клинической эффективности медицинской технологии, анализа результатов клинических исследований с точки зрения ДМ и в условиях реальной практики, оценка ее безопасности, показаний и противопоказаний к применению. На этом же этапе предметом экспертизы должны стать тип и серьезность патологии, при которой предусмотрено применение технологии, возможность использования данной технологии в амбулаторных или стационар-

ных условиях, необходимость назначения определенными специалистами, для лекарств – рецептурный или безрецептурный статус, наличие альтернативных вариантов ведения больных, сравнение исследуемой технологии с ними.

На первом этапе экспертиза должна проводиться специалистами по ДМ, клиницистами, клиническими фармакологами, обладающими навыками систематического поиска и критического анализа результатов научных исследований, с привлечением других экспертов, например, статистиков.

Второй этап – **клинико-экономическая экспертиза** применения медицинской технологии по конкретным показаниям. На данном этапе оценивается эпидемиология анализируемых заболеваний, реальная практика их ведения, социальный и экономический ущерб от заболеваний, результаты проведенных фармакоэкономических исследований, изучается возможность влияния нового препарата на суммарные затраты по ведению пациентов и другие издержки, в том числе с помощью применения методов математического моделирования. Исследуется реальная потребность в применении новых технологий, их место для различных сегментов пациентов, в разные периоды течения заболевания.

Для обеспечения профессиональной работы организации, ответственной за ОМТ, необходимо создать в ней **отдел валидации³ клинических исследований**, представляемых производителем и экспертным сообществом, и **отдел валидации клинико-экономических (фармакоэкономических) исследований**. Участие от-

³ Валидация - подтверждение на основе представления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены (ГОСТ Р ИСО 9000-2001 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь»).

делов валидации в обоих этапах экспертизы определяется сложностью работы с большим массивом данных, необходимостью проведения дополнительных исследований (например, клинико-экономического моделирования) и привлечения для этого специально обученных специалистов.

Включение этапа независимой экспертизы в систему принятия управленческих решений по организации медицинской помощи дало бы возможность упорядочить процедуру формирования ограничительных перечней и стандартов медицинской помощи, сформировать научно обоснованную платформу для решений о финансировании лекарственных средств и нелекарственных медицинских технологий из средств здравоохранения. НИСОМТ позволит поддержать в РФ механизм своевременного внедрения инновационно значимых медицинских технологий, обеспечив высокоэффективное и рациональное развитие национального здравоохранения.

ОМТ также играет важную роль в правильном понимании администраторами здравоохранения проблем отрасли. Лица, принимающие решения в здравоохранении, организаторы здравоохранения и другие административные работники часто не являются медицинскими специалистами или экспертами в конкретных терапевтических областях. Поэтому предлагаемые врачами и/или индустрией научные обоснования необходимости применения тех или иных технологий требуют адаптации и соответствующего представления. Информационные материалы, избыточные клиническими, клинико-фармакологическими, фармакокинетическими аргументами, без необходимых комментариев и пояснений являются недостаточно эффективной и мало подходящей формой донесения информации. Государственный служащий оперирует цифрами, которые демонстрируют улучшение деятельности здравоохранения в виде конкретных параметров снижения госпитализации, смертности, инвалидности, финансовой нагрузки на систему в целом и затрат на отдельные заболевания. Наличие таких доказательных данных для конкретных технологий в виде адекватных аргументов и корректных доводов позволяет повысить эффективность и прозрачность коммуникации экспертов-медиков и лиц, принимающих решения. Перевод экспертного языка на язык управленческих решений – довольно трудная задача, требующая привлечения дополнительных специалистов. Эту деятельность также может осуществлять организация, ответственная за ОМТ, что является важной составляющей в деятельности зарубежных агентств по ОМТ. Исходя из этого, данные, представляемые органами по ОМТ, можно рассматривать в качестве «мостика» между доказательствами и политикой.

Таким образом, с точки зрения организации системы здравоохранения НИСОМТ даст возможность собрать объективные научные и экспертные данные по медицинской и экономической эффективности различных технологий, обеспечить лиц, принимающих решения (ответственных за финансирование и планирование здравоохранения), доступной, приемлемой и научно обоснованной информацией для рационального распределения ресурсов на всех уровнях здравоохранения. Внедрение этой системы позволит значительно снизить роль субъективных факторов, что неизбежно будет способствовать повышению доступности для населения наиболее эффективных подходов в лечении различных заболеваний. НИСОМТ предоставляет возможность получения максимальной выгоды для общества при имеющемся уровне финансовых затрат.

Следует отметить, что по итогам заседания Комиссии по модернизации и технологическому развитию экономики, состоявшейся 26 октября 2011 г., Президент России поручил Минздравсоцразвития РФ в срок до 01.04.2012 г. определить порядок и критерии включения ЛП и изделий медицинского назначения в порядки оказания и стандарты медицинской помощи [9]. Это свидетельствует о том, что и руководство страны озабочено необходимостью создания более прозрачных и понятных «правил игры» при формировании нормативных документов. А значит в России появилась серьезная предпосылка к формированию системы ОМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sorenson C., Drummond M., Kanavos P. Ensuring value for money in health care. The role of health technology assessment in the European Union. European Observatory on health systems and policies. Observatory Studies Series No 11. World Health Organization 2008, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies.
2. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010. № 1. С. 52-58.
3. Mason J., Freemantle N., Browning G. Impact of Effective Health Care bulletin on treatment of persistent glue ear in children: time series analysis. BMJ. 2001; 323: 1096-1097.
4. Battista R.N., Lance J.M., Lehoux P., R gnier G. Health technology assessment and the regulation of medical devices and procedures in Quebec. Synergy, collusion, or collision? Int J Technol Assess Health Care. 1999; 15(3): 593-601.
5. Fricke F.U., Dauben H.P. Health technology assessment: a perspective from Germany. Value Health. 2009; 12(Suppl. 2): S20-27.
6. Geoffard P.-Y., Sauri L. Comparison internationale des prix des nouveaux médicaments. 2008. URL: http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/39_1271.pdf
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.10.2010 № 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».
8. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.05.2009 № 276н «О порядке формирования проекта перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».
9. Перечень поручений по итогам заседания Комиссии по модернизации и технологическому развитию экономики. URL: <http://news.kremlin.ru/acts/13427/print>

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 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 ме-

дицины Факультета управления здравоохранением Первого МГМУ
им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

Москва, 119435; ул. Россолимо, д. 14.

Телефон: +7 (499) 245-3807

E-mail: niikeef@yandex.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Upgrading Healthcare

Preconditions and Prospects for the Establishment of National Institutional System for Health Technology Assessment in Russia

V.V. Omelyanovsky, M.V. Avxentyeva

This article discusses preconditions for the establishment of medical technology assessment as a separate activity dimension and an important instrument for Health Care policy development in many countries around the world. The necessity for establishing a national institutional system for health technology assessment (HTA) in Russia is justified. There is a need for the government organization, the main purpose of which will be conducting HTA that will include two levels of medical technology evaluation: processes of clinical and economic assessment. The HTA results should be used in the development of federally funded drug formularies, standards for healthcare, clinical protocols and guidelines, healthcare programs and projects.

KEYWORDS: health technology assessment, national institutional system for health technology assessment, clinical evaluation, economic evaluation, drug supply

Обоснование лекарственного обеспечения пациентов с тяжелой ожоговой травмой с помощью методов фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа

Д.В. Кондрашова¹, Е.В. Елисеева², А.В. Калинин³, Б.И. Гельцер²

¹ ФГБУЗ Дальневосточный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России, г. Владивосток, Россия

² ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Владивосток, Россия

³ Департамент здравоохранения Приморского края, г. Владивосток, Россия

В статье отражены расчеты стоимости лечения тяжелообожженных больных, рассмотрена структура лекарственного обеспечения и финансовых затрат с помощью ABC, VEN, XYZ анализа. Особое внимание уделено использованию антибактериальных препаратов у пациентов с термической травмой, проанализирована структура потребления антибиотиков методом DDD анализа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стандартизация, фармакотерапия, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, ожоговая травма, антибиотики.

Комплексное лечение больных с тяжелой ожоговой травмой высокочастотным с экономической точки зрения. А недостаточное финансирование лечебно-диагностического процесса ожоговых отделений отражается на показателях эффективности медицинской помощи и летальности среди тяжелообожженных. За последнее десятилетие развитие комбустиологической службы в России приобрело черты отрицательной динамики. Анализ статистических показателей деятельности ожоговых центров длительное время проводился эпизодически и без методической стандартизации [1]. Существует ряд проблем организации помощи пострадавшим. Проблемы связаны с недостаточным финансированием лечебно-диагностического процесса, тяжелыми, вредными и низкооплачиваемыми условиями труда в ожоговых отделениях, что обуславливает недостаток кадров комбустиологической службы [2].

Функционирование здравоохранения в условиях ограниченного финансирования требует определения объема медицинской помощи, расходы на оказание которой покрывались бы из бюджетно-страховых источников без привлечения личных средств граждан. Данный объем должен быть закреплён в нормативных документах, и соблюдение этих норм будет обеспечивать реализацию принципа общедоступности медицинской помощи для населения [3]. Разработка стандартов как раз и направлена на определение необходимых объемов услуг и лекар-

ственного обеспечения, затраты на которые вполне можно рассчитать. Фармакологическая составляющая разрабатываемых документов базируется на результатах клинических исследований лекарственных средств (ЛС), предлагаемых для применения, зачастую объемных многоцентровых исследований, требующих значительных трудовых, временных и финансовых затрат [4, 5]. Стандартизация медицинской помощи преследует, в первую очередь, решение экономической задачи. Стандарты позволяют планировать расходы и понимать, о каких ресурсах идет речь. Отдельного внимания заслуживает проблема дорогостоящих видов медицинской помощи и дорогостоящих ЛС. Совершенно недопустима ситуация, когда эффективный препарат для лечения существует, но его не применяют, потому что его нет в стандартах [6].

В настоящее время медицина имеет в своем арсенале стандарты лечения больных с ожоговой травмой. Однако данные об экономическом бремени ожоговой травмы недостаточно изучены, не накоплен необходимый опыт клинико-фармакологической и фармакоэпидемиологической оценки лечения ожоговой травмы, что является поводом для дальнейших исследований. Информация об использовании ЛС и расходах на лечение пациентов с тяжелой ожоговой травмой требуется для рационального планирования ресурсов на оказание медицинской помощи, разработки региональных протоколов ведения

больных с ожоговой травмой и расчетов тарифов на услуги в рамках программ медицинского страхования. Поэтому **целью** нашего исследования была разработка на основе фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа научно обоснованных рекомендаций по совершенствованию лекарственного обеспечения специализированных ожоговых отделений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положены данные, полученные на базе Краевого комбустиологического центра Дальневосточного окружного медицинского центра ФМБА России в период с 2006 по 2010 гг. Краевой комбустиологический центр (ККЦ) – единственное в Приморском крае и крупнейшее отделение на территории Дальневосточного региона. Сюда на лечение поступают больные с ожоговыми травмами разной степени тяжести из Приморского и Хабаровского края, Амурской области, Сахалина. Особенностью отделения является оказание высокотехнологичной медицинской помощи на территории региона, поэтому пациенты, находящиеся на лечении в ККЦ, наиболее репрезентативно дают представление об изучаемой совокупности. Проанализирован состав выписанных из отделения больных и тяжесть термической травмы. Определены критерии включения и исключения пациентов, отобрано 687 карт стационарных больных. Из них методом случайной выборки отобрано 100 медицинских карт.

Расчеты расходов на ведение больных с тяжелой ожоговой травмой («стоимости болезни» на этапе стационарного лечения) проводились по следующим статьям прямых расходов: фактические затраты на лекарственные препараты, компоненты крови и лечебно-диагностические процедуры. Стоимость медицинских услуг определялась по тарифам простых медицинских услуг, утвержденных ТФОМС и Департаментом здравоохранения Приморского края. Стоимость лекарственных препаратов для расчетов брали из расходных документов (требований) аптеки стационара в единый момент времени. Стоимость компонентов крови – из прайс-листа Краевой станции переливания крови.

Расходы на питание, мягкий инвентарь, амортизацию основного оборудования и заработную плату не учитывались.

В работе использованы ABC, VEN, XYZ и DDD анализы. DDD (Defined Daily Doses) специально разработанные единицы потребления лекарственных средств – установленные суточные дозы. Система DDD принята ВОЗ в качестве основы международной методологии для статистических исследований в области потребления лекарственных средств. При проведении ABC анализа группу «А» составили

препараты, на которые приходится 80% всех затрат, группу «В» – 15%, группу «С» – 5%. VEN анализ проводился экспертно, в соответствии с формуляром лекарственных препаратов ЛПУ. Экспертами являлись члены формулярной комиссии. Метод XYZ анализа применялся с целью определения стратегических позиций ЛС и расчета их запасов. Алгоритм XYZ анализа заключается в расчете коэффициента вариации для каждой товарной позиции (данный коэффициент показывает отклонение анализируемого показателя от среднеарифметического значения в %). Затем анализируемые позиции делятся на группы X, Y и Z по стабильности потребления, которая и определяется по величине коэффициента вариации. В качестве объекта анализа выбрано потребление ЛС поквартально.

Также проведен анализ факторов, влияющих на структуру использования ЛС в ожоговом отделении. Для этого использовался метод анкетирования медицинских работников (количество респондентов – 25), а также оценка потребления антимикробных препаратов (АМП) в специализированном ожоговом отделении, анализ локальных данных микробиологического мониторинга, экспертная оценка протоколов фармакотерапии ожоговых больных по форме 313/у.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка затрат на медикаменты относительно существующего тарифа показала, что разница установленных тарифов и фактических затрат в 2009 г. превысила 300%. Средняя «стоимость заболевания» в выбранной группе пациентов с тяжелой ожоговой травмой без учета затрат на питание, мягкий инвентарь, расходов на износ оборудования и заработную плату составила $249\,699,13 \pm 28\,455,85$ руб.

Структура расходов на ведение больных с ожоговой травмой представлена на рис. 1. На лекарственную терапию в общей доле расходов пришлось 62,05% затрат, на компоненты крови – 21,49%, на лечебные и диагностические процедуры – 16,46%.

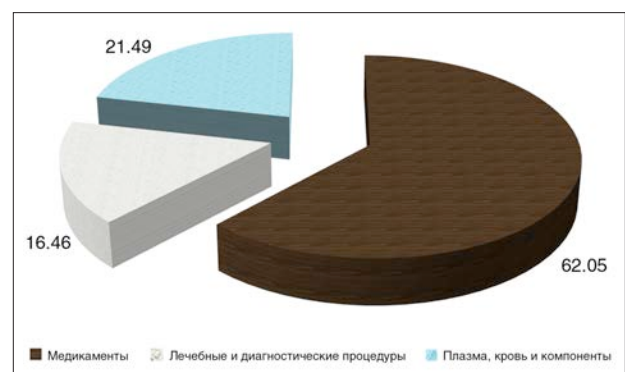


Рис. 1. Структура расходов на ведение больных с ожоговой травмой в стационаре.

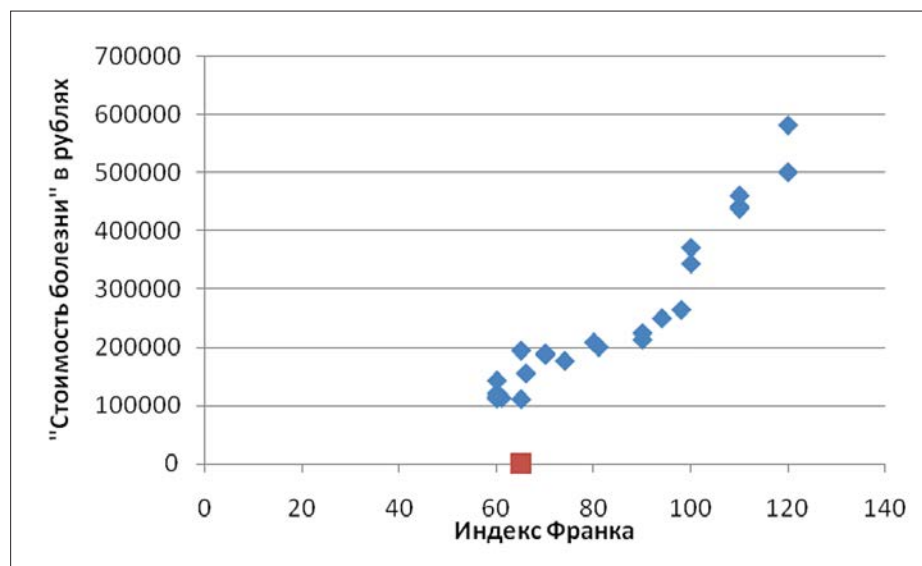


Рис. 2. Корреляция «стоимости болезни» и тяжести ожоговой травмы.

Минимальное значение средней «стоимости болезни» составило 110 314,0 руб., максимальное – 581 020,30 руб. В связи с этим с целью измерения степени связи «стоимости болезни» и тяжести ожоговой травмы (индекс Франка) проведен корреляционный анализ.

Коэффициент корреляции Пирсона (r) оказался равен $+0,94 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о тесной линейной корреляции тяжести ожоговой травмы и «стоимости болезни» (рис. 2).

Участие практических врачей и ученых в решении экономических проблем, стоящих перед системой здравоохранения, наиболее успешно реализуется в рамках фармакоэкономики. Эту дисциплину можно рассматривать и как часть экономики здравоохранения, и как составляющую клинической фармакологии. Клинико-экономический анализ – методология сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. Наиболее простым и информативным в условиях ЛПУ является ABC/VEN анализ [7].

Процентное соотношение затрат на ЛС по результатам ABC/VEN анализа оказалось следующим (табл. 1): «V» (жизненно важные) – 99,5%, «E» (необходимые) – 0,45%, «N» (второстепенные) – 0,05%.

Таблица 1. Распределение потребленных лекарственных препаратов по группам по результатам ABC/VEN анализа

Объем финансовых затрат по группам ЛС	Распределение медикаментов по степени их необходимости, %		
	V	E	N
A	100	0	0
B	100	0	0
C	89,38	9,45	1,17
Итого	99,5	0,45	0,05

В группу «А» вошли: карбапенемы (43%), альбумин (18,3%), парентеральное питание (7,8%), ванкомицин (данный препарат широко используется в ожоговом отделении в связи с высоким уровнем распространенности MRSA – метициллинрезистентного стафилококка и составляет 5,4% затрат).

При совмещении результатов XYZ анализа, ABC и VEN анализа (табл. 2) наиболее потребляемыми (группа X) оказались: цефтриаксон, электролитные растворы, декстроза и антисептики (хлоргексидин). В группу Y (стабильно потребляемые ЛС) вошли препараты, которые в основном применяются на этапе интенсивной терапии и при лечении осложнений: антибиотики, альбумин, эмульсии для парентерального питания, наркотические и ненаркотические анальгетики. Группу Z составили антибиотики резерва (карбапенемы, линезолид), иммуноглобулин, метопролол.

Полученные результаты позволяют унифицировать процесс прогнозирования потребления для каждой группы ЛС, распределить все используемые ЛС по степени потребления и формировать запасы.

Важным источником информации являются фармакоэпидемиологические исследования. Их результаты могут использовать и производители ЛС, и государственные регулирующие органы, и администраторы здравоохранения различного уровня, а также страховые компании, научные организации и медицинские работники. Результаты фармакоэпидемиологических исследований способны оказывать влияние на политику применения ЛС не только в рамках конкретного ЛПУ и местных органов здравоохранения, но и на уровне целого государства. Скажем, путем ограничения или запрещения применения одних ЛС и более активного использования других [8-10]. Рациональному применению ЛС способствует внедрение формулярной системы. В данном случае фармакоэпидемиологические исследования позволяют оценить особенности использования ЛС, в частности, степень следования

Таблица 2. Объединенные результаты ABC, VEN и XYZ анализов

Категория ABC	Категория VEN	Наименование ЛС
«X»		
A	V	Цефтриаксон
B	V	Хлоргексидин, раствор электролитный, декстроза
C	V	Инсулин, кетамин
«Y»		
A	V	Альбумин, ванкомицин, эмульсии для парентерального питания, аprotинин, цефоперазон/сульбактам, гидроксипрохлорид амоксициллин/клавуланат
B	V	Цефоперазон, кетопрофен, омепразол, фамотидин, инфезол, низкомолекулярные гепарины
C	V	Калия хлорид, промедол, левомеколь, прокаин, метамизол натрия, клемастин, ципрофлоксацин, дексаметазон, амиодарон, фентанил, фуросемид, преднизолон
C	E	Альгедрат + магнезия гидроксид, дифенгидрамин, магнезия сульфат, диосмектит
«Z»		
A	V	Меропенем, имипенем/циластатин, иммуноглобулин человека нормальный, нутрикомб
B	V	Стерофундин, цефотаксим, иммуноглобулин антистафилококковый, линезолид, цефтазидим, левофлоксацин, цефепим
C	V	Цефуроксим, флуконазол, гелофузин, дуосол, креон, дроперидол, парацетамол, метронидазол, лидокаин, метопролол, эпинефрин, диазепам, допамин
C	E	Викасол, бифидум + лактобактерии
C	N	Актовегин

врачей имеющимся рекомендациям, и на основании полученных данных разработать программы использования ЛС [11].

Лидирующие позиции в потреблении по количеству условных суточных доз (DDD) за годовые периоды занимают: бета-лактамы антибиотиков, а именно – цефалоспорины III поколения: цефтриаксон (85,15 и 82,8) и цефотаксим (59,05 и 44,21), карбапенемы – меропенем (57,03 и 34,15) и имипенем/циластатин (13,11 и 15,34), защищенные пенициллины – амоксициллин/клавуланат (29,1 и 45,17), а также гликопептиды – ванкомицин (27,48 и 30,24). На втором месте находятся аминогликозиды – амикацин (19,9 и 26,42) и защищенный цефалоспорин – цефоперазон/сульбактам (14,1 и 19,44).

При сравнительном анализе установлен прирост потребления следующих АМП: амикацина – 32,8%, амоксициллина/клавуланата – 55,2%, ванкомицина – 10,04%, имипенема/циластатина – 17%, линезолида – 51,4%, цефоперазона/сульбактама – 37,9%, цефтазидима – 97,8%, цефуроксима – 293,9%, флуконазола – 64%, линкомицина – 625%.

В результате проведения фармакоэпидемиологического исследования в ожоговом отделении выявлен высокий уровень потребления АМП резерва – карбапенемов, а также АМП, к которым отмечается резистентность микроорганизмов (цефтриаксон).

При опросе врачей для лечения инфекционных осложнений у ожоговых больных предложены следующие АМП: защищенные пенициллины – 8 (32%), цефалоспорины II–III–IV поколений – 12 (48%), карбапенемы – 15 (60%), гликопептиды – 10 (40%), фторхинолоны – 2 (8%), амингликозиды – 4 (16%), линезолид – 8 (32%). Не дали ответа на данный вопрос двое

респондентов (8%), один (4%) предложил пользоваться только брендовыми продуктами, 5 участников опроса (20%) предложили индивидуальный подход с учетом микрофлоры и ее чувствительности. Эти данные полностью соответствуют структуре потребления АМП в ожоговом отделении (высокий уровень потребления карбапенемов и ванкомицина) и, следовательно, схемам антибиотикотерапии. В то же время отмечается диссонанс по предложению лечения цефалоспорины III поколения и уровню резистентности к цефтриаксону, который достигает 70%. При экспертной оценке протоколов фармакотерапии ожоговых больных 25% назначений антибактериальной терапии посчитали не в полной мере рациональными за счет стартовой терапии «свежей» травмы цефалоспорины III поколения.

Необходимым условием для назначения антибактериальной терапии являются представления о локальном микробиологическом пейзаже и чувствительности микроорганизмов к АМП. При изучении возбудителей инфекционных осложнений установлено, что доминируют штаммы: *Staphylococcus aureus* (41%), в т.ч. MRSA, второе место занимает *Staphylococcus epidermidis* (20,5%), третье – *Pseudomonas aeruginosa* (12,3%). Особую озабоченность вызывает распространение стафилококков, устойчивых к оксациллину. В течение анализируемого периода наблюдалось изменение количественного соотношения коагулазопозитивных и коагулозонегативных стафилококков. Количество штаммов MRSA медленно, но стабильно растет: 40,1% – в 2007 г., 42,4% – в 2008 г., 45,5% – в 2009 г. Рост числа метициллинорезистентных стафилококков является неблагоприятным признаком, ограничивает выбор АМП и служит основанием для проведения комплекса профилактических

и противоэпидемических мероприятий. Наиболее значимыми культурами, выделяемыми из ожоговых ран, являются *S. aureus* и *P. aeruginosa*. За анализируемый период 2007 – 2009 гг. в отношении *S. aureus* наиболее низкая активность выявлена у цефазолина (7,06%, 6,32%, 8,15% соответственно), цефтриаксона (29,7%, 25,3%, 24,4% соответственно) и ципрофлоксацина (29,5%, 23,2%, 22,16% соответственно). Отмечена высокая чувствительность *S. aureus* к фузидовой кислоте (82,78%, 80%, 81,6% соответственно). Синегнойная палочка показала низкий уровень чувствительности: к цефтазидиму (26,02%, 27,04%, 26,3%), цефепиму (53,8%, 54%, 54,3%) и имипенем/циластатину (51,%, 53,2%, 52,4% соответственно). Резистентность к пиперациллину составила 26,9%, 25% и 26,8% за три года соответственно. Это объясняется длительным отсутствием использования данного препарата в стационаре и служит аргументом для возобновления применения защищенного антисинегнойного пенициллина – пиперациллина/тазобактама.

Наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении *S. aureus* являются ванкомицин, фузидовая кислота и амикацин. В отношении *P. aeruginosa* наибольшую активность проявляют, амикацин, пиперациллин. При исследовании потребления АМП выявлено, что наиболее активные из них являются самыми востребованными.

Таким образом, в результате исследования, на основании расчета «стоимости болезни», расчета по статье «Медикаменты» на 1 койко-день и сравнения полученных данных с существующими тарифами ОМС, эксперты могут выступить с предложениями по дополнению комплексных медицинских услуг и оптимизации тарифов на лекарственное обеспечение пациентов с термической травмой. Сведения по структуре лекарственного обеспечения, структуре потребления антибактериальных препаратов, данные по этиологии инфекционных осложнений позволяют сформулировать предложения по оптимизации лекарственного обеспечения пациентов с ожоговой травмой.

ВЫВОДЫ

1. «Стоимость болезни» пациентов с ожоговой травмой зависит от степени тяжести и составляет в среднем 249 699,13 ± 28 514,04 руб., наибольшую долю затрат занимают ЛС (62%). Средние затраты на 1 койко-день в 2009 г. составили 12 916,67 ± 1476,77 руб. Данный показатель в 3 раза превышает действующие тарифы территориальной программы государственных гарантий обязательного медицинского страхования по Приморскому краю.

2. В структуре возбудителей инфекционных осложнений за 3 года отмечается увеличение доли MRSA до 45,5%, что не превышает средние показатели по

ожоговым центрам России. При сохраняющейся доле *P. aeruginosa* (12%), на фоне роста антибиотикорезистентности отмечается увеличение уровня устойчивости данного возбудителя к цефтазидиму, цефепиму и имипенем/циластатину.

3. В структуре затрат на фармакотерапию расходы на антибактериальные препараты составляют 54,81%. Отмечается прирост потребления препаратов, имеющих наибольшую активность в отношении значимых возбудителей: ванкомицина – на 10%, имипенем/циластатина – на 17%, амикацина – на 32,8%, линезолида – на 51,4%, цефоперазон/сульбактама – на 64% соответственно.

4. Результаты социологического опроса среди медицинских работников свидетельствуют о наличии диссоциации между факторами, влияющими на выбор антибактериальных препаратов врачами, и данными мониторинга антибиотикорезистентности, особенно касательно применения цефалоспоринов III поколения.

5. Полученные результаты представляют собой информационную базу регионального уровня, которая позволяет научно обосновать протоколы фармакотерапии пациентов с тяжелой ожоговой травмой, планировать расходы на медикаменты для ожоговых отделений и формировать заявку на медикаменты внутри стационара для обеспечения необходимого ассортимента и запаса лекарственных препаратов в ЛПУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А., Тюриков Ю.И. Статистические показатели ожоговых стационаров Российской Федерации за 2009 год // Комбустиология. 2011. № 44. URL: <http://www.burn.ru/all/number/show?id=4335>.
2. Алексеев А.А. Лавров В.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации // Комбустиология. 2008. № 35. URL: <http://www.burn.ru/all/number/show?id=4034>.
3. Абросимова Н.В., Сулейманов С.Ш., Кирпичникова Н.В., Крюкова И.В. Индикаторы качества лекарственного обеспечения как составляющие управления качеством медицинской помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2010. № 7–8. С. 63–67.
4. Деркач Е.В., Бальчевский В.В., Авксентьева М.В. и др. Стандарты организации в здравоохранении. Концептуальные и методические подходы // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004., № 6. URL: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=kea/keabase&mod2=db1&mod3=db2>.
5. Хальфин Р.А., Какорина Е.П. и др. Клинико-экономические матрицы планов ведения больных как основа расчета затрат на обеспечение медицинской помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004. № 9. URL: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=kea/keabase&mod2=db1&mod3=db2>.
6. Вялков А.И., Воробьев П.А., Сура М.В., Авксентьева М.В. Стандартные операционные процедуры (СОПы) как один из элементов управления качеством медицинской помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 7. URL: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=kea/int&mod2=db1&mod3=db2>.
7. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

8. Ягудина Р.И. Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в России // Вестник Росздравнадзора. 2009. № 2. С. 68–71.
9. Фокин А.А. Оптимизация мониторинга потребления антимикробных препаратов для системного применения на региональном уровне. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – Смоленск, 2010. – 23 с.
10. Царик Г.Н., Щипачев К.В., Рычагов И.П., Шпилянский Э.М., Тё И.А. Проблемы и перспективы разработки стандартов медицинских технологий регионального уровня // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2007. № 11. С. 19–27.
11. Ростова Н.Б. О разработке организационных подходов к оценке рациональности выбора лекарственных средств // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2009. № 9–10. С.22–26.

Сведения об авторах:

Кондрашова Дарья Владимировна

врач клинический фармаколог ФГБУЗ Дальневосточный окружной медицинский центр ФМБА России

Елисеева Екатерина Валерьевна

заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Владивостокского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, профессор

Калинин Андрей Вениаминович

зам. директора департамента здравоохранения Приморского края, д-р мед. наук

Гельцер Борис Израйлевич

заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Владивостокского государственного медицинского университета, главный врач Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства), член-корр. РАМН, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, д.161

Телефон: 8 (423)231-56-81

E-mail: vl_medpharm@mail.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Drug Provision

Rationale for Pharmacological Support of Patients with Severe Burn Injury Based on Pharmacoepidemiological and Pharmacoeconomic Analysis

D.V. Kondrashova, E.V. Yeliseeva, A.V. Kalinin, B.I. Geltzer

The article presents the costs of treating severely burned patients, data on drug consumption and financial expenditures based on the results of ABC, VEN, XYZ- analysis. Particular attention is paid to the use of antibacterial drugs in the treatment of patients with thermal injury. Antibiotic consumption was investigated with the help of DDD-analysis.

KEYWORDS: standardization, pharmacotherapy, pharmacoeconomics, pharmacoepidemiology, burn injury, antibiotics.

Оптимизация использования лекарственных средств с применением ABC и VEN анализа в практике городского стационара

Л.С. Аронов, Н.С. Богачева, М.А. Ивжиц

Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

В статье описан опыт проведения ABC и VEN анализов потребления лекарственных препаратов (ЛП) в практике одной из крупных городских клиник – ГКБ № 13 г. Москвы в 2008–2009 гг. Изучена динамика потребления как конкретных ЛП, так и их групп, выявлено использование препаратов «вне инструкции» (off label), с учетом полученных данных оптимизирована система закупок ЛП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ABC, VEN анализы; клиническая значимость (жизненная важность) препаратов; лекарственный формуляр.

В условиях многообразия лекарственных средств на российском рынке каждый стационар стремиться оптимизировать свою систему закупок лекарственных препаратов (ЛП). Наиболее простым и информативным методом, направленным на такую оптимизацию в условиях лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), является проведение ABC и VEN анализов. Их использование в практике стационара позволяет изучить структуру применяющихся в нем медикаментов и оценить соответствие расходов на ЛП степени их необходимости. По результатам проведенного анализа можно ответить на важные вопросы: целесообразно ли тратятся финансовые средства на ЛП в конкретном стационаре и что необходимо предпринять, чтобы рационализировать лекарственные закупки.

В данной статье представлен опыт применения ABC и VEN анализов в одной из крупных городских клиник — ГКБ № 13 г. Москвы.

ГКБ № 13 была основана в 1940 г. Тогда она называлась 1-я Таганская клиническая больница и состояла из одного корпуса для терапевтических и хирургических больных. В настоящее время ГКБ № 13 – многопрофильный стационар на 873 койки. В его составе имеются следующие отделения: 3 хирургических, 2 терапевтических, 2 неврологических, кардиологическое, травматологическое и ортопедическое, 3 педиатрических для выхаживания недоношенных детей, профильные реанимационные отделения, а также параклинические и диагностические службы. С 1999 г. в клинике действует кабинет фармакологии, в последующем преобразованный в отделение клинической фармакологии. В настоящий момент оно эффективно функционирует, среди прочего участвуя и в проведении международных многоцентровых клинических исследований.

С 2001 г. в клинике применяются лекарственные формуляры, которые представляют собой ограничительные перечни лекарственных средств, используемых в стационаре. В ГКБ № 13 введены профильные лекарственные формуляры, разрабатываемые в соответствии с профилем конкретного отделения. Все это позволяет усилить контроль за применением ЛП. С 2008 г. в стационаре ежегодно проводятся ABC и VEN анализы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе ABC анализа лежит правило Парето, открытое в 1897 г. итальянским экономистом Вильфредо Парето (1848–1923 гг.). Оно гласит, что 20% ассортиментных позиций приносит 80% прибыли. На практике для стационаров ABC анализ позволяет выделить группу препаратов, на которые расходуется 80% всех средств (группа А), выделенных на закупку ЛП, и подвергнуть ее более детальному анализу [1–5].

В результате проведения ABC анализа были сформированы три группы ЛП:

1. А – препараты, на которые затрачено 80% объема финансирования;
2. В – лекарства, на которые затрачено 15 % объема финансирования;
3. С – препараты, на которые затрачено 5% объема финансирования.

Для изучения целесообразности проводимых закупок использовали деление лекарственных средств на категории по клинической значимости, или жизненной важности (VEN анализ):

1. V – жизненно важные;
2. E – необходимые и эффективные при лечении заболевания;
3. N – второстепенные, т.е. ЛП с недоказанной эффективностью и симптоматическими показаниями.

При проведении анализа препаратов по степени их жизненной важности можно пользоваться двумя методами оценки: формальным или экспертным. При формальном анализе к группе V относят ЛП, включенные в соответствующий перечень (жизненно необходимых и важнейших препаратов, перечень для граждан, имеющих право на получение бесплатных социальных услуг). К группе N, соответственно, - препараты, не входящие в перечень. При экспертном анализе специалист, выполняющий VEN анализ, ориентируется на профиль стационара, доказательную базу анализируемого препарата, его актуальность для конкретного стационара. В результате VEN анализа определяются препараты категории N, применение которых в клинической практике должно быть ограничено, особенно если эти препараты вошли в группу A (дорогостоящие). В своей работе мы применяли экспертный метод.

Для проведения анализа использовалась база данных ЛП, закупаемых стационаром. Анализ выполнялся в 5 этапов.

Этап № 1

На 1-м этапе различные данные по ЛП сводились в табл. 1.

Этап № 2

На 2-м этапе ЛП, включенные в табл. 1, сортировались по цене от наибольшего значения к наименьшему.

Этап № 3

На этом этапе рассчитывались расходы ЛПУ в процентах на каждый отдельный препарат по от-

ношению к общей стоимости (т.е. вычислялась доля вклада каждого препарата в общую сумму, табл. 2) по формуле:

Общая стоимость препарата $\times 100\%$ / ИТОГО (общая сумма).

Этап № 4

На 4-м этапе путем последовательного суммирования процентов вычислялись расходы на каждый ЛП в порядке убывания их доли в общей сумме расходов (табл. 3). В итоге формировался список препаратов, расходы на которые составят 80% (группа A), 15% (группа B) и 5% (группа C).

Более детальному анализу подвергалась группа препаратов A, т.к. эта категория лекарств – самая дорогая.

Этап № 5

На заключительном этапе осуществлялось проведение VEN анализа: каждый препарат относили к категории V, E или N.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ABC и VEN анализы, проведенные в ГКБ № 13 за последние три года, позволили выявить определенные тенденции и решить некоторые проблемы в процессе оптимизации расходования ЛП.

2008 год

ABC анализ, проведенный в 2008 г., выявил следующее распределение препаратов по группам (рис. 1).

К группе A отнесены 73 ЛП, на закупку которых потрачено 80% средств от общегодовых расходов на медикаменты.

К группе B – 100 ЛП, на которые потрачено 15% средств.

К группе C – 345 ЛП, на которые потрачены оставшиеся 5% средств.

Результаты VEN анализа показали, что подавляющее большинство средств расходует на жизненно важные и необходимые ЛП, имеющие хорошую доказательную базу. Так, 51,39% средств было потрачено на закупку жизненно важных препаратов (V), 43,24%

Таблица 1. Форма представления 1-го этапа ABC анализа

№ п/п	Использовано за _____ год			Общая стоимость (сумма, руб.)
	Наименование	Ед. изм.	Кол-во	

Таблица 2. Форма представления 3-го этапа ABC анализа

№ п/п	Использовано за _____ год			Общая стоимость (сумма, руб.)	Процент расходов
	Наименование	Ед. изм.	Кол-во		

Таблица 3. Форма представления 4-го этапа ABC анализа

№ п/п	Использовано за _____ год			Общая стоимость (сумма, руб.)	Процент расходов	Кумулятивный процент
	Наименование	Ед. изм.	Кол-во			

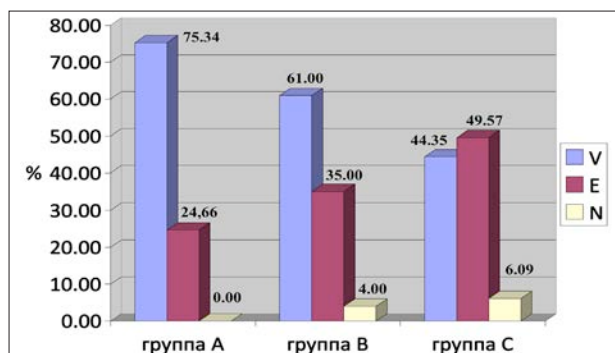


Рисунок 1. Результаты ABC и VEN анализов в ГКБ № 13 за 2008 г.

– на необходимые ЛП (E), эффективные при лечении менее опасных, но серьёзных заболеваний. И только 4,83% – на второстепенные лекарства (N), предназначенные для лечения легких заболеваний, лекарства с сомнительной эффективностью или симптоматическими показаниями.

Группа N была представлена следующими ЛП: рибоксин табл. 0,2 г, дибазол табл. 0,02 г, корвалол фл. 50 мл, аспаркам табл. 0,35 мг, валидол табл. 0,06 г № 6, пенталгин-Н табл. № 10, энтерол капс. 250 мг, пирасетам табл. 200 мг, аквамарис капли назальные для детей 10 мл, дибазол амп. 1% 1 мл, эритромицин табл. 250 мг, викасол амп. 1% 1 мл, сульфокамфокаин амп. 10% 2 мл, цитофлавин амп. 10 мл, арбидол табл. 100 мг, фурагин табл. 0,05 г.

Более детальному рассмотрению подвергли группу А как наиболее затратную. На 1-м месте по расходам оказались антибактериальные препараты. На втором – антикоагулянты и фибринолитики, представленные 8 препаратами (актилизе, фраксипарин, гепарин, фрагмин, метализе, арикстра, клексан, стрептокиназа). Значительную группу (10 препаратов) составили нейрорепротекторы и ноотропы, занявшие 3-ю позицию. На 4-м месте оказались следующие препараты: контрактил, гордокс и октреотид (большая часть расходов

в этой группе принадлежит последнему). 5-е место по объему затраченных средств заняли два препарата – вазопростан и детралекс. Далее в группу А вошли дорогостоящие ЛП из группы средств для наркоза, вакцин, энтерального питания, обезболивающих средства, противовирусные препараты для в/в введения, гормоны, сурфактант и сердечно-сосудистые препараты (рис. 2).

2009 год

В течение следующего 2009 г. были предприняты меры по сокращению использования препаратов группы N. Так, выведен из формуляра дибазол в амп. и введен ингибитор АПФ эналаприл Н в амп., исключен эритромицин в табл. и введены азитромицин в табл. и сумамед в амп. Преимущества азитромицина перед эритромицином – улучшенная фармакокинетика, переносимость и меньшая кратность применения.

Кроме того, на основании данных, полученных за 2008 г., с целью оптимизации расходов на ЛП из группы А, в 2009 г. большинство этих препаратов были введены в формуляр для отпуска отделениям по «Листу обоснования». То есть прежде чем получить данные препараты из аптеки, лечащий врач должен обосновать целесообразность назначения и согласовать его с заведующим отделением и клиническим фармакологом. По «Листу обоснования» выписываются и практически все антибактериальные средства. Это не только оптимизирует сроки и качество назначения антибиотиков, но и сдерживает порой необоснованное стремление лечащих врачей перестраховаться и назначить антибиотик не для лечения конкретного заболевания, а на всякий случай, например, при лейкоцитозе в крови. К сожалению, следует отметить, что функция сдерживания и разумной достаточности в терапии не придают клиническому фармакологу популярности среди врачей.

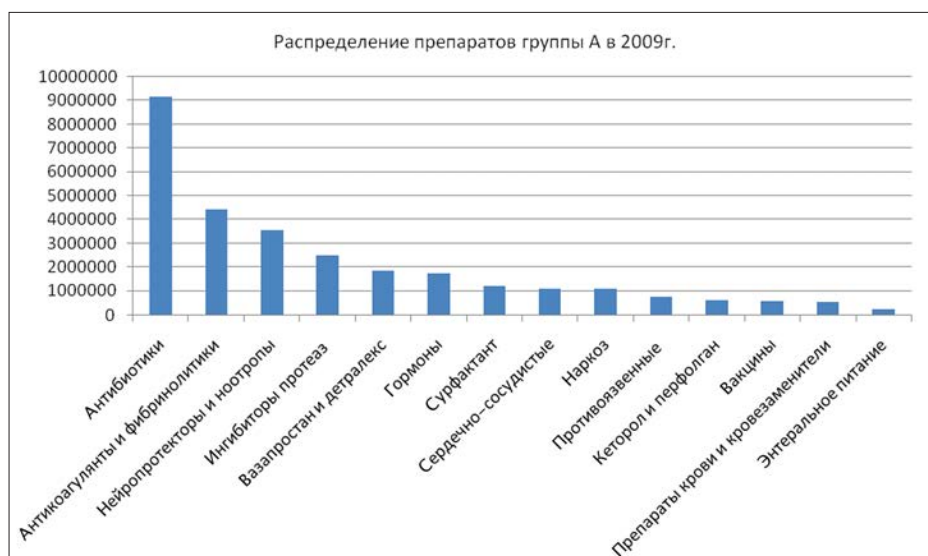


Рисунок 2. Препараты группы А при ABC анализе в 2009 г.

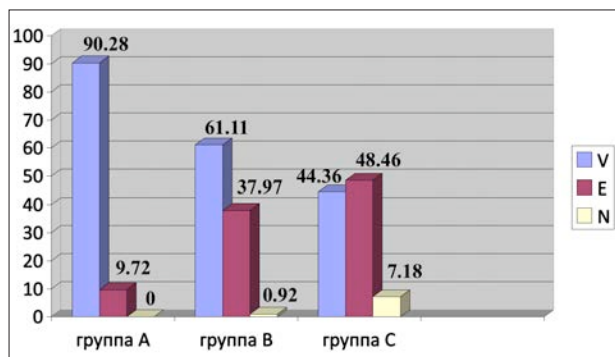


Рисунок 3. Результаты ABC и VEN анализов в ГКБ № 13 за 2009 г.

Результаты ABC и VEN анализов за 2009 г. приведены на рис. 3. К группе А отнесены 72 лекарственных препарата, к группе В – 108 и к группе С – 390.

Следует отметить, что структура расходов на препараты различной степени жизненной важности практически не изменилась. При этом **53,30%** средств потрачено на закупку жизненно важных ЛП (V), **41,58%** – на необходимые ЛП (E), эффективные при лечении менее опасных, но серьёзных заболеваний, а **5,12%** – на второстепенные лекарства (N).

Детальный анализ наиболее затратной группы А показал следующее: на 1-м месте в 2009 г. по затратам вновь оказались антибактериальные препараты, на 2-м – антикоагулянты и фибринолитики, на 3-м – средства для наркоза.

В сравнении с 2008 г. в 2009 г. снизилось потребление ампициллина (на 19 231 фл.), цефотаксима (на 1089 фл.), ципрофлоксацина (на 5 686 фл.), эдизина (на 355 фл.), метрогила (на 1621 фл.). Данная ситуация объясняется введением в формуляр ингибиторозащищенных аминопенициллинов, более широким использованием цефалоспоринов III поколения, защищенных сульбактамом, в связи с ростом резистентности к ампициллину и ципрофлоксацину в стационаре.

Проведение ABC и VEN анализов за первое полугодие 2009 г. показало, что в группу А (дорого-

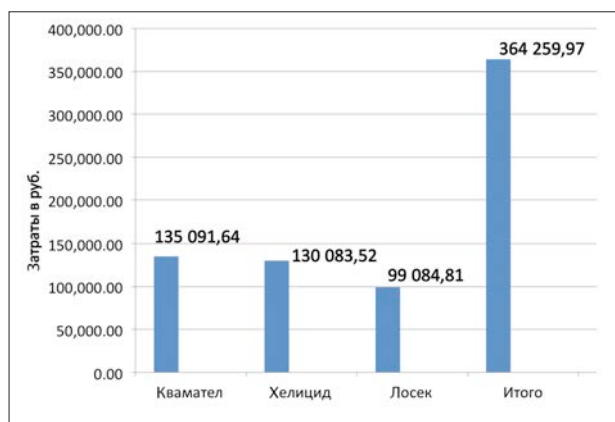


Рисунок 4. Расходы на антисекреторные препараты в группе А при ABC анализе (первое полугодие 2009 г.).

стоящих, жизненно важных и активно используемых ЛП) вошли противоязвенные (антисекреторные) препараты, занявшие в ней 9-е место (рис. 4). Далее был выполнен более детальный анализ использования этой группы препаратов по отделениям стационара.

Учитывая тот факт, что наибольший расход подобных препаратов приходится на блоки и отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), решено было проанализировать их потребление именно в таких отделениях стационара (рис. 5). При этом выявлен повышенный расход препаратов данной группы в ОРИТ № 4. В целом отмечается определенная закономерность в применении указанных ЛП с учетом профильности отделений. Наибольший расход приходится на ОРИТ № 1 – хирургическая реанимация, ОРИТ № 6 – с хирургическим профилем, ОРИТ № 2 – кардиореанимация, ОРИТ № 3 – нейроблок. Но тот факт, что ОРИТ № 4 (терапевтического профиля) занимает 2-е место по частоте применения препаратов данной группы, вызвал большое удивление. Чтобы разобраться в ситуации, было решено проанализировать обоснованность и рациональность назначения противоязвенных препаратов у больных, пролеченных за август 2009 г. в указанном отделении. После проведенного анализа историй болезней результаты были вынесены на обсуждение с лечащими врачами и заведующим отделением. В итоге пришли к заключению, что не всем пациентам, поступающим в отделение интенсивной терапии с различными терапевтическими заболеваниями, требуется в/в введение антисекреторных препаратов. Тем самым ситуация с избыточным назначением данных ЛП была разрешена: потребление кваматела, контралока по ОРИТ № 4 снизилось.

В целях оптимизации потребления медикаментов следовало обратить внимание на те ЛП, расход которых увеличился в 2009 г. и которые вошли в группу А (самую затратную). Так, например, в 2009 г. эта группа включала в себя нитраты (изосорбид-5-мононитрат).

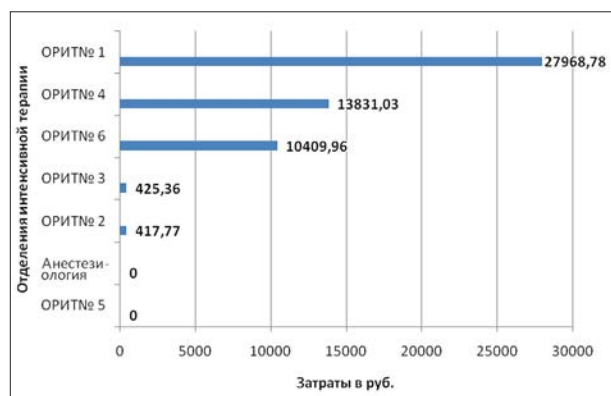


Рисунок 5. Расход противоязвенных препаратов по отделениям реанимации и интенсивной терапии за период с 01.08 по 01.09 2009 г.

В результате анализа текущей практики лечения ишемической болезни сердца со стенокардией различных функциональных классов в отделениях терапевтического и кардиологического профиля обнаружился факт недостаточного титрования доз β -блокаторов. После обсуждения данных результатов с врачами отделений они стали более эффективно достигать целевых значений ЧСС у своих пациентов путем подбора адекватных доз β -блокаторов. Следовательно, это должно привести к снижению потребности в нитратах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря ежегодно проводимым ABC и VEN анализам клинические фармакологи стационара располагают объективными данными, которые позволяют более эффективно вести работу по следующим направлениям:

1. Оптимизировать систему закупок за счет бюджета в сторону увеличения доли жизненно важных и необходимых ЛП.
2. Изучать динамику потребления как групп препаратов, так и конкретных представителей этих групп.
3. Выявлять использование препаратов «вне инструкции» (off-label) с учетом профиля отделения, стационара.
4. Оценивать качество проводимой терапии по нозологиям и оптимизировать затраты с учетом изменя-

ющихся стандартов, мониторировать результаты для проведения последующей их корректировки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. ABC/VEN – анализ. М., 2007.
2. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.: Литтерра, 2005. – 288 с.
3. Максимова И. ABC-анализ ассортимента в аптеке // Фармацевтическое обозрение. 2004. №4. с. 13-16.
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 12 / Под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. М., 2011. – 913 с.
5. Чернов Ю.Н. Фармакоэкономический анализ в многопрофильном стационаре. <http://www.vsm.a.ac.ru/publ/priam/011-2/site/index44.html>

Сведения об авторах:

Аронов Леонид Семенович

главный врач городской клинической больницы № 13, заслуженный врач Российской Федерации

Богачева Наталия Сергеевна

врач, клинический фармаколог, заведующая отделом клинической фармакологии № 1 ГКБ № 13

Ивжиц Марина Александровна

врач, клинический фармаколог ГКБ № 13

Адрес для переписки:

115280, г. Москва, ул. Велозаводская 1/1

Телефон: +7 (495) 674-3646

E-mail: ivzhits@yandex.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Region of Russia

Optimizing Drug Supply System in a Municipal Hospital with the Help of ABC and VEN Analysis

L.S. Aronov, N.S. Bogacheva, M.A. Ivzhic

This article describes an experience with ABC/VEN- analysis of the drug use at the large Moscow municipal hospital №13 over the 2008-2009 period. Dynamics in the use of the certain drugs as well as their groups was investigated. Off-label use of drugs was detected. With consideration for the analysis results the drug supply system was optimized.

KEY WORDS: ABC/VEN-analysis, critically important drugs, drug formulary

IMEDA

Новое законодательство в здравоохранении: возможности и сложности для рынка медицинских технологий

Москва, 27 января 2012 года

Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан» – серьезный шаг на пути к решению проблем в сфере правового регулирования медико-технологической отрасли России. Процесс реформирования начался, и 2012 г. должен стать решающим для индустрии. К такому выводу пришли ведущие эксперты и производители медицинской техники, собравшиеся 25 января в Москве на отраслевой конференции «Новое законодательство в здравоохранении. Возможности и сложности для рынка медицинских технологий». Мероприятие было организовано ассоциацией международных производителей медицинской техники и медицинских изделий IMEDA и консалтинговой компанией Baker&McKenzie.

Основным предметом встречи представителей индустрии стал анализ ситуации в области нормативно-правового регулирования рынка здравоохранения и медицинской техники, а также оценка ключевых факторов, влияющих на процесс законодательного реформирования отрасли. В частности, обсуждались вопросы вступления России во Всемирную торговую организацию и решение о расширении границ Таможенного союза. По мнению исполнительного директора ассоциации IMEDA Александры Третьяковой, «вопрос гармонизации законодательства РФ с международным является на сегодняшний день крайне актуальным, но проблема заключается в том, что пока России гармонизировать с другими странами нечего, так как в нашей стране еще не сформированы соответствующие нормы».

«За последние 7 лет в российском здравоохранении много что сделано, но в результате образовались нормативные «завалы». Ясной концепции построения отрасли нет, – признал С.В. Калашников, председатель Комитета Государственной Думы РФ по охране здоровья. – Необходим обобщенный закон, который определил бы общие принципы, и нужен канал взаимодействия со всеми субъектами системы здравоохранения».

Участники встречи констатировали, что за последнее время в стране разработан ряд законодатель-

ных актов, призванных урегулировать отношения всех участников отрасли медицинских изделий. Но, тем не менее, правовое поле отрасли характеризуется большим количеством белых пятен, а степень допуска представителей индустрии к обсуждению ключевых нормативно-правовых документов остается низкой. «В нашей индустрии важно наличие системы, которая позволяет максимально быстро обеспечивать доступ пациентов к новым технологиям, – заявил председатель совета директоров IMEDA Арман Воскерчян. – Сегодня это едва ли не единственная отрасль, где жизненный цикл продукта очень короток – 18–24 месяца. Следовательно, система должна эффективно обеспечивать доступ на рынок. Мы уверены в том, что обсуждение законодательства не может проходить без участия ключевых игроков индустрии – компаний, которые представляют эти продукты и знают, как выводить продукт на рынок. Должны быть учтены интересы всех сторон – и пациентов, и производителей, и государства».

Анализируя результаты 2011 г., эксперты сошлись во мнении, что самыми значимыми событиями стало принятие закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и начало работы над законопроектом «Об обращении медицинских изделий». Это важнейший документ, призванный регламентировать работу непосредственно отрасли медицинских изделий.

По мнению участников конференции, следующим шагом на пути к реформированию законодательства должна быть разработка нового порядка регистрации медицинских изделий в РФ. Также в 2012 г. планируется начать работу над формированием единого страхового тарифа на медицинские услуги, что серьезно отразится на функционировании всей системы здравоохранения страны.

Не менее важной для отрасли медицинских изделий станет разработка новых критериев включения медицинских изделий в стандарты лечения. Работа в данном направлении уже ведется и должна завершиться в апреле 2012 г. Кроме того, эксперты отметили еще один фактор, который окажет существенное влияние на рынок,

– реформирование системы государственных закупок. Согласно планам Правительства РФ, вся существующая сегодня в стране система государственных закупок будет заменена Федеральной контрактной системой. Данная инициатива Правительства существенно отразится на системе взаимодействия производителей медицинской техники и государственных ЛПУ, которые, согласно статистике продаж, являются основным заказчиком медицинской продукции в стране.

Темпы реформирования законодательства в области здравоохранения, заданные в 2011 г., требуют от всех участников процесса ответственного подхода, по-

скольку отрасль нуждается в тщательно продуманных решениях и формулировках. Ассоциация IMEDA видит свою миссию в том, чтобы быть постоянным и активным участником процессов выработки оптимальных решений. Учитывая социальную значимость отрасли и ключевые задачи российского здравоохранения, связанные с доступностью и внедрением самых эффективных, безопасных и современных медицинских технологий, сотрудничество индустрии и регуляторов в разработке нового нормативно-правового поля является одним из краеугольных факторов успешного реформирования здравоохранения.

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Normative Regulation

IMEDA. New Legislation in Public Health: Opportunities and Problems for the Medical Technologies Market. Post-Release.

Результаты обучения студентов медицинского вуза на курсе доказательной медицины

Е.Я. Парнес

Московский Государственный Медицинский Стоматологический Университет, Россия

В исследовании проанализировано мнение 146 студентов, закончивших курс доказательной медицины и получивших зачет к моменту анкетирования. Анкетирование показало, что предложенный метод преподавания основ доказательной медицины – в рамках современных рекомендаций по терапии с разбором ключевых исследований по изучаемым нозологиям, в форме интерактивных лекций – позволяет не только обучить материалу, обычно предлагаемому учебными пособиями по доказательной медицине, но и существенно расширить знания студентов в различных областях терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доказательная медицина, обучение.

С сентября 2008 г. на лечебном факультете МГМСУ появился курс доказательной медицины. Проводится он для студентов 6-го года обучения и занимает 72 часа, занятия продолжаются 6 дней с 9:00 до 14:00.

При организации курса мы ставили следующие задачи:

- дать студентам представления о последних достижениях в наиболее актуальных для врачей всех специальностей областях медицины (главным образом в терапии)¹,
- познакомить студентов с научными исследованиями, информация о которых размещена на сайтах <http://www.trialresultscenter.org> и <http://clinicaltrials.gov>,
- научить студентов самостоятельно находить изменения в отечественных и зарубежных рекомендациях, осуществлять поиск и анализ качественных статей в электронных ресурсах, а также решать с помощью информационных ресурсов трудные практические вопросы при лечении конкретных больных.

Занятия проводятся в интерактивном режиме и включают следующие темы:

- введение (основные положения, источники информации, методы статистики, наиболее часто используемые в представлении результатов исследований);
- принципы доказательной медицины;
- рандомизированные клинические исследования;
- что дает врачу подробная информация о проведенном клиническом исследовании и его результатах;
- качество исследования.

При составлении плана занятий и формировании подхода к преподаванию на курсе учитывалось,

что многие составляющие доказательной медицины студенты должны были изучать на предшествующих кафедрах. Поэтому в рамках курса было решено разъяснить принципы доказательной медицины, суть рандомизированных клинических испытаний и их роль для составления современных клинических рекомендаций, при этом показать, чем отличаются последние рекомендации от предыдущих на примере наиболее значимых терапевтических заболеваний, с которыми будут сталкиваться врачи всех специальностей. При разборе клинических рекомендаций акцент должен был ставиться на анализе клинической картины больного с подходом к его обследованию и лечению в соответствии с рекомендациями. При этом предполагалось изучать рекомендации по следующим нозологиям:

- гипертоническая болезнь;
- стабильная стенокардия;
- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST и с подъемом сегмента ST;
- фибрилляция предсердий;
- бронхиальная астма;
- ХОБЛ;
- внебольничная и госпитальная пневмония
- гастроэзофагальная рефлюксная болезнь;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

В рамках рекомендаций и исследований, послуживших основой для их создания, разбираются основные принципы и понятия доказательной медицины, например: систематическая и статистическая ошибка, методы рандомизации, суррогатные и твердые конечные точки, дизайны исследования, статистическая значимость и клиническая эффективность, показатели относительного риска, отношения шансов, абсо-

¹ Группы студентов на 6-м курсе не профилированы.

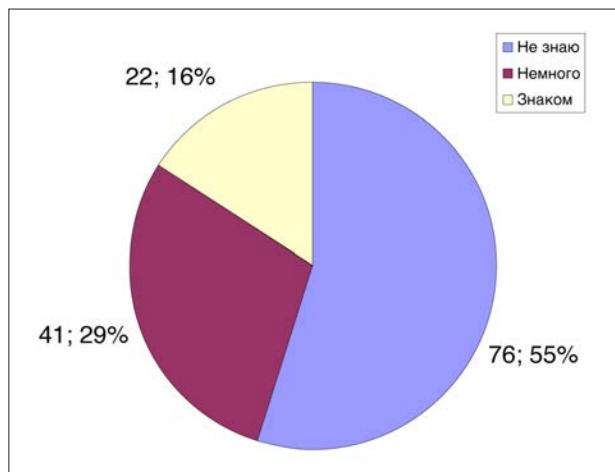


Рис. 1. Представление студентов о доказательной медицине до прохождения курса.

лутного риска, числа больных, которых необходимо лечить (англ. number needed to treat, NNT) и числа больных, которых необходимо лечить для выявления одного дополнительного неблагоприятного исхода (number needed to harm, NNH) и т.д.

Домашнее задание студентов заключается в поиске ими статьи на сайтах Медлайн (PubMed) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) и Кокрановской библиотеки (<http://www.cochrane.org>). В статье должны быть представлены результаты исследования, соответствующего принципам надлежащей клинической практики (good clinical practice, GCP): двойное слепое рандомизированное многоцентровое контролируемое исследование в параллельных группах, на большом количестве пациентов. При обсуждении статьи (абстракта) студент должен ответить, какой ее основной смысл и соответствуют ли выводы авторов результатам исследования.

Таким образом, разбираются практически все аспекты доказательной терапии, предлагаемые в учебных пособиях [1-3].

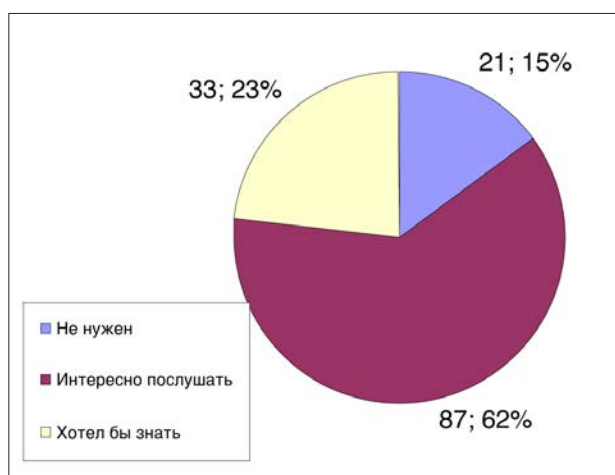


Рис. 2. Нужен ли курс доказательной медицины (мнение до начала занятий).

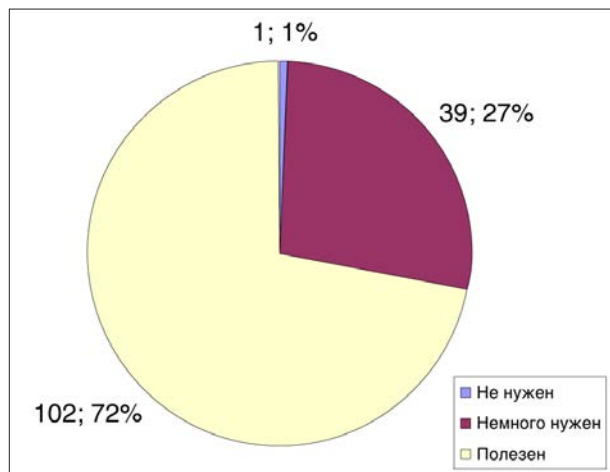


Рис. 3. Полезность курса доказательной медицины.

Однако, как показал опыт преподавания доказательной медицины в первые два года, большинство студентов не обладало фундаментальными знаниями в области терапии, которые лежат в основе современных рекомендаций. Например, в отечественных рекомендациях диагностика ишемической болезни сердца строится на знании ишемического каскада. Но ответить, что это такое, смог только один студент за 2 года. Студенты не знают современное определение инфаркта миокарда от 2007 г., не знают, что является критерием контроля бронхиальной астмы (GINA 2006), что называется обострением бронхиальной астмы и как проводится лечение в зависимости от степени контроля и при обострении, какие имеются методы диагностики дисфункции эндотелия, что такое хроническая болезнь почек и т.д. Сравнение предыдущих редакций рекомендаций с современными оказалось бессмысленным, так как большинство студентов не имело понятия об их существовании. Эти обстоятельства заставили нас несколько изменить объем и способ подачи материала. Мы перестали стремиться затронуть как можно больше нозологий. Занятия стали проводиться таким образом, чтобы убедиться, что все студенты усвоили основные положения современных рекомендаций и поняли, какие исследования лежат в основе этих рекомендаций, на какие фундаментальные знания опираются эти рекомендации. Задача занятий — сформировать у студентов представление о том, что только постоянный поиск медицинской информации позволяет поддерживать уровень знаний, необходимый современному врачу. А рекомендации, которые не разбирались на занятиях, мы предлагаем студентам прочитать самостоятельно на сайте кафедры в виде соответствующих презентаций или полнотекстовых версий.

В целях улучшения методики преподавания курса доказательной медицины нами в 2009 г. было проведено анкетирование среди студентов, получивших зачет по доказательной медицине. Студентам предлагалось указать фамилию и инициалы, группу, да-

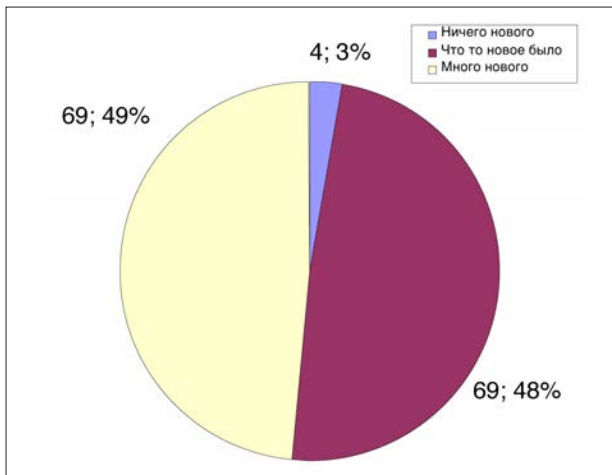


Рис. 4. Объем новизны знаний, полученных в области терапии.

ту написания анкеты, но разрешалось заполнить ее анонимно. Анкета состояла из 12 вопросов. Во всех вопросах, кроме последнего, предлагалось выбрать один из предложенных вариантов ответа.

Всего было собрано и проанализировано 142 анкеты.

Как выяснилось, больше половины студентов до начала курса не имели представления о доказательной медицине (рис 1). 16% считали, что знают основные положения и составляющие этой дисциплины. Однако на первом занятии проанализировать статью, в которой результаты были представлены в виде относительного риска или отношения шансов, не смог ни один студент, никто не знал, чем отличается систематический обзор от метаанализа, а подавляющее большинство студентов ничего не слышали о Фремингемском исследовании.

При этом 15% считали, что этот курс не нужен, 62% соглашались послушать, и только 23% считали, что этот предмет надо знать (рис. 2). После окончания курса сочли его полезным 72%, 27% считали, что он скорее нужен, и только один студент считал, что этот курс лишний (рис. 3).

Таким образом, материал, представленный на занятиях, и форма проведения занятий заставили изменить мнение о полезности курса доказательной медицины у большинства студентов.

С чем это может быть связано? Многие студенты (49%) отметили в анкете, что получили много нового в разбираемых областях терапии или уточнили свои знания (48%), и только 3% студентов считали, что ничего нового к их знаниям не добавилось (рис. 4). Кроме того, большинство опрошенных существенно улучшили свои знания в области доказательной медицины (рис. 5). При этом 75% считали, что получили много нового, 23% узнали «что-то новое», и только три студента отметили, что ничего нового на занятиях в области доказательной медицины не услышали.

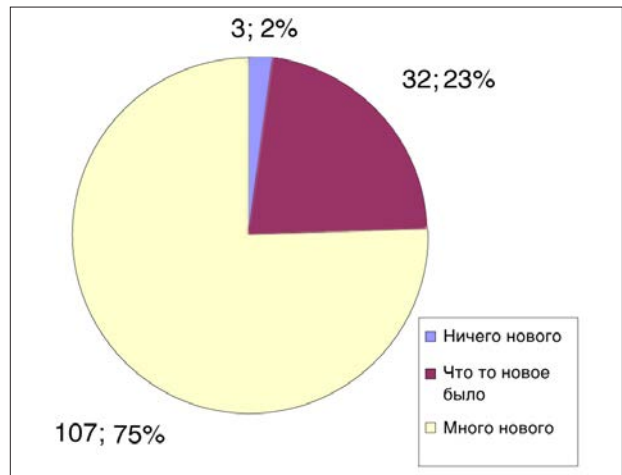


Рис. 5. Объем новизны знаний, полученных в области доказательной медицины.

Большинство студентов (72%) также отметило, что им понравился способ подачи материала во время занятий, форма преподавания устраивала 26% студентов, а не понравилась всего троим.

Несмотря на то, что студенты ориентированы на разные специальности лечебного дела, 59% из них устраивало, что принципы и особенности доказательной медицины демонстрируются на примере наиболее важных терапевтических заболеваний. 30% были согласны, что такой подход правомочен. И только 16 человек (11% студентов) высказали мнение, что надо разбирать доказательную медицину на примере хирургических или гинекологических заболеваний.

Как мы предполагали, у большинства студентов дома есть компьютеры (96%) и доступ в Интернет (94%). Только 9 студентов не имели возможности выполнить самостоятельное задание по поиску информации в Интернете, в связи с чем им был предоставлен доступ в Интернет на кафедре. Однако, хотелось бы отметить, что несмотря на наличие выхода в Интернет у большинства студентов, только 27% из них до курса доказательной медицины пользовались ресурсом PubMed.

На вопрос № 10 о предложениях по изменению преподавания курса доказательной медицины были даны следующие ответы:

- 41% считал, что все хорошо и менять ничего не следует,
- 29% предложили увеличить продолжительность цикла,
- 13% предложили использовать примеры по доказательной медицине в области хирургии, гинекологии и пр. (не только в терапии).
- двое студентов считали, что доказательную медицину нужно изучать на более ранних курсах.

Кроме того, 16% студентов беспокоили условия проведения занятий (большинство из них занимались в сентябре в зале, где проводят больничные конференции, когда еще не было включено отопление).

Таким образом, по результатам анкетирования студентов правомочно сделать вывод, что курс доказательной медицины как самостоятельный элемент обучения имеет право на существование. Несмотря на то, что различные аспекты этой дисциплины (медицинская статистика, клиническая эпидемиология, этапы создания фармакологических препаратов) изучались на предыдущих кафедрах и что в идеале преподавание всех дисциплин должно проводиться с позиций доказательной медицины, пока только на нашем курсе происходит интеграция всех знаний в этой области.

ВЫВОД

??????????????

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.-144 с.
2. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Гэотар-Мед, 2006, 240 с.
3. Парнес Е.Я. Методические указания по проведению практических занятий по доказательной медицине для студентов лечебного факультета (для преподавателей). М.: МГМСУ, 2011, 30 с.

Сведения об авторе:

Парнес Евгений Яковлевич

профессор кафедры внутренних болезней с/ф МГМСУ, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

127473, Москва, ул. Делегатская д.20, стр.1

Телефон: +7 (495) 681-6513

E-mail: parnes@pochta.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Professional Development

Training Outcomes of the Evidence-Based Medicine Course for Medical Students

E.Ya.Parnes

The study analyzed opinions of the 146 students who completed the evidence-based medicine course and passed the exam. The survey demonstrated that an interactive lecture approach to teaching the basics of evidence-based medicine in the framework of the modern therapy guidelines with analysis of the key studies in the nosology of interest not only allows to explain the content of evidence-based medicine textbooks, but also to increase substantially the students' knowledge of various therapeutic fields.

KEYWORDS: evidence-based medicine, education

Международный опыт взаимодействия агентств по оценке медицинских технологий и лиц, принимающих решения в здравоохранении

Л. В. Максимова, 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, Москва, Россия

В статье обсуждаются форматы эффективного взаимодействия между агентствами по оценке медицинских технологий (ОМТ) и лицами, принимающими решения (ЛПР) о возмещении стоимости лекарственных препаратов и медицинских изделий из средств бюджетной и страховой системы. Рассматривается Руководство Международной сети агентств по оценке медицинских технологий (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA). **Раскрываются сложности, с которыми сталкиваются агентства по ОМТ при взаимодействии с ЛПР и другими заинтересованными сторонами, и стратегии, направленные на их преодоление.**

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка медицинских технологий (ОМТ), лица, принимающие решения (ЛПР), Международная сеть агентств по оценке медицинских технологий (INAHTA), Руководство INAHTA по взаимодействию агентств по ОМТ и ЛПР, стейкхолдеры, принятие решений в здравоохранении, экспертные заключения по ОМТ.

Руководителей здравоохранения во всем мире, несмотря на существенные различия в моделях финансирования отрасли и политических приоритетах, объединяет общая задача: правильно перераспределить ограниченные ресурсы для повышения качества и обеспечения равной доступности медицинской помощи, улучшения количественных и качественных показателей здоровья граждан посредством внедрения новейших медицинских технологий.¹ Оценка медицинских технологий (ОМТ) призвана дать ответ на ключевой вопрос: действительно ли та или иная медицинская технология имеет дополнительную терапевтическую ценность при допустимых (приемлемых) затратах (cost-effective therapeutic value), т.е. является ли она клинически более эффективной и экономически целесообразной по сравнению с технологиями, которые уже используются.

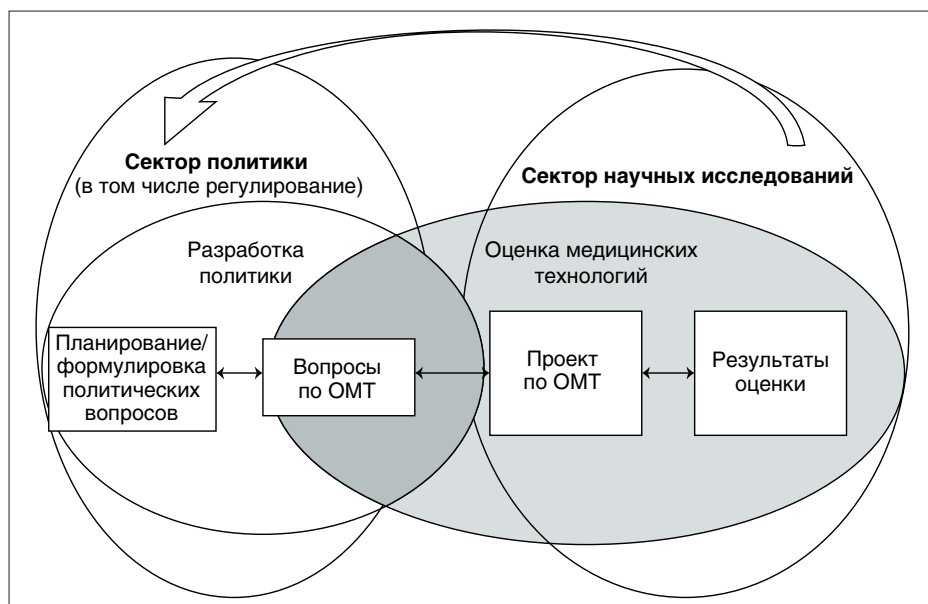
Цель ОМТ – обеспечить руководителей здравоохранения эффективным и прозрачным инструментарием для принятия информированных решений при разработке программ возмещения стоимости лекарственных средств и медицинских изделий [1]. ОМТ представляет собой второй этап экспертизы медицинской технологии, который проводится после первого этапа – государственной регистрации (маркетинговой авторизации), т.е. получения допуска на рынок.

¹ Медицинские технологии – все методы лечения, профилактики реабилитации, включая лекарственные препараты и изделия медицинского назначения, вакцины, медицинские процедуры, в том числе хирургические, а также любые другие мероприятия, направленные на охрану и поддержание здоровья человека.

Последние годы отмечены ростом роли ОМТ в формировании политики здравоохранения ведущих стран и усилением интеграционных процессов в области стандартизации подходов и обмена методическими разработками по оценке технологий. Один из аспектов такого сотрудничества – подготовка «наднациональных» руководств. Учитывая разобщенность исследователей и ЛПР, насущную потребность в адаптации результатов научных исследований и экспертных заключений по применению медицинских технологий к нуждам ЛПР, Международная сеть агентств по оценке медицинских технологий (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA) подготовила руководство по эффективному взаимодействию между агентствами, которые занимаются ОМТ, и ЛПР, получающими экспертные заключения от этих агентств [2].

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ РУКОВОДСТВА

Постоянные инновации в науке и медицинских технологиях приводят к тому, что на рынок изо дня в день поступает значительное количество новых лекарственных препаратов, медицинских изделий и техники. Это заставляет руководителей здравоохранения искать ответ на одни и те же вопросы: нужно ли внедрять новые технологии и как повысить эффективность уже имеющихся. Система ОМТ обеспечивает научную поддержку решений, которые касаются применения новых технологий в здравоохранении, а, следовательно, способствует формированию политики здравоохранения, основанной на знаниях. Несмотря



Взаимодействие секторов политики и научных знаний в здравоохранении [4].

на то, что конечная цель ОМТ – повлиять на принятие управленческих решений в здравоохранении, оценка медицинских технологий обязательно должна опираться на научные исследования с использованием доказательной медицины, анализа экономической эффективности и других релевантных методов [3].

ОМТ является своеобразным «мостиком» между секторами политики и научных исследований в здравоохранении, обеспечивая систематический и проблемно-ориентированный обзор, а также и анализ научных данных (рисунок). Результаты исследований относительно клинической эффективности и клинико-экономической целесообразности использования той или иной медицинской технологии обобщаются в виде экспертных заключений. Их эффективность, статус и степень влияния на принятие решений в здравоохранении сильно варьируют в разных странах. Они во многом зависят от того, насколько агентства или институты, занимающиеся ОМТ, учитывают политические тенденции, потребности и задачи ЛПР, умеют трансформировать результаты научных исследований в язык политических решений в здравоохранении.

Налаживание эффективного взаимодействия между агентствами по ОМТ и ЛПР – важное условие функционирования самой системы ОМТ и ее влияния на политические процессы. При построении такого взаимодействия необходимо учитывать ряд обстоятельств. Во-первых, нужно правильно организовать процесс подготовки экспертных заключений по применению медицинских технологий на всех его этапах, сделать его максимально прозрачным, обеспечив активное и равное вовлечение в него не только ЛПР, но и других заинтересованных сторон, в том числе, пациентов, представителей медицинского сообщества и индустрии. Требования по

формированию заключений и критерии принятия решений должны утверждаться министерством здравоохранения или агентствами по ОМТ. Во втором случае такие требования должны быть обязательно согласованы с министерством здравоохранения. Это сформирует предпосылки для более конструктивного взаимодействия. Во-вторых, необходимо создать условия, которые бы стимулировали руководителей здравоохранения использовать результаты экспертизы в практической деятельности и обеспечить наличие обученных кадров для проведения таких исследований. В-третьих, важно организовать постоянный мониторинг эффективности использования результатов ОМТ на фоне обучения плательщиков и врачей-специалистов методам экспертизы.

При организации взаимодействия между агентствами по ОМТ и ЛПР необходимо учитывать национальные приоритеты и особенности систем здравоохранения каждой отдельной страны не только на общенациональном уровне, но и в отдельных регионах. В последние годы все возрастающую роль в повышении эффективности такого взаимодействия играет обмен информацией и сотрудничество в этой области между регионами как в рамках одной страны (что особенно актуально для государств с большим числом административно-территориальных образований, таких как Россия), так и между разными странами. Это позволяет избежать дублирования и «распыления» ресурсов, использовать подходы и методы экспертизы, разработанные в лучших мировых центрах, обеспечивающие возможность их применения как для национальных, так и для региональных систем здравоохранения. Обобщение передового мирового опыта по эффективному взаимодействию между агентствами, занимающимися ОМТ, и ЛПР нашло отражение в руководстве, которое рассматривается в данной статье.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РУКОВОДСТВА ИНАНТА ПО ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ АГЕНТСТВ ПО ОМТ И ЛПР

Разделение зон ответственности сторон

Согласно руководству ИНАНТА, агентства по ОМТ обязаны иметь четкое представление о том, что при принятии решений о включении тех или иных лекарственных средств и медицинских изделий в ограничительные списки и государственные программы ЛПР руководствуются одновременно несколькими источниками информации. Экспертные заключения по ОМТ – лишь один и часто не главный из этих источников. Политические системы большинства стран устроены таким образом, что руководители здравоохранения обязаны быть «генералистами» (от английского generalists), т.е. осведомленными по широкому кругу вопросов. От них не требуется обладания всем набором технических компетенций. Руководители здравоохранения часто занимают свои посты непродолжительный срок. Это заставляет их быстро реагировать на изменение ситуации, не позволяя детально изучить проблему с разных сторон. С другой стороны, клиницисты, специалисты в узких терапевтических областях и другие группы экспертов, которых привлекают к подготовке экспертных заключений, зачастую весьма отдаленно представляют себе процедуру подготовки заключений по ОМТ и требования к ним со стороны руководителей здравоохранения.

Как правило, процедура ОМТ предполагает четкое разделение зон ответственности между тремя группами участников процесса: 1) теми, кто готовит экспертные заключения, 2) теми, кто валидирует их с точки зрения медицинских специалистов конкретного терапевтического направления, 3) ЛПР. Однако чтобы достичь результата, по ряду аспектов и агентства, и ЛПР должны объединяться для выработки более эффективных решений.

К специфическим обязанностям агентств по ОМТ относятся:

- наиболее полный обзор литературы и анализ данных о медицинской технологии;
- ясные ответы на вопросы, которые сформулированы в техническом задании;
- твердое соблюдение временных рамок, согласованных с ЛПР;
- гарантии того, что эксперты, участвующие в подготовке заключений, иногда не обладающие достаточным клиническим опытом, будут при поиске информации использовать только надежные и проверенные источники;
- четкое и прозрачное представление результатов исследований;
- налаживание системы обратной связи с ЛПР по вопросам, связанным с полученными в ходе исследования заключениями и результатами.

К специфическим обязанностям ЛПР относятся:

- следование методологии ОМТ, максимальное вовлечение экспертизы на всех стадиях процесса принятия решений (как правило, интеграция ОМТ в систему принятия решений подкрепляется выделением финансовых ресурсов из государственного бюджета на проведение соответствующих исследований);
- неукоснительное и последовательное использование результатов экспертных заключений по лекарственным средствам и другим медицинским технологиям при принятии решений об их финансировании из государственных источников.

К совместным обязанностям агентств по ОМТ и ЛПР относятся:

- согласование ключевого вопроса исследования и подходов к его решению;
- каждая из сторон должна осознавать задачи, стоящие перед другой стороной: ЛПР – владеть основами методологии экспертизы медицинских технологий, а агентства по ОМТ – иметь четкое представление о процессе принятия политических и управленческих решений;
- между ЛПР и представителями агентств должен быть налажен постоянный и эффективный обмен информацией.

Планирование исследований и выстраивание приоритетов

В соответствии с руководством ИНАНТА, к наиболее распространенным критериям, которые агентства применяют при определении приоритетов, относятся оценка клинических и клинико-экономических последствий внедрения изучаемых технологий и связанные с этим внедрением исходы терапии, бремя заболевания, его влияние на бюджет, достаточная доказательная база. Для экспертизы необходимо использовать результаты ранее проведенных исследований и экспертные заключения по данной технологии.

При проведении экспертизы должна также учитываться глубина исследования и соответствие полученных преимуществ ожиданиям пациентов и плательщиков, т.е. уровень заинтересованности в данной технологии ключевых участников процесса принятия решений (стейкхолдеров), включая правительство, плательщиков, профессионалов здравоохранения и пациентов. Принимается во внимание наличие инфраструктуры для внедрения новых технологий, оценивается их эффективность с точки зрения влияния на так называемые «конечные точки». Агентства по ОМТ, которые работают над разработкой целевых программ по заказам государственных структур, как правило, не могут влиять на определение приоритетных направлений и тем ис-

следований, т.к. эти вопросы являются прерогативой государства.

При разработке приоритетов агентствам приходится решать целый ряд важных вопросов:

- Насколько четко сформулированы критерии выбора исследований?
- Были ли ЛПР привлечены к выработке этих критериев?
- Каким образом будет организована процедура исследования в соответствии с выбранными критериями? Будут ли привлекаться сторонние эксперты?
- Учтены ли возможные конфликты интересов? Так, в отдельных случаях приходится решать, вправе ли агентство отказать, если министерство здравоохранения просит подготовить обоснование той или иной государственной программы, по которой отсутствует необходимая доказательная база.
- Принят ли во внимание тот факт, что у ЛПР могут быть дополнительные политически мотивированные соображения при выборе приоритетов?
- Куда в первую очередь должны быть направлены усилия агентства: на написание полного экспертного заключения, которое базируется на проведении самостоятельного исследования (full assessment), или на подготовку так называемого быстрого заключения (rapid assessment), основанного преимущественно на анализе досье на технологию (такое досье подготавливается индустрией и регламентируется жесткими временными рамками)?

Следует также иметь в виду, что даже после того, как процесс определения приоритетов завершен, агентства по ОМТ обязаны продолжать постоянный мониторинг развития ситуации, требующей продолжения диалога с ЛПР.

Требования к подготовке экспертных заключений

Как указано в руководстве INANTA, подготовка экспертных заключений должна начинаться с четкой постановки вопроса исследования, что невозможно без консультаций с ЛПР. Требуется также согласование контекста исследования, т.е. того, каким образом экспертное заключение будет использовано ЛПР, его предполагаемое влияние на принятие конкретных решений. Помимо этого необходимо определиться с охватом и ограничениями исследования, степенью срочности заказа и возможностями его подготовки в оговоренные с заказчиком сроки, а также уровнем полноты, детализации и достоверности полученных результатов. Разработка основного вопроса исследования – это итог переговоров и компромисса между требованиями ЛПР и временными рамками, с одной

стороны, ресурсами и уровнем компетентности экспертов – с другой.

Запросы ЛПР играют важную роль при разработке ключевых вопросов исследования. В то же время может сложиться ситуация, при которой после консультаций со стейкхолдерами потребуются расширение границ исследования за рамки, диктуемые узкими политическими интересами ЛПР. В этих условиях от агентств потребуются умение убеждать ЛПР в необходимости расширения границ исследования, демонстрировать гибкость в отношении сроков завершения работы над заключениями и их финансированием, а также предусмотреть в качестве альтернативы подготовку быстрого заключения.

При написании заключений нужно иметь в виду, что часто те органы, для которых предназначены экспертные заключения, не имеют опыта работы в научных организациях или этот опыт не является в их деятельности определяющим. Сменяемость кадров на высших должностных позициях весьма высока. Руководителям приходится анализировать огромное количество разнообразных документов, многие из которых имеют для них больший приоритет, чем экспертные заключения. Поэтому необходимо избегать объемных экспертных заключений с большим количеством технических, сложных к восприятию деталей.

С точки зрения структуры экспертных заключений принципиально важным представляется подготовка отдельного вступления или резюме объемом не более двух печатных страниц. В нем в сжатой форме должны быть отражены ключевые вопросы проведенного исследования, характеристики технологии и объема проделанной работы, а также выводы, заключения и предложения. Такое вступление пишется простым ясным языком, доступным для людей, не обладающих специальными знаниями. Документ должен сформировать четкое представление о том, что удалось сделать в процессе исследования, а что – не удалось. Необходимо тщательно продумывать аргументацию, представленную в экспертном заключении.

Возможность подготовки каких-либо рекомендаций по результатам проделанной работы зависит от статуса агентства. Так, некоторые из них имеют право давать рекомендации вышестоящим правительственным учреждениям, в то время как другие такого права не имеют. Если рекомендации все-таки включаются, они должны опираться на доказательную базу, быть реалистичными и исходить из условий конкретной страны. Очень убедительно выглядят рекомендации, в которых по каждому вопросу исследования прилагается развернутая оценка доказательной базы, клинических исходов, полноты данных клинических исследований, их применимости и обобщаемости.

Организация распространения экспертных заключений среди ЛПР и других заинтересованных сторон

Эффективность работы агентств по ОМТ и их экспертных заключений в первую очередь определяется системой организации распространения подготавливаемых заключений, т.е. системой доведения доказательных и обоснованных аргументов до ЛПР и других стейкхолдеров. В связи с этим, агентства должны активно мониторить результат распространения своих экспертных заключений, что невозможно без поддержания постоянного диалога с ЛПР. Аргументы в пользу безопасности и клинической эффективности медицинской технологии, как правило, выглядят довольно убедительно и принимаются во внимание практически во всех основных целевых аудиториях, для которых они предназначены. Что же касается экономических оценок (результатов клинико-экономического анализа), то руководство INANTA призывает к весьма осторожному обращению с ними: правильная интерпретация в данном случае приобретает крайне важный смысл.

Агентства по ОМТ с самого начала подготовки экспертных заключений должны учитывать, на каком политическом уровне и с чьим конкретным участием будет приниматься последующее решение, будут ли привлекаться эксперты, экспертные комиссии и/или представители госорганов. И если да, то каких и какого ранга.

Возможные сложности, связанные с организацией распространения экспертных заключений, показаны в таблице.

Важную роль играет также система информирования о результатах экспертных заключений и среди более широкого круга стейкхолдеров. Автоматические рассылки по электронной почте заинтересованным сторонам, как правило, не отличаются высокой эффективностью. В то время как публикации статей в

научных журналах с соответствующей целевой аудиторией могут сыграть положительную роль. Другим эффективным инструментом коммуникации является Интернет. Руководство INANTA рекомендует использовать несколько вариантов одновременно в зависимости от традиций, ресурсов и компетенций. В каждой стране сложился специфический круг стейкхолдеров, которым направляются экспертные заключения. В Финляндии, например, они поступают в Совет управляющих больничными округами. В Швеции передаются для более широкого распространения непосредственно известным медицинским экспертам, лидерам мнений и ключевым специалистам. Те организуют в своих административных округах информационные семинары для врачей, призванные оказать влияние на изменение существующей клинической практики. Интересный опыт имеется в Малайзии. Здесь передачей экспертных заключений в министерство здравоохранения и распространением их среди других стейкхолдеров занимаются специальные брокеры знаний. Это посредники, цель которых – развитие отношений и взаимодействия между производителями и потребителями различных знаний, включая ноу-хау, обзоры рынка, исследования доказательств и т.п.

В руководстве INANTA подчеркивается, что негативные результаты оценки той или иной медицинской технологии в ряде случаев могут вызвать недовольство определенных групп интересов, чьи ожидания не оправдались ввиду отсутствия надлежащих доказательств. В результате у ЛПР может не оказаться ясных и убедительных аргументов в пользу внедрения данной технологии. Это еще раз со всей убедительностью подтверждает важность формирования эффективной коммуникации между ЛПР и агентствами на всех этапах подготовки заключений. Необходимо принимать во внимание, что экспертные заключения нередко вызывают неоднозначную реакцию у профессионалов здравоохранения. По понятным причинам у них от-

Таблица. Сложности, возникающие в связи с распространением экспертных заключений, и пути их преодоления

Области, в которой возможны проблемы	Причины	Возможные решения
Низкая эффективность доведения результатов экспертизы до ключевого ЛПР	Контакт с ключевым ЛПР не был прямым. В полном объеме не были приняты во внимание кадровые и организационные перемены. Основной посыл заключения не связан со сферой компетенции и текущих интересов ЛПР	Необходимо информировать ключевое ЛПР о начале работы над экспертным заключением, держать его в курсе результатов и вести постоянный диалог и протоколы дискуссий
В экспертном заключении неправильно сформулировано ключевое послание	Во вступлении приводится недостоверная информация, опущены важные результаты, неправильно расставлены акценты	Необходимо внести соответствующие поправки, подготовить и довести до сведения ключевого ЛПР разъяснения и коррективы
Неверная стратегия распространения заключений	Ключевые послания и темы не соответствуют интересам получателей заключений, их требованиям к детализации информации и языку изложения	Необходимо составить план распространения, принимающий во внимание интересы получателей заключений
Оценки и результаты экспертных заключений вступают в противоречие с интересами индустрии	Заключения могут содержать выводы, противоречащие позиции производителя технологии и вступающие в конфликт с международными соглашениями	Необходимо придать максимальную прозрачность процессу подготовки заключений, включая открытый диалог с заинтересованными сторонами. Необходимо предусмотреть помощь юристов

сутствуют достаточные знания по таким аспектам, как клинико-экономическая экспертиза технологии и рекомендации по возмещению стоимости и ценообразованию. Аналогичный подход правомерен также в отношении групп и ассоциаций пациентов, и даже политиков. Примером может служить опыт Австралии. В этой стране правительство решило отклонить предложение по внедрению в национальную программу вакцины от вируса папилломы человека. В ответ на это решение была развернута ожесточенная критика со стороны трех заинтересованных групп – пациентов, представителей медицинского сообщества и политиков. Очевидно, что истоки подобной реакции крылись в недопонимании, а порой и нежелании считаться с данными экспертного анализа, особенностями процесса принятия решений и результатами экономических оценок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку решения о распределении средств системы здравоохранения затрагивают интересы как общества, так и самого государства, их принятие не может осуществляться без детальной профессиональной проработки и экспертизы с привлечением всех заинтересованных групп, включая политиков, представителей госорганов, плательщиков, медицинского и экспертного сообществ, пациентов и индустрии. Результаты ОМТ сами по себе не являются готовыми решениями. Они представляют собой действенные инструменты и аргументы, с помощью которых ЛПР могут принимать (или не принимать) их обоснованно, обладая всей полнотой информации и доказательств по клинической эффективности и клинико-экономической приемлемости изучаемых технологий. Результативность использования таких заключений может быть достигнута только тогда, когда с ЛПР налажен эффективный диалог, научные данные «переведены» в информацию, важную для разработки политики здравоохранения, а рекомендации экспертов содержат аргументы, которые учитывают не только и не столько клинические, но и клинико-экономические,

социальные аспекты внедрения медицинских технологий, тесно связанные с функционированием системы здравоохранения в целом.

В этом отношении особый интерес представляют рекомендации, приведенные в рассмотренном нами руководстве INАHTA относительно того, как должен строиться диалог между экспертами и ЛПР. Опыт большинства зарубежных стран, включая страны бывшего СССР и Восточной Европы, где успешно работают агентства по ОМТ, подтверждает, что без создания института экспертизы невозможно наладить эффективное взаимодействие между профессионалами здравоохранения и ЛПР для принятия решений о возмещении стоимости лекарственных средств и медицинских изделий, финансируемых из средств государственных бюджетов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010. № 1. С. 53-59.
2. <http://www.inahta.net/>
3. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Современное состояние, проблемы и перспективы / Серия исследований Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения, вып. 14. 2010б. С. 21-23.
4. Kristensen F.B., Matzen P., Madsen P.B. Health technology assessment of the diagnosis of colorectal cancer in a public health service system. *Sem Col Rect Surg.* 2002; 13: 96-103.

Сведения об авторах:

Максимова Людмила Валериевна

руководитель отдела внешних связей НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, канд. эконом. наук

Омеляновский Виталий Владимирович

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

Адрес для переписки:

119435 Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245-38 07

E-mail: lvm2309@mail.ru

INTERNATIONAL EXPERIENCE

International Experience of Interaction between Agencies for Health Technology Assessment (HTA) and Decision-Makers in Health

L.V. Maksimova, V.V. Omelyanovskiy

The article discusses the framework for effective interaction between HTA agencies and decision-makers responsible for reimbursement of drugs and medical devices from budget and insurance funds as recommended in the Guidelines prepared by the *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*. It analyzes complexities encountered by HTA agencies in communication with decision-makers and other stakeholders as well as problem-solving strategies.

KEYWORDS: Health Technology Assessment (HTA), decision makers, International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), an INAHTA Guidance document "HTA agencies and decision makers", stakeholders, decision-making in health care, HTA reports.

Оценка качества научных публикаций (часть II)¹

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, Москва, Россия

В статье рассматриваются первые шаги алгоритма определения ценности научных публикаций, посвященных результатам медицинских вмешательств. Сквозь эту призму анализируются стандартные части самой публикации. Рассматриваются основные понятия доказательной медицины. В приложении представлен вопросник, позволяющий проводить оценку таких публикаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: качество научных публикаций, медицинские вмешательства, клиническая эпидемиология, доказательная медицина (ДМ), рандомизация, контроль, систематическая ошибка (СО), случайная ошибка, клинические исходы, суррогатные исходы, рандомизированное клиническое исследование (РКИ), метаанализ.

Прошлый мастер-класс завершился рекомендацией читать статьи по интересующему нас предмету в хороших журналах, что будет являться достаточной гарантией их качества [3]. Однако жизнь нас не балует, и нам гораздо чаще приходится читать что попало. Большинство хороших журналов написаны на иностранном языке (конечно, сегодня смело можно сказать, что знание английского, международного языка науки, должно быть обязательным результатом медицинского образования, равно как и минимальная компьютерная грамотность). Однако живы еще те врачи, для которых это не было нормой.

Читать на иностранном тяжело, да еще научные статьи! Большинство из нас (и это нормально) предпочитает читать по-русски. Фармацевтические гиганты заботятся о нас и переводят интересные для них работы, публикуя их в российских «ретрансляторах истинного знания» – журналах, которые живут рекламой и распространяются бесплатно [3]. Мы сами вынуждены судить: а правда ли то, что там написано? Что же способно убедить нас в правоте, истинности, качестве опубликованного?

Сегодня речь пойдет об одном из наиболее важных для практикующего врача предмете – оценке публикаций, посвященных исследованиям, в которых оценивалась *эффективность и/или безопасность медицинского вмешательства*. Этот вопрос не безразличен и для организатора здравоохранения, который принимает решение о массовом применении, например, того или иного лекарства и т.п.

В настоящем мастер-классе мы погрузимся в содержательную часть тех обязательных разделов,

которые должна включать любая грамотно написанная научная статья, и рассмотрим некоторые из них через призму оценки медицинского вмешательства. Повторим их вновь:

- *Обоснование проведения исследования.*
- *Гипотеза исследования.*
- *Цель исследования.*
- *Характеристика материала исследования.*
- *Методы исследования.*
- *Результаты исследования.*
- *Обсуждение результатов.*
- *Выводы.*
- *Список литературы.*
- *Реферат и ключевые слова.*

Первые три позиции нередко объединяют в разделе «цель». Тем не менее, в идеале все они требуют отдельного разъяснения в тексте статьи (что все еще редко делается в отечественных работах).

«Обоснование исследования». Данный раздел обычно содержит *историю вопроса* (введение), *формулировку надобности проводимого автором исследования*, нередко называемого «актуальность исследования» и объявление его *дизайна (методики)*². Нередко в качестве обоснования проведения исследования, его актуальности, указывается на то, что данный предмет (вопрос) в научной литературе «не описан» или «описан недостаточно». Не говоря уже о том, что понятие «достаточности» обычно не раскрывается, нужно признать, что такое обоснование

¹ Для написания данного текста мною, с разрешения редакций соответствующих журналов, использовались фрагменты ранее написанных на эту же тему статей: [1]; [2]

² Нередко (а точнее, почти повсеместно) слово «методика» заменяют в текстах на неправильный, дословный перевод с английского «методология». Последняя – это *наука о методе*, а не *схема исследования (дизайн)*. К сожалению, в самом английском эти слова стали использовать как синонимы. Ничем кроме путаницы в головах это не кончается. О дизайне подробнее – ниже.

актуальности, мягко говоря, неудовлетворительно. Кроме того, нередко случаи замалчивания уже сделанного в этой области другими исследователями. В данном разделе следует четко сформулировать, зачем, собственно, предпринято исследование, из каких общетеоретических соображений вытекает его смысл. То есть должны быть очерчены его *исторический и теоретический контексты*. Недостаточно сослаться только на тот факт, что «данная проблема еще не изучалась...», ибо вполне возможно, что ее и не нужно изучать. Формулировка актуальности исследования должна включать исчерпывающее объяснение того, что именно не было изучено предшественниками, а главное, почему это важно было изучить. Сделанное же предшественниками ни при каких обстоятельствах не должно замалчиваться.

Казалось бы, очевидно, что в обосновании проведения собственного исследования, написании обзора литературы и т.п., иначе говоря, в анализе прецедентов, следует ориентироваться на поиск и цитирование самых доказательных работ, а среди них – на самые последние и обновленные данные.

Но что означает термин «доказательные» и какие исследования следует считать самыми доказательными? Нередко этот вопрос решается исходя из неких «традиций», вкусов исследователя или его руководителей. Между тем, существуют *научные критерии доказательности* медицинских исследований.

Современное спланированное клиническое исследование это исследование построенное на принципах *доказательной медицины*. Здесь нам потребуется экскурс в основы этой дисциплины.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В 80-е годы теперь уже прошлого столетия в Канаде возникла новая медицинская дисциплина – клиническая эпидемиология, а на основе ее принципов сформировалась новая форма медицинской *практики* – evidence-based medicine (букв. «медицина, основанная на неопровержимых доказательствах»). Термин получил русский перевод – «доказательная медицина» (ДМ) после выхода в России книги Р. Флетчер с соавт. [4].

Это направление вскоре стало основой развития медицины индустриально развитых стран.

Клиническая эпидемиология (КЭ) – относительно новая технология проведения клинических исследований, а также сбора и анализа их данных, которая позволяет контролировать влияние на результат *систематических и случайных ошибок*. Такой подход позволяет разделить *достоверные* и *недостоверные* исследования.

ДМ – врачебная практика, основанная на данных достоверных исследований.

Основные положения клинической эпидемиологии таковы:

- Диагноз, прогноз и результаты лечения конкретного больного неопределенны и выражаются через вероятности.
- Эти вероятности оцениваются на основе опыта, накопленного в отношении групп аналогичных больных.
- Клинические исследования проводятся людьми (исследователями) и на людях (пациентах), поэтому результаты подвержены систематическим ошибкам.
- Любые наблюдения подвержены влиянию случайности.
- Полагаться можно только на достоверные исследования.

Достоверность – термин из клинической эпидемиологии, который отнюдь не является синонимом (как это принято считать) другого термина – *статистической значимости*³.

Достоверным исследованием называют работу, где сведены к минимуму *систематические* и учтены *случайные ошибки*. Данные термины требуют объяснения.

Понятие ошибок:

- **Систематическая ошибка** (bias, смещение, предвзятость) – получение искаженных результатов, систематически отличающихся от истинных величин.
- **Случайная ошибка** – отклонение результата отдельного наблюдения или измерения от его истинного значения, обусловленное исключительно случайностью.

Систематические ошибки (СО) возникают по множеству причин. Наиболее часто – в результате неточных измерений, неправильного отбора материала в группах сравнения (включая выбывание испытуемых в ходе исследования), влияния вмешивающихся факторов и субъективности оценок результатов. Кроме точности измерений (калибровки приборов, применения тестов с установленной валидностью и т.п.), единственный способ избежать СО – избавиться от тенденциозности в подборе групп сравнения и оценке результатов испытания. Достичь этого можно применением *рандомизации* (случайной выборки) при отборе групп сравнения (испытуемые – контроль) и учете выбывания испытуемых в ходе исследования. СО оценочного (психологического) свойства устраняет процедура слепого (в идеале тройного слепого) контроля. Об этих понятиях речь пойдет ниже.

Тому, кто читает научную статью, в частности, предстоит понять, *насколько исследователю удалось избежать влияния «человеческого фактора» в процессах отбора испытуемых, лечения и оценки результата.*

³ Об этом см. подробнее [5]

В медицине чрезвычайно широко распространен миф о «честном исследователе», который, якобы, может усилием воли «отключить» предвзятость. Однако наблюдающий человек полагается на свои органы чувств, чья работа предопределяется совершенно определенными психологическими установками. Нет ничего надежнее, чтобы впасть в заблуждение, как довериться своим чувствам. Психология располагает экспериментальными доказательствами того, что чувствами можно манипулировать (с помощью рекламы, например). Все мы слышали об оптических иллюзиях, но никогда не относим это к себе, подобно героям рассказа Л.Н. Толстого «Смерть Ивана Ильича», которые воспринимали смерть, как нечто, присущее только Ивану Ильичу... То есть *людям свойственно видеть только то, что они хотят видеть, и не видеть то, что видеть им неприятно* (впрочем, это относится и к другим органам чувств...). Этот тезис можно смело положить и в основу критического отношения к написанному в научной литературе. Собственно говоря, он является расшифровкой одного из положений ДМ («Исследование делается людьми и на людях»...). Все сказанное выше справедливо как для того, кто проводит научное исследование и потом публикует его результаты, так и для тех, кто эти публикации читает. Напримрер нет никаких оснований считать, что так называемые «объективные исследования» будут восприниматься всеми одинаково. Давно показано обратное [6]⁴. Это же справедливо и для чтения научных текстов.

Нельзя полагаться на чувства, а также на «здравый смысл», например на усмотрение причинной связи там, где лишь имеется простая последовательность событий (дали лекарство – стало лучше)⁵.

Осознание этой проблемы привело к созданию такой технологии проведения клинических исследований, из которой максимально исключался субъект. Человек со своими слабостями, способными повлиять на результат, исключался не физически (это невозможно), а с помощью специальной техники организации исследования.

⁴ В этих исследованиях было показано, что различные специалисты (офтальмологи, интернисты и анестезиологи) совершенно по-разному оценивают данные одних и тех же «объективных» исследований: ЭКГ, подсчета форменных элементов крови, рентгеноскопии грудной клетки, определения печеночных ферментов, электролитов плазмы и т.д. Также было продемонстрировано, что результаты любых, сколь угодно «объективных» наблюдений имеют смысл только в рамках определенной теоретической конструкции. В зависимости от концепции, в которую включены объективные данные, поставленный на их основании диагноз может быть подвергнут сомнению.

⁵ К ним относятся столь любимые в отечественной медицине описания (описательные исследования) отдельных случаев или серий случаев. К примеру, еще недавно такие исследования составляли около трети всех опубликованных работ в отечественной психиатрии [8]. Нужно помнить, что описательные исследования *вообще ничего не доказывают*. Они лишь позволяют *выдвинуть то или иное количество предположений* (гипотез), которые, в свою очередь, требуют проверки. А проверка проводится уже в *специально спланированных* исследованиях, дизайн которых может быть раз-

Устранение *случайных ошибок* достигается применением методов статистики. Столь любимая отечественными исследователями статистическая значимость ($p < \dots$) имеет отношение только к *случайным* ошибкам. Здесь нужно особо подчеркнуть, что *методология ДМ направлена, прежде всего, на устранение или минимизацию СО*. При их наличии никакая математическая обработка результатов (т.е. учет ошибок случайных), сколь изыскана она бы ни была, уже не способна ничего исправить, и может только вводить в заблуждение читателей, придавая работе наукообразность.

Таким образом, *достоверное исследование – это исследование, свободное от СО*, в котором заключение о различиях изучаемого явления в группах сравнения подтверждено статистически значимым результатом.

Мы подошли к понятию методики исследования, ныне именуемое упомянутым иностранным словом «дизайн». ДМ позволила выстроить иерархию дизайнов исследований в зависимости от числа потенциально возможных СО в них:

- систематический обзор (метаанализ);
- рандомизированное контролируемое исследование;
- псевдорандомизированное исследование;
- нерандомизированное исследование;
- проспективное когортное исследование;
- ретроспективное когортное исследование;
- исследование случай–контроль;
- неконтролируемое одномоментное исследование;
- описание случаев.

Сообразно тематике сегодняшнего мастер-класса, обратимся к верхней части этого списка.

Образцовой единицей, «золотым стандартом» доказательного исследования медицинских вмешательств считается *рандомизированное контролируемое исследование* (РКИ)⁶. Здесь нам предстоит «пробежаться» по всем этим терминам.

Неоднократно упомянутая выше *достоверность* стоит на «трех китах»:

личным и зависит от предмета исследования (диагностика, патогенез, вмешательство и пр.).

Наблюдение и описание имеет право на существование. Они могут применяться, например, для изучения так называемого «естественного течения заболевания» (без нашего вмешательства). Я заостряю внимание на различиях описательных и специально спланированных исследований, поскольку в отечественной медицине, как показывает опыт, сознательно или с той или иной степенью осознанности, результаты описания отдельных случаев (серий) до сих пор *становятся руководством к неким неоправданным обобщениям и, что гораздо хуже, к действиям* (например, рекомендациям применять то или иное вмешательство). Это *совершенно недопустимо*.

⁶ Сразу надо сказать, что эту аббревиатуру многие расшифровывают неправильно – а именно, как *рандомизированное клиническое испытание* (исследование). Это принципиально. Слово *контролируемое* (а не *клиническое*) – *один из элементов дизайна и непереносимое условие* такой схемы исследования, которое гарантирует нам непредвзятость (то, что оно клиническое – само собой разумеющийся факт).

- рандомизации (в идеале «слепой»);
- контроле (в идеале тройном «слепом»);
- достаточной величине выборки.

Термин **рандомизация** (от амер. англ. *randomize* – вносить элемент случайности, перемешивать, располагать в случайном порядке) давно «кочует» из одного медицинского исследования в другое. И хотя он уже навяз уже в зубах, но, как показывает опыт, многими понимается неправильно.

Подобно тому, как дед Щукарь определял слово «бордюр» как «гулящую девку», термину «рандомизация» многие врачи и научные сотрудники так же придают произвольное значение – «по созвучию» или иным ассоциациям. Так, часть медицинских работников считают этот термин просто модным наукообразным обозначением обычного отбора испытуемых в группы. Другие же, понимая, что отбор должен быть все-таки случайным, по-разному трактуют уже слово «случайность». Одни считают, что больные, вошедшие в дверь поликлиники, зашли туда случайно и их можно, по мере поступления, распределять направо и налево (т.е. в группу испытуемых и группу сравнения); другие полагают, что можно придать отбору случайность, распределяя испытуемых в группы по буквам алфавита, с которых начинаются их фамилии, и т.д. и т.п.

Между тем перечисленные методы отбора называются псевдо- или квазирандомизацией (от *quasi* – кажущийся, видимый, как бы, якобы, почти, напоминающий что-либо). *Псевдорандомизация* – это «метод отнесения участников испытания к группам, получающим разное лечение, который не обеспечивает по-настоящему случайный порядок такого отнесения. Скажем, когда для этого используют данные о дате рождения, дне недели, номере истории болезни, месяце года или последовательно включают участников в группы (путем чередования).

Рандомизация – метод, который использует случайный порядок отнесения участников испытания к сравниваемым группам, например на основе таблицы случайных чисел или случайной последовательности чисел, генерируемой компьютером. Случайное отнесение к той или иной группе означает, что каждый индивидум или включаемая в испытание единица имеет одинаковый шанс получить любое из возможных медицинских вмешательств. Таким образом, вероятность того, что индивидум получит данное лечение, не зависит от вероятности того, что любой другой индивидум получит такое же лечебное вмешательство.

Попытаемся разобраться.

Смысл рандомизации

Все люди разные, это известно. У нас разные генотипы и, соответственно, фенотипы. Один лю-

бит попадью, другой – попову дочку (или свиной хрящик). Почему же мы все-таки в своем большинстве одинаково реагируем на одно и то же хорошее лекарство? Как получилось, что оно подходит многим? Потому, что хорошее лекарство прошло проверку в хорошо организованном клиническом исследовании (РКИ).

В таком исследовании именно рандомизация позволяет достичь максимального разнообразия в сравниваемых группах испытуемых, избавляя отбор от СО в виде накопления в одной из групп одинаковых испытуемых (в карикатурном варианте – когда группу мужчин, сравнивают с группой женщин). Ее «сермяжный смысл» в том, чтобы получить в итоге портрет «собирательного испытуемого», «испытуемого вообще», который подобрал бы максимум доступных генетических черт той популяции, для которой мы хотим в последующем применить наше вмешательство. Иначе результаты испытания будет невозможно перенести (экстраполировать) на эту популяцию⁷.

Вся человеческая деятельность, хотим мы того или нет, пронизана психологией. Поэтому, памятуя о ранее сформулированном фундаментальном принципе ДМ («Человеку свойственно видеть то, что он хочет видеть...»), дополним его в данном контексте еще одним: «Человек вольно или невольно может влиять на любую процедуру, о которой ему что-то известно». Поэтому, чтобы избежать СО, рандомизация должна быть еще и скрытой (или «слепой»).

Слепая рандомизация – это дополнение рандомизации процедурой скрытого отнесения участников испытания к той или иной группе (*allocation concealment*).

Метод маскирования («ослепления») позволяет избежать СО, которая возникает из-за явного или преднамеренного отнесения испытуемых к группам, подлежащим исследуемому медицинскому вмешательству, или к группе контроля. Исследователь в идеале не должен знать, в какую группу попал тот или иной испытуемый.

В современных РКИ врач, принимающий больного для исследования, просто сообщает его фамилию по телефону на пункт рандомизации, где его относят в одну из групп сравнения. Заинтересованный врач никогда не узнает, в какую именно группу попал тот или иной больной. В списках последний уже не имеет имени, а фигурирует под номером, который будет «демаскирован» лишь по завершении исследова-

⁷Поэтому выводы подавляющего большинства исследований, где не применялся «золотой стандарт» (коих большинство), должны были бы выглядеть следующим образом: «Как нам показалось, испытанное нами лечение эффективно только для больных с диагнозом Х, находившихся в больнице N в такое-то время и т.д.». К сожалению, в реальности так никогда не происходит.

дования, когда подсчитают эффект вмешательства. Исследования, где рандомизация констатируется, но не описана, должны рассматриваться как псевдорандомизированные (как было показано, отсутствие рандомизации или ее неверное проведение приводят к переоценке эффекта до 150% , либо к его недооценке на 90% [9]).

КОНТРОЛЬ

*Группа испытуемых, с результатами в которой сравнивают результаты медицинского вмешательства в основной группе, называется **контрольной**.*

Испытуемые в контрольной группе могут получать другое (сравниваемое) лечебное вмешательство, могут получать пустышку (плацебо), а могут вовсе не подвергаться никакому вмешательству. Все это разные схемы исследования. Однако главное, чтобы об этом никто ничего не знал! Тогда эта процедура будет называться **слепым контролем**. Но контроль не всегда обязательно слепой.

Наличие контрольной группы в российских клинических исследованиях уже можно считать маленьким достижением, поскольку большая их часть все еще проводится по принципу «дали – посмотрели», т.е. без всяких сравнений с теми, кому «не дали» или «дали что-то другое». Оценка результата при таком эксперименте всегда имеет элемент субъективности, т.е. будет получена СО за счет предвзятости наблюдения. Чтобы избавиться от СО, возникающих за счет такой предвзятости («А мы видим эффект!»), была разработана процедура слепого контроля. Процесс «ослепления», или маскирования, бывает очень сложным и зависит от сравниваемых типов медицинского вмешательства (например, когда применяется комбинированная терапия и т.п.). Из дидактических соображений мы рассмотрим наиболее простые его формы. Итак, *слепой контроль может быть простым, двойным и в идеале тройным*.

1. Первый вариант – **простой слепой контроль** – такой, при котором о проводимом лечебном вмешательстве знает только тот, кто его проводит. Испытуемый же не знает.

2. **Двойной слепой контроль** (*double blind control*) называется так потому, что уже двое (и врач, и больной) не знают, что и кому делают/не делают. В этом случае оценивать эффект лечения может сам лечащий врач-исследователь. Такие формы контроля легко осуществимы, когда испытывают лекарственные средства в сравнении с плацебо или другим, например, традиционно применяемым препаратом. Все препараты «пустышки» маскируют (делают одинаковые с основным препаратом упаковки, капсулы и т.д.). то есть при всей простоте идеи техническая сторона дела весьма затратна.

Другой вид двойного слепого контроля применяется при невозможности «ослепить» проводящего лечение. Это приглашение для оценки результата лечения другого исследователя. От него должно быть скрыто, что именно делали с тем или иным испытуемым и к какой группе – контрольной или основной – относится оцениваемый им больной (или иной объект). Такой метод применяют тогда, когда врач, проводящий процедуру, просто не может не знать, что он делает: например, хирург либо отрезает что-то, либо ничего не отрезает (если только его специально не обмануть...). Врач также может с исследовательской целью сам целенаправленно инсценировать ложное медицинское вмешательство (к примеру, введение лекарства), хотя больной в данном случае не знает, что с ним на самом деле делали⁸.

3. Самый лучший и самый объективный вид контроля – **тройной слепой контроль** (*triple blind control*). Он заключается в том, что «ослеплен» еще один участник процесса, а именно – исследователь, обрабатывающий материал статистически. Он не должен знать, кому из испытуемых принадлежат те или иные показатели эффективности лечебного вмешательства.

Интересно, что чем серьезнее изучаемый эффект, тем меньше надобность в «ослеплении». Крайним случаем является смерть. Испытуемый не может быть «скорее жив, чем мертв», как говорили герои «Приключений Буратино», или наоборот. То есть такие исходы, как выживаемость, тяжелая инвалидность и прочие нуждаются в слепом контроле меньше, чем такие, как, например, выраженность боли, качество жизни и т.п.

В чем смысл «ослепления»? Он, как уже говорилось, превращает СО наблюдения в ошибку случайную. И только тогда результаты могут быть скорректированы с поправкой на случайность с помощью любимой всеми статистики. Теперь мы можем сформулировать понятия контролируемого клинического исследования и рандомизированного контролируемого исследования (РКИ).

Контролируемое клиническое исследование (*controlled clinical trial*) – это исследование, в котором проводят сравнение одной (и более) группы, пациенты в которой получают медицинское вмешательство, с одной (и более) группой сравнения (контрольной).

В то время как не все контролируемые исследования являются рандомизированными, все рандомизи-

⁸ Мы не касаемся здесь этической стороны вопроса. Понятно, что никто не станет просто обманывать испытуемого или давать ему пустышку, если его состояние может ухудшиться без лечения. Для этого разработаны этические нормы (Хельсинкское соглашение). Больного с тяжелой патологией могут подвергать испытанию новыми лечебными методами только при сохранении традиционного лечения, а испытуемые дают согласие на свое «незнание» о проводимом вмешательстве и т.д.

рованные исследования (*randomized trials*), как правило, являются контролируруемыми.

В специальных проверочных исследованиях было показано, к чему приводит отсутствие или неправильное проведение процедуры «ослепления». В исследованиях, где метод слепого контроля был неадекватен, эффект лечения «оказывался» на 41% выше; на 30% больше ($p < 0,001$) – в испытаниях, где не сообщалось о способе ослепления; и на 17% больше ($p < 0,01$) – в испытаниях без применения двойного слепого метода [10].

Человек, читающий научную публикацию, должен решить, удалось ли исследователю избежать СО.

Как избежать систематических ошибок?

Основные источники СО	Способы борьбы с ними
Отсутствует или неверно выбрана группа сравнения	Использование параллельной контрольной группы
Группы сравнения различаются вследствие предвзятого отбора, или неизвестных нам вмешивающихся факторов	Рандомизация – случайное распределение больных по группам
Эффект плацебо	Применение слепого плацебо-контроля
Предвзятость в назначении лечения	Применение двойного слепого метода
Группы сравнения различаются вследствие выбывания участников из исследования	Максимально полное отслеживание всех участников исследования
Нарушение первоначально выбранного плана лечения	Анализ результатов проводится исходя из допущения, что все больные получили лечение, предписанное при рандомизации

Достаточность величины выборки

Выше РКИ было названо «образцовой единицей» потому, что этот тип исследования – не предел уровня достоверности. Количество испытуемых в РКИ нередко бывает недостаточным для окончательного вывода об изучаемом явлении. Да и рандомизировать можно только более-менее значительное число испытуемых. Чтобы устранить этот недостаток, была разработана методика метаанализа.

Метаанализом называется техника математической обработки суммарного материала нескольких аналогичных исследований. Этот термин также употребляется как синоним термина «*систематический обзор*», если последний содержит метаанализ. Систематические обзоры (метаанализы) относятся к классу аналитических исследований в медицине.

Одним из первых ученых, который усовершенствовал технологию метаанализа, был выдающийся эпидемиолог и математик, англичанин Арчи Кокран (в других транскрипциях Кохрейн). Именно ему принадлежит идея находить по всему миру РКИ на

заданную тему и проводить метаанализы, собирая их затем в единую библиотеку. Идея, как это часто случается, была осуществлена уже после смерти Кокрана его учениками. Они создали международную научную организацию «Кокрановское сотрудничество» (*Cochrane Collaboration*), имеющую ныне филиалы во всем мире, в том числе и в России (подробности на сайте [11]). На сегодня эта организация располагает самой лучшей электронной библиотекой («Кокрановская библиотека») РКИ и метаанализов, выполненных в самых разных областях медицины. Она представляет собой настоящий клад для практикующих врачей, снабжая их достоверной информацией о действии тех или иных медицинских вмешательств.

Метаанализы, представляемые медицинской общественности, обычно называют систематическими обзорами. Систематическими (а не системными, как иногда неверно говорят) они называются потому, что систематически пополняются. Их авторы берут на себя труд дополнять эти обзоры новыми данными (по мере их поступления) и вновь пересчитывать результаты.

Кокрановскую электронную библиотеку можно считать очень высоким стандартом сравнения. Поэтому текст обоснования исследования публикации, посвященной медицинским вмешательствам, должен содержать прямые указания на то, есть ли ссылки на аналогичные исследования, имеющиеся в базе данных Кокрановской библиотеки.

«Гипотеза исследования»

Гипотеза – предположение, которое данное исследование призвано доказать или опровергнуть. К сожалению, большинство исследователей (особенно в России) не утруждают себя формулировкой гипотез. Они ограничиваются описанием цели, например «Целью нашей работы было сравнить препараты X и Y при патологии Z». **Гипотеза, как можно догадаться**, позволила бы уточнить, а что, собственно, они ожидают увидеть в результате такого сравнения.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Смысл это раздела – доказать репрезентативность представленного материала (в частности, отражает ли он изучаемые свойства генеральной совокупности, и если нет, то что он отражает и т.д.). Характеристики испытуемых (больных или иных объектов исследования), способ их отбора и условия проведения исследования должны быть изложены настолько подробно, чтобы читатель мог самостоятельно решить, правильно ли они описаны и выполнены, и соответствует ли описание конкретным условиям его клинической практики.

Для этого требуется объяснить:

- Почему был выбран именно этот, а не другой материал (эти испытуемые, эти объекты, эти анализируемые параметры, эти источники материала и т.п.).
- Должен быть изложен принцип отбора материала. Был ли отбор сплошным или выборочным. Как и где проводилась выборка. Для этого должны быть описаны критерии включения/исключения объектов исследования.
- Должен быть объяснен принцип и смысл разделения материала на какие-либо группы (по возрасту, полу, и т.д.) и последующего анализа этих групп. Объяснения типа «традиционно», к сожалению, столь же часты, сколь недопустимы.

При формировании групп сравнения нужно указать, применялась ли рандомизация. Если да, то должен быть описан ее принцип (заклеенные конверты, генератор случайных чисел, минимизация); доказана (а не просто констатируема, как это часто бывает) сопоставимость сравниваемых групп. Неслучайность сходства/различия основных параметров сравнения должны быть доказаны статистически.

- Для контролируемых исследований необходимо указать, был ли контроль слепым или двойным, тройным слепым. Метод «ослепления» должен быть описан. Должно быть описано выбывание испытуемых в течение проведения исследования (причины, количество, сроки). Абсолютно критическим считается выбывание 20 и более процентов больных.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В этом разделе:

- должно быть приведено обоснование того, почему выбран именно этот, а не другой метод;
- при описании метода необходимо указать его автора и источник, чтобы было понятно, имеет ли он историю применения и профессионального признания (валидизация и т.п.);
- чрезвычайно важно сформулировать критерии оценки эффекта или результата применяемого метода (инструмента измерения: теста, опросника и др.). Иначе говоря, какие качественные или количественные значения применяемого метода определяют порог изменения изучаемого параметра (например, показателями социальной дезадаптации были такие-то числовые значения следующих показателей и т.п.). Пренебрежение этим правилом может стать источником ошибок измерения (т.е. СО);
- методы количественного анализа предпочтительнее, чем описательные. Если они не применяются и их отсутствие неочевидно, нужно указать, почему не используются методы статистики.

Что значит правильно использовать методы статистики?

Подробный разбор адекватности применения статистических методов выходит за рамки данной статьи, поэтому придется ограничиться общими замечаниями.

- Статистические методы должны быть адекватны поставленной задаче (например, поиску корреляции, причинной связи явлений, математическому моделированию, прогнозу и т.д.), распределению выборки исследуемых объектов (нормальное или смещенное распределение), применявшимся методам измерений (ранговые или иные и т.д., и в зависимости от чего употребляются параметрические или непараметрические методы и т.д.).
- Методы статистического анализа должны быть описаны настолько полно, чтобы грамотный читатель мог самостоятельно решить, адекватны ли методы статистического анализа поставленным задачам.
- Описывая методы статистической обработки, следует указать конкретные программные продукты, использованные при статистической обработке (название, версия программы, производитель, и т.п.).

Здесь не лишним будет повторить: прежде чем переходить к методам статистической обработки, необходимо позаботиться о том, чтобы материал, который будет ей подвергаться, был бы достоверным, то есть свободным от СО.

Отсюда вытекает еще одно очень важное следствие: критерий значимости различий между сравниваемыми группами больных (столь милое сердцу всех исследователей-медиков p – числовое выражение неслучайности различий) само по себе не может быть доказательством чего-либо. Например, при значении $p < 0,05$ утверждение: «Различие между группами А и Б статистически значимо, значит лечение эффективно» – будет неверным. Верно так: «Различие между группами А и Б статистически значимо и не связано с влиянием систематических ошибок, значит лечение эффективно».

Кроме того:

- для основных результатов должны быть рассчитаны доверительные интервалы и приведено точное значение показателя p или оба эти показателя;
- при описании выборки приводится величина стандартного отклонения (s), а не стандартной ошибки среднего (m).

Исследователи и врачи часто путают понятия *статистической* и *клинической значимости* (это еще один пример того, как лингвистика вмешивается в наш понятийный аппарат).

Понятия статистической и клинической значимости

Клинически значим результат, который может повлиять на решение врача применять либо не применять новый метод лечения или диагностики.

Статистически значим результат, который не случаен. Точнее – вероятность того, что обнаруженные различия выявлены вследствие случайности, низка.

По мере накопления числа наблюдений статистическая значимость растёт, а клиническая, которая могла вначале показаться значительной, за счет малого числа наблюдений, может стремительно падать.

Пример:

Исследование I	Исследование II
n=120	n=19185
Препарат А эффективнее препарата Б на 50%, $p=0,051$	Препарат А эффективнее препарата Б на 8,7%, $p=0,043$
Вывод: большая эффективность препарата Б возможно следствие случайности; учитывая клиническую значимость эффекта нужно увеличить число наблюдений	Вывод: большая эффективность препарата Б не случайна, однако клиническая значимость эффекта, по-видимому, невелика

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В этом разделе авторы должны высказать свою точку зрения на полученные результаты исследования. Поскольку полностью избежать СО сложно, хорошая статья (что большая редкость) может содержать раздел «ограничения исследования». В нем авторы обсуждают возможные источники СО. В заключении нужно обязательно указать, подтвердили ли (не противоречили или опровергли) данные настоящего исследования проверявшуюся гипотезу.

ВЫВОДЫ

1. Выводы должны быть сформулированы в виде отдельных положений, а не растворены в тексте, как нередко происходит.
2. Выводы должны соответствовать заявленной цели (гипотезе).
3. Выводы должны быть основаны на полученных результатах.

Читателю может показаться, что мы говорим о вещах само собой разумеющихся. Например, ну как выводы могут не быть основаны на полученных результатах? А на чем же еще? Могут..., поверьте. Анализ ряда отечественных статей показал, что выводы вообще могут «существовать» отдельно не только от результатов, но и от применявшихся методов [8].

ПРИЛОЖЕНИЕ

Вопросник, позволяющий оценить качество научной публикации

- Отражает ли название статьи ее содержание?
- Определяют ли авторы, к какому типу относится их исследование?
Основные типы исследований:
 - метаанализ (систематический обзор);
 - рандомизированное контролируемое исследование;
 - псевдорандомизированное исследование;
 - нерандомизированное исследование;
 - проспективное когортное исследование;
 - ретроспективное когортное исследование;
 - исследование случай–контроль;
 - неконтролируемое одномоментное исследование;
 - описание случаев.
- Разбита ли статья на разделы?
- Есть ли ссылки на аналогичные исследования, имеющиеся в базе данных Кокрановской библиотеки?
- Сформулирована ли гипотеза исследования?
- Перечислены ли критерии включения/исключения больных (других объектов исследования)?
- Описан ли метод формирования выборки?
- Дана ли характеристика включенных больных (объектов)?
- описан ли метод формирования групп сравнения (применялась ли рандомизация)?
- Оценена ли сопоставимость групп сравнения?
- Описано ли выбывание испытуемых в процессе исследования?
- описаны ли методы контроля (слепой, двойной слепой и пр.)?
- Сформулированы ли критерии оценки эффекта (или результата)?
- Достаточно ли полно описаны методы статистического анализа (адекватны ли методы статистического анализа?)
- Учитывались ли возможные источники систематических ошибок при планировании, анализе или обсуждении результатов?
- Для статей, где изучалось вмешательство, оценен ли эффект вмешательства?
- Был ли результат исследования оценен авторами?
- Соответствуют ли выводы заявленной цели (гипотезе)?
- Основаны ли выводы на полученных результатах?

ЛИТЕРАТУРА

1. Зорин Н.А. Введение в доказательную медицину (часть II) // Эстетическая медицина. 2009. Т. VIII. №3. С. 257-265.
2. Зорин Н.А. Методика формирования структуры и содержания медицинских научных публикаций // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2007. №2. С. 82-90.
3. Зорин Н.А. Оценка качества научных публикаций (часть 1) // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. № 3(5). С. 71-76.

4. Флетчер, Р., Флетчер, С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа-Сфера, 1999
5. Зорин Н.А. «Достоверность» или «статистическая значимость» – 12 лет спустя. Оценка качества научных публикаций // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. № 2(4). С. 89-97.
6. Bass EB, Steinberg PE, Luthra R, Schein O, Tielsch J, Javitt J, Sharkey P, Petty B, Feldman M, Steinwachs D. Do ophthalmologists, anesthesiologists and internists agree about preoperative testing in healthy patients undergoing cataract surgery? Arch Ophthalmol 1995;113:1248-1256.
7. Foucar E. Carcinoma-in-situ of the breast: have pathologists run amok? Lancet 1996; 347: 707–708.
8. Зорин Н.А. Немцов А.В. Формализованная экспертная оценка качества исследовательских публикаций в психиатрии // Журнал неврологии и психиатрии. 2001. Т. 101. № 3. С. 64-68.
9. Kunz R., Oxman. A. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. BMJ 1998; 317: 1185
10. Schulz K., Chalmers I., Hayes R., et al. Empirical evidence of bias: dimension of the methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995; 273: 408–412.
11. The cochrane collaboration. URL. <http://www.cochrane.org/>

Сведения об авторе:

Зорин Никита Александрович

зав. лабораторией доказательной медицины НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245-38 07

E-mail: nzorin@inbox.ru

MASTER CLASS

Quality Assessment of Scientific Publications (part II)

N.A. Zorin

This article discusses the first steps in quality evaluation of publications devoted to the assessment of medical interventions. In this respect the typical parts of publications are analyzed. The basic concepts of the evidence-based medicine are covered. The check list for the quality assessment of that sort of publications is provided in the supplementary material.

KEYWORDS: Quality of scientific publications; medical intervention; clinical epidemiology; evidence-based medicine; randomization; control; bias; random error; clinical outcomes; substitute outcomes; randomized clinical trials (RCT); meta-analysis

Фармакологическое мышление у постели больного

Т.В. Кулинчик

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

Статья посвящена некоторым фактам биографии и аспектам научно-практической деятельности основоположника клинической фармакологии в России академика Б.Е. Вотчала. Благодаря ему, его сторонникам и ученикам клиническая фармакология в России была выделена в самостоятельную дисциплину и получила дальнейшее развитие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, Вотчал, история.

Развитие клинической фармакологии как отдельной области медицины началось в 60-е годы прошлого столетия [1].

В настоящее время в литературе можно встретить разные определения клинической фармакологии. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сформулированному в 1971 г., «Клиническая фармакология — наука, занимающаяся изучением лекарственных средств в применении к человеку». Тогда же были изложены и задачи клинической фармакологии: «Улучшать здоровье больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов» [2].

Сегодня клиническая фармакология занимается изучением широкого спектра проблем – от методологии клинических испытаний, фармакокинетики и фармакодинамики новых лекарственных средств до молекулярной фармакогенетики и фармакоэкономики, относительно новых разделов дисциплины. Особое внимание уделяется рациональному использованию лекарственных средств.

Основоположником клинической фармакологии в России стал Борис Евгеньевич Вотчал – врач с мировым именем, выдающийся отечественный терапевт и ученый, академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР. Благодаря ему, его сторонникам и ученикам клиническая фармакология превратилась в самостоятельную научную дисциплину.

Борис Евгеньевич Вотчал родился 9 июня 1895 г. в Киеве. Его родители преподавали в Киевском университете. В 1913 г. будущий ученый окончил 1-ю Киевскую гимназию и поступил на медицинский факультет Киевского университета, который окончил в 1918 г. После окончания университета Б.Е. Вотчал служил в Красной Армии. В период с 1922 по 1924 гг. он обучался в ординатуре на кафедре профессора Ф.Г. Яновского в Киеве. С 1924 по



Борис Евгеньевич Вотчал (1895—1971) [3]

1927 гг. Б.Е. Вотчал работал в клиниках профессоров Л. Бауэра и Х. Шоттмюллера в Германии. С 1930 г. и до конца жизни ученый трудился в Центральном институте усовершенствования врачей (ЦИУВ; ныне Российская медицинская академия последиplomного образования – РМАПО). Там он занимал должности от ассистента кафедры терапии до заместителя начальника кафедры военно-полевой терапии (в пери-

од с 1945 по 1958 гг.) и заведующего 2-й кафедрой терапии ЦИУВ. В годы Великой Отечественной войны Б.Е. Вотчал был главным терапевтом армии, а затем и фронта [4].

Из статьи «Б.Е. Вотчал – выдающийся терапевт и клиницист-фармаколог»

«В одной из его аттестаций отмечено: «Армейский терапевт Вотчал Б.Е. — врач высокой общей культуры и больших медицинских знаний, тонкий диагност, опытейший клиницист. Имеет высокие организаторские способности и большой опыт. За короткое время пребывания в 59-й армии проделал солидную профилактическую, лечебно-организационную и научную работу в стрелковых батальонах, полках, медико-санитарных батальонах и госпиталях. Успешно наладил и научно обосновал лечение пекарскими дрожжами больных и раненых, болеющих авитаминозами и дистрофией, возвратив в строй десятки бойцов и командиров, до того считавшихся неизлечимыми. Обладает большой работоспособностью и педагогическими навыками. Много работает над вопросами военно-полевой терапии. Дисциплинирован, настойчив и решителен в работе, в быту скромнен. Имеет высокий деловой авторитет» [4].

Исследования в области клинической фармакологии Б.Е. Вотчал начал еще во время стажировки за рубежом. Его работы в этой области представляют существенный вклад в теоретическую и практическую медицину.

В 1963 г. вышло первое издание книги «Очерки клинической фармакологии», в которой ученый обобщил многолетний научный и практический личный опыт, а также опыт руководимой им клиники [5]. Этот труд стал настольной книгой не одного поколения врачей.

В ней подробно изложены особенности применения седативных, снотворных, гипотензивных, коронарорасширяющих, антикоагулянтных, сосудистых, мочегонных, антиаритмических препаратов и др. Несмотря на то, что с момента выхода первого издания «Очерков» прошло почти полвека, книга до сих пор не утратила своей актуальности. Хотя некоторые описанные автором лекарства уже не применяются, а на фармацевтическом рынке появились новые препараты.

В «Очерках» Б.Е. Вотчал определил клиническую фармакологию как «фармакологическое мышление у постели больного». В своей книге он четко разделил понятия экспериментальной и клинической фармакологии, показав их различия: «От экспериментальной фармакологии она (клиническая фармакология – прим. ред.) отличается тем, что, основываясь на ее данных, изучает действие тех или иных средств на больного человека, больше того – на данного больного». В то же

время эти дисциплины неразрывно связаны. Так, «знание данных экспериментальной фармакологии о действии данного средства на различные органы и системы является необходимым условием для подбора дозы, дающей полезное действие и не вызывающей неблагоприятных побочных эффектов», – писал ученый [5].

В своей практике Борис Евгеньевич Вотчал следовал принципу индивидуального подхода в лечении больных. Ведь каждый пациент уникален по своей природе, двух совершенно одинаковых людей не бывает, как не бывает абсолютно одинаковой реакции на действие лекарственного средства. Ученый считал, что изучение клинической фармакологии лекарственных средств, наблюдение за больным в процессе лечения позволяет выявить «индивидуальные различия в действии лекарств, в зависимости от состояния больного и деталей патогенеза заболевания. Это создает основание для борьбы с самым большим недостатком фармакотерапии – шаблоном» [5]. Стандарты, схемы, шаблоны – это то, на что нужно ориентироваться врачу, но слепое следование им не всегда приводит к ожидаемому эффекту. Ученый полагал, что врач должен пристально наблюдать не только за лечебным эффектом лекарства, но и за его побочными действиями, чтобы подобрать не только наиболее действенное, но и наиболее безопасное для пациента средство, принимая во внимание индивидуальную реакцию больного на назначенное лечение. Наблюдение и изучение лечебного действия лекарства, по словам Б.Е. Вотчала, необходимо для того, чтобы избавить больного от длительного приема препаратов, не оказывающих никакого терапевтического эффекта, даже в том случае, если они считаются показанными при данном заболевании. Особое внимание ученый уделял вопросу подбора наиболее эффективной дозы лекарства. Здесь также нашли свое отражение индивидуальный подход и борьба с шаблонным мышлением при лечении больных. Так, Б.Е. Вотчал писал о возможности увеличения дозы, но «в пределах допустимых не с позиций «общепринятого», а допустимых при данной реакции конкретного больного».

Б.Е. Вотчал четко понимал значение психотерапевтического фактора в лечении больных, фокусируя внимание на вопросах отношений врача и больного. Для успеха лечения пациент должен безоговорочно доверять врачу. Уже своим внешним видом, неподдельной добротой, участием и внимательным отношением Б.Е. Вотчал располагал к себе пациента, вызывая его безусловное доверие. Ученый говорил: «Доверие к данному врачу создается не только уровнем знаний врача. «Знающий врач» и «хороший врач» — не синонимы. Чрезвычайно важно умение врача «подойти» к больному. Внимание к больному — основа психотерапии...» [3]. Б.Е. Вотчал отмечал, что врач должен постоянно совершенствоваться и развиваться не только в профессиональной области, но и стремиться к личностному росту. Среди пациентов встречаются люди разных про-

фессий, разного интеллектуального уровня, с разным достатком и положением в обществе, и «врач всегда должен быть готов приспособиться к любому уровню». Борис Евгеньевич Вотчал был человеком ярким, творческим, интеллигентным и высокообразованным, обладал особой внутренней силой, что наряду со знанием и опытом привлекало к нему пациентов [6].

Из воспоминаний Михаила Ардова:

«Мы стоим посреди ковра как некая скульптурная группа - все без движения: профессор Борис Евгеньевич Вотчал со своим стетоскопом, Ардов, оголивший грудь и живот (он пациент), и при сем два свидетеля - я и профессорский пес-боксер...

- Ну что же, - произносит наконец Вотчал, отнимая стетоскоп от груди отца, - по-моему, ухудшений нет... Продолжайте принимать те же лекарства...

Пес подошел к хозяину и прижался к его ноге.

- Между прочим, - говорит Вотчал, - недавно один из моих пациентов спросил: «А как вы сами лечитесь?». А я ему говорю: «К моему псу регулярно приходит ветеринар и выписывает ему какие-то шарики. Я их даю псу и сам их принимаю...» [7].

«...Для успеха лечения нередко имеет значение не только то, что назначено и кем назначено, но и как назначено», — озвучивал известное положение Борис Евгеньевич. В «Очерках» ученый привел известный совет выдающегося русского врача, профессора М.Я. Мудрова: «...Протолковать больному и предстоящий образ употребления прописанного лекарства, и сказать вкус, цвет, запах и действие оно. Тогда больной будет принимать его с восхищением, а сие восхищение, радость и уверенность бывают иногда полезнее самого лекарства. Больной считает часы и минуты, ожидая действия от лекарства, и думает более о выздоровлении, нежели о болезни». Этому принципу Б.Е. Вотчал следовал и в своей практике: «Нам всегда казалось полезным, давая больному дигиталис, обещать ему, что через 2-3 дня увеличится количество мочи, уменьшится одышка; давая хинин, обещать уменьшение перебоев сердца через 1-2 дня...».

Борис Евгеньевич не раз вспоминал такую историю: «У меня лежал больной с тяжелым инфарктом миокарда и аневризмой сердца, которого мы с трудом вывели из крайне тяжелого состояния. Через 3 или 4 месяца во время обхода ассистент докладывал мне о том, что больной намечен к выписке. Осмотрев больного, я просил задержать его еще на недельку-другую и, между прочим, упомянул о тонах сердца. Обход закончился как будто бы нормально. В ту же ночь больной умер от повторного инфаркта. Наутро мой знакомый, лежащий в той же палате, рассказал мне о том, что произошло после моего ухода. Вся

палата пыталась успокоить чрезвычайно расстроенного больного. Он говорил: «Когда я сам чувствовал, что умираю, приходил Борис Евгеньевич, и ему всегда нравились тоны моего сердца. Если сейчас даже ему они не нравятся, мои дела плохи». Несмотря на то, что вероятнее всего речь идет о простом совпадении, этот случай я все-таки не могу забыть на протяжении 20 лет, и он мне служит постоянным напоминанием о том, с какой осторожностью приходится применять у постели тяжелобольного, этой «эоловой арфы», каждое слово» [3].

Особое внимание Б.Е. Вотчал уделял методике клинической фармакологии, т.е. методам клинической оценки действия препарата. «...Задачи клинической фармакологии сложнее потому, что регистрация эффекта очень редко производится с помощью научных методов, объективной количественной оценки», — писал ученый. Кроме того, сложность задачи клинической фармакологии обусловлена тем, что при клиническом применении лекарства необходимо следить не только за терапевтическим эффектом, но и учитывать побочные действия.

В «Очерках» Б.Е. Вотчал высказал опасение в связи с огромным количеством новых препаратов, постоянно поступающих на фармацевтический рынок: «Поневоле становится страшно за врача, который может потерять ориентировку в этом море средств». Предостерегая от нерационального использования лекарств, Б.Е. Вотчал говорил: «Поменьше лекарств, только то, что необходимо больному» [6]. Другой принцип, которому известный академик следовал в своей практике, гласил: «Лечить лекарствами нужно тогда, когда нельзя не лечить».

Б.Е. Вотчал ставил перед клиницистами две основные задачи. Во-первых, переоценить старые, хорошо известные, препараты и отбросить те, эффективность и безопасность которых сомнительна или не доказана. Во-вторых, оценить новые лекарства в сравнении со старыми, широко применяемыми на практике.

Говоря о сравнительной оценке препаратов, Б.Е. Вотчал четко понимал спектр проблем, с которыми придется столкнуться. Основная проблема, по словам ученого, заключалась в отсутствии научных методов оценки клинической эффективности для некоторых групп лекарств, например, мочегонных средств, сердечных гликозидов. Поиск таких методов был обусловлен необходимостью объективной оценки терапевтического эффекта препарата и исключения психотерапевтического действия (то, что сейчас называют «эффектом плацебо»). Им в разной мере обладают все лекарственные средства. «Имея дело с новым, недостаточно известным препаратом, надо точно знать, что в его действии обусловлено подлинным и фармакологическими свойствами, а что следует отнести на счет психотерапевтического эффекта «нового» лекарства», — говорил Б.Е. Вотчал. В первую очередь ученый видел необходимость разработки таких методов для тех средств, оцен-

ка эффекта которых основывалась на субъективных ощущениях больного.

Изучая вопросы клинической оценки действия лекарственных средств, значительную роль Б.Е. Вотчал отводил применению плацебо, однако видел сложности с этической точки зрения. Он говорил: «Эта попытка внести элемент объективности в наши наблюдения, разделить психотерапевтический эффект, свойственный в большей или меньшей степени любому нашему назначению, и фармакотерапевтическое действие представляется весьма ценной, но вызывает сомнения этического порядка».

Занимаясь исследовательской работой, в том числе поиском и разработкой методов количественной оценки эффекта лекарственного средства, Б.Е. Вотчал еще в середине прошлого века, почти за 40 лет до введения термина «клинико-экономический анализ», поднял вопрос об оценке экономической эффективности проводимой терапии: «С помощью возможно более объективной и сравнительной оценки эффективности того или иного препарата мы получаем более ясное представление о ценности данного лекарства. При этом пришла пора сопоставить терапевтическую ценность средства с его стоимостью» [5].

Б.Е. Вотчал внес свой вклад в решение задач, которые он ставил перед клиницистами, создавая функционально-диагностические методики и аппараты. Так, ученый изобрел первый отечественный плетизмограф, пневмотахограф [6], разработал методики радиоциркулографии и тромбоэластографии [4]. Он принял активное участие в изобретении многих отечественных приборов для функциональной диагностики.

Борис Евгеньевич Вотчал привлек всеобщее внимание к проблеме разумного использования лекарственных средств. Он активно работал над развитием и обособлением клинической фармакологии в отдельную науку, обосновав необходимость существования дисциплины. В ЦИУВ ученый организовал проведение циклов тематического усовершенствования для специалистов по клинической фармакологии. Все работы Б.Е. Вотчала пронизаны безграничной любовью к своему делу и пациентам, к каждому в отдельности. И в то же время в них прослеживается ненависть к стандартам и шаблонному мышлению врача у постели больного.

Великому мыслителю древности и врачу Авиценне приписывают афоризм, характеризующий качества врача: «Врач должен обладать глазом сокола, руками девушки, мудростью змия и сердцем льва» [5]. Таким и был Б.Е. Вотчал – наблюдательным, мягким в общении с больными, смелым и осторожным.

Из воспоминаний Михаила Ардова:

«Вотчал уходит после визита. Он целует Ахматовой руку, прощается с нами. Мы смотрим ему вслед. Он высокий, стройный, подтянутый. Полковничья форма ему удивительно к лицу, особенно фуражка с высокой тульей и узким козырьком. Я говорю:

- Анна Андреевна, по-моему, он похож на офицера старой гвардии...

- Я их очень много видела в Царском, - отвечает мне Ахматова. - Именно такие они и были...»[7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум Паблишинг, 1997. - 532 с.
2. Белоусов Ю.Б. Перспективы для клинического фармаколога // Качественная клиническая практика. 2002. № 2. С. 64–66. URL: <http://medi.ru/doc/992025.htm>
3. Призвание к доброте. (По материалам сайта <http://mirnauki.info/nauka351.html>).
4. Кнопов М.М. Б.Е. Вотчал - выдающийся терапевт и клиницист-фармаколог. (По материалам сайта <http://www.rmapo.ru/about/16.html>).
5. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М., 1963. - 414 с.
6. Борис Евгеньевич Вотчал, к 105-летию со дня рождения // Международный журнал медицинской практики. 2000. № 9. С. 79. URL: <http://www.mediasphera.ru/mjimp/2000/9/r9-00-25.htm>
7. Ардов М. (протоиерей). Легендарная Ордынка // Новый мир. 1994. № 4. URL: http://magazines.russ.ru/novyi_mi/1994/4/ardov.html

Сведения об авторе:

Кулинчик Татьяна Вячеславовна

младший научный сотрудник НИЛ биостатистики НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Адрес для переписки:

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245-38-07

E-mail: t.kulinchik@yandex.ru

HISTORI

Pharmacological Thinking at the Patient Bed

T.V. Kulinchik

The article is dedicated to B.E. Votchal due to whom clinical pharmacology was established as a separate discipline and further developed in Russia.

KEYWORDS: clinical pharmacology, Votchal, history

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, желательным шрифтом Times New Roman Cyr, поля 2,0, без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и реферат — в пределах **28 000** знаков (12 страниц формата A4). Все страницы должны быть пронумерованы.

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

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

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

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

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

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

11. Файлы **рисунков, графиков, фотографий** с подписуемыми 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. Вадосанидзе 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.

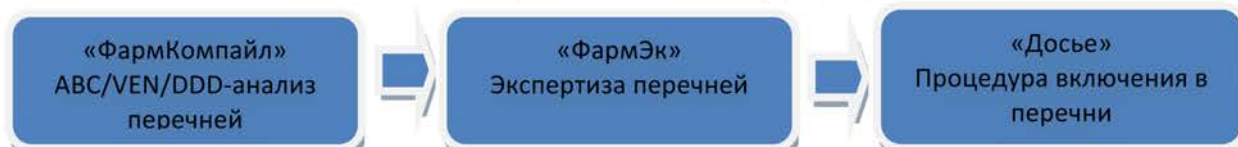
16. Публикация статей в журнале бесплатная.

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.

**Интеллектуальные системы в области экспертизы и формирования
перечней лекарственных препаратов, разработанные при участии
НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики
РНИМУ им. Н.И. Пирогова**

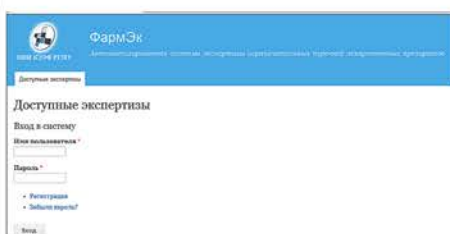


Программа ФармКомпайл «ABC/VEN/DDD-анализ» - это программа клинко-экономической экспертизы ограничительных перечней лекарственных препаратов различных уровней



Программа «ФармКомпайл» позволяет проводить стандартизованный ретроспективный анализ перечней лекарственных препаратов (ЛП) с позиции затрат, жизненной важности и частоты дозового потребления ЛП; полностью заменяет рутинное, трудозатратное проведение ABC/VEN/DDD-анализа; позволяет объективно экономить финансовые средства или перераспределять их в пользу закупки клинко-экономически целесообразных ЛП; обеспечивает «минутную» обработку больших объемов информации; автоматически исправляет ошибки ввода информации (лингвистический робот); обучает экспертов в процессе работы; обеспечивает автоматизированную генерацию отчетов результатов анализа в трех форматах – Excel, PowerPoint и заключительных отчетов в Word. Предусмотрено ежегодное обновление через Интернет.

Автоматизированная система экспертизы ограничительных перечней лекарственных препаратов «ФармЭк» – это Интернет-система научной междисциплинарной экспертизы перечней лекарственных препаратов на различных уровнях системы здравоохранения (www.pharmec.docie.ru)



Система «ФармЭк» стандартизует процесс экспертизы; обеспечивает проведение многоуровневой, междисциплинарной экспертизы ограничительных перечней; обучает экспертов в процессе работы; позволяет объективно экономить финансовые средства или перераспределять их в пользу закупки ЛП с доказанной эффективностью; обеспечивает автоматизированную генерацию отчетов результатов экспертизы.

Автоматизированная система по формированию ограничительных перечней «Досье» - это Интернет-система формирования перечней лекарственных препаратов на различных уровнях системы здравоохранения (www.docie.ru)



Система «Досье» позволяет стандартизовать процесс заполнения и экспертизы заявок на ЛП при включении их в перечни; основана на многокритериальной, мультидисциплинарной экспертизе; объективизирует процесс определения места новых ЛП в лечении заболеваний; позволяет учитывать особенности применения ЛП в реальных экономических условиях; позволяет проводить аналитическую оценку перечней ЛП; позволяет в режиме реального времени отслеживать этапы проведения экспертизы, время подачи заявки, заключения экспертов и др.; обучает и мотивирует экспертов и заявителей к обучению; обеспечивает персонализированный, много (разно)-уровневый доступ к собственным базам данных, а также межрегиональное взаимодействие экспертов и заявителей.

тел. +7 (499) 245 38 07 факс. +7 (499) 246 66 65

www.hta-rus.ru

E-mail: info@hta-rus.ru