

Медицинские ТЕХНОЛОГИИ

оценка и выбор

№ 3 (9) | 2012

Экспертное мнение
должно быть
востребовано!

Учредители:

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

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

М. Д. Гроздова | научный редактор

С. Н. Козлов | научный редактор

К. И. Дорно | заведующий редакцией

М. Г. Нефёдова | редактор

А. А. Романов | дизайн и верстка

А. А. Аникин | перевод

Адрес для корреспонденции:

Россия, 117335, Москва, а/я 90

Контакты редакции:

Тел.: + 7 (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) 482-55-44

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 – 5000 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:

В. С. Антонов (Москва)

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)

О. Ю. Реброва (Москва)

В. Ю. Семенов (Московская область)

А. В. Соколов (Москва)

И. Г. Солдатова (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

Джалалов С. Ч., Хоч Д. С. Вступительное слово 3

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 4

ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ. ЭКСПЕРТИЗА

Доказательная медицина

Джалалов С. Ч., Джалалова Д. Х., Хоч Д. С. Роль систематического обзора и метаанализа при оценке технологий в здравоохранении 10

Клинико-экономический анализ

Яровой С. К., Москалева Н. Г., Рудин Ю. Э. Клинико-экономический анализ сложившейся практики стационарного лечения детей с различными формами гипоспадии 17

Экспертная оценка

Хачатрян Н. А., Евсеев М. А., Омеляновский В. В., Чупалов М. О. Современные возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии 25

Методология

Власов В. В., Реброва О. Ю. Оценка популяционной эффективности медицинских технологий 33

ПОЛИТИКА И УПРАВЛЕНИЕ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Менеджмент и экономика здравоохранения

Оськина Е. А., Жестков А. В., Сиротко И. И., Сивакова О. В. Методические и практические аспекты оценки прямых медицинских затрат на больных пневмонией в отдельно взятом регионе 42

Модернизация здравоохранения

Соколов А. В. Оригинальные препараты и дженерики: качество, возможные пути решения проблемы 52

Медицинская помощь

Вязников В. Е. Использование мирового опыта в построении системы финансирования лечебных учреждений 57

Регионы России и СНГ

Тюмина О. В. Опыт внедрения инновационной модели управления в медицинском учреждении Самарской области 63

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Максимова Л. В. Международное сотрудничество в области оценки технологий здравоохранения 68

МАСТЕР КЛАСС

Федяева В. К. Как наладить эффективные коммуникации с лицами, принимающими решения 75

ДИСПУТ КЛУБ

Жуков Н. В. И снова поле чудес. Прочитать все буквы, но не угадать слова. Ответ на рецензию профессора Власова В. В. 81

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Герасимова К. В., Сычев Д. А. Клиническая фармакогенетика: исторический очерк 87

Medical Technologies assessment and choice

EDITORIAL COLUMN

Djalalov S., Hoch J. C. Opening Remarks 3

NEWS DIGEST 4

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Evidence-Based Medicine

Djalalov S. Ch., Djalalova D. H., Hoch D. S. The Role of Systematic Reviews and Meta-Analyses in Health Technology Assessment 10

Clinical and Economic Analysis

Yarvoy S. K., Moskaleva N. G., Rudin U. E. Clinical and Economic Analysis of the Current Practice of Inpatient Treatment of Children with Various Types of Hypospadias 17

Expert Evaluation

Khachatryan N. N., Evseev E. A., Omelyanovsky V. V., Chupalov M. O. Modern Methods of Preventing Postoperative Complications of Abdominal Surgery 25

Methodology

Vlassov V. V., Rebrova O. Yu. Criteria for Population Efficacy of Medical Technologies 33

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Management and Health Economics

Oskina E. A., Zhestkov A. V., Sirotko I. I., Sivakova O. V. Methodological and Practical Aspects of Assessing the Direct Medical Costs of Pneumonia in a Single Region 42

Upgrading Healthcare

Sokolov A. V. Original Medications and Generics: Quality, Possible Solutions to the Problem 52

Medical Care

Vyaznikov V. E. Drawing on the International Experience in Setting up a System for Funding Medical Centers 57

Regions of Russia

Tumina O. V. The Implementation of an Innovative Management Model in a Medical Center in the Samara Region 63

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Maximova L. V. International Cooperation in Health Technology Assessment 68

MASTER CLASS

Fedyayeva V. K. Establishing Effective Communication with Decision-Makers 75

DEBATE CLUB

Zhukov N. V. And Again Field of Wonders. To Read all Letters, but not to Guess the Word. Answer to the Review of the Professor Vlassov V. V. 81

HISTORY

Gerasimova K. V., Sychev D. A. Clinical Pharmacogenetics: a Historical Overview 87



УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» является высокопрофессиональным информационным ресурсом, взявшим на себя ответственную задачу пропагандировать идеи оценки медицинских технологий (ОМТ) в России. Публикация в журнале клинических и экономических исследований, включая результаты моделирования исходов применения различных технологий и лекарств, использующихся на практике или только поступающих на рынок, вызывает широкий интерес у медицинских работников, студентов, ученых и лиц, принимающих решения. Журнал представляет интерес и для зарубежной аудитории, интересующейся процессами, происходящими в системе здравоохранения России, реформированием управления, а также проблемами, с которыми сталкиваются ОМТ в развивающихся странах.

В Канаде ОМТ используется на всех уровнях медицинского обслуживания. На уровне министерства здравоохранения ОМТ используется при принятии решения о включении новых лекарств и медицинского оборудования в формуляр. На уровне госпиталя группы ОМТ помогают определить, на что потратить ограниченный объем бюджетных средств: закупку лекарств, нового оборудования или ремонт. На уровне врача ОМТ помогает определить, каким методом наиболее эффективно лечить больного: например, медикаментозным или операционным.

В последние годы расходы на медицину стремительно растут, достигнув 13 % ВВП Канады. Только в провинции Онтарио доля затрат на медицину составила почти половину бюджета. Использование методов ОМТ обеспечивает экономию и контроль ресурсов на всех уровнях медицинского обслуживания, а также позволяет принимать правильные с точки зрения экономики решения. Вместе с тем использование ОМТ сталкивается со значительными барьерами как методологического характера, так и практического, а именно внедрения результатов в систему здравоохранения. Методологические проблемы разработки ОМТ часто обсуждаются в международных журналах. Наша группа, занимающаяся проблемами фармакоэкономики и ОМТ в онкологии провинции Онтарио, решила использовать площадку этого популярного медицинского журнала, чтобы ознакомить российских читателей с методологией ОМТ, с различными методами клиничко-экономического анализа и современной терминологией ОМТ. В связи с этим, начиная с № 1 (7) 2012 г. журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор», мы начали публикацию серии методологических статей, посвященных вопросам полезности, качества жизни, затратам, вероятности и др. Кроме методологических вопросов, мы решили осветить такие актуальные в настоящее время темы, как «разделение рисков», роль ОМТ в здравоохранении Канады и использование ОМТ в онкологии. Как авторам нам было бы интересно узнать мнение читателей о наших статьях, насколько воспринимается используемый язык и терминология, и, наконец, что еще нового о моделировании в сфере ОМТ хотели бы узнать читатели этого журнала.

Основываясь на опыте ОМТ в развитых странах и наблюдая современные тренды в системе здравоохранения России, можно с уверенностью сказать, что в ближайшие годы ОМТ начнет активно развиваться. Фундамент, заложенный в научных кругах университетов и академий России, в скором будущем приобретет институциональные и законодательные основы, что приведет к оптимизации использования государственных ресурсов и повышения прозрачности принятия управленческих решений.

С уважением
Санджар Джалалов, д. э. н
Джеффри Хоч, PhD

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

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Традиционные подходы к **ОМТ в онкологии** базируются на определении того, насколько тот или иной метод лечения увеличивает выживаемость пациентов. Однако оказалось, что при такой оценке технологий **интересы** самих **пациентов** бывают **отражены** далеко не полностью. В частности, из нескольких видов лечения пациенты склоняются к выбору того метода, который, в сравнении с другими, обладает более широким спектром различных положительных эффектов и за счёт этого потенциально обещает более длительный период выживаемости, хотя в действительности предлагаемые методы лечения оцениваются как одинаковые по эффективности. Такие выводы были сделаны по результатам опроса, ставившего своей целью оценку готовности платить и проведённого среди пациентов с меланомой, раком молочной железы и другими типами солидных опухолей. Опрос показал, что 77 % из них предпочитают выбор в пользу препарата, лишь в теории обещающего возможное большее увеличение выживаемости,

несмотря на то, что на деле он не отличается от других в этом отношении. По мнению авторов опроса, это свидетельствует о том, что современные подходы к ОМТ, регулирующие доступ и субсидирование противоопухолевых препаратов, не учитывают те факторы, которые представляют ценность непосредственно для пациентов и, следовательно, требуют доработки. В частности, следует либо инкорпорировать «надежду» при обсуждении ценности различных методов лечения, либо применять более высокую границу приемлемой затратной эффективности, особенно при оценке технологий, продлевающих жизнь при терминальных состояниях.

Источник: Health Aff (Millwood). 2012 Apr; 31(4): 676-82.

NICE опубликовал финальную версию своего заключения, в котором **не рекомендовал** финансирование назначения **трастузумаба и лапатиниба** для лечения метастазирующего **HER2-положительного рака молочной железы** за счёт средств NHS. Речь идёт о назначении этих препаратов в дополнение к ингибиторам ароматазы. Исполнительный

директор NICE заявил, что после рассмотрения имеющихся доказательств эксперты пришли к следующему выводу: и трастузумаб, и лапатиниб, будучи назначенными дополнительно к анастрозолу и летрозолу, могут тормозить рост опухоли, но дополнительный эффект в отношении общей выживаемости является небольшим и его трудно измерить количественно. Вдобавок, согласно данным экономического анализа, ни одна из комбинаций этих средств не является затратно-эффективной. Так, для лапатиниба, по оценке производителя, ICER составляет 74 тыс. фунтов стерлингов на QALY. В случае же трастузумаба этот показатель превышает 51 тыс. фунтов стерлингов. В обоих случаях значения ICER не укладываются в используемый NICE диапазон в 20-30 тыс. фунтов стерлингов, считающийся приемлемым для бюджета. Кроме того, по мнению комиссии, занимавшейся подготовкой рекомендаций, ни одна из комбинаций не соответствует критериям оценки технологий, продлевающих жизнь при терминальных состояниях и применяемых в случае, если рассматриваемый препарат даёт

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия;
АД – артериальное давление;
ДИ – доверительный интервал;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ЛПЛ – липопротеинлипаза;
МНН – международное непатентованное название;
НМРЛ – немелкоклеточный рак лёгкого;
ОИМ – острый инфаркт миокарда;
ОМТ – оценка медицинских технологий;
ОЧ – относительная частота;
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание;

ССС – сердечно-сосудистая система;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
АНRQ – Агентство по исследованиям и оценке качества в здравоохранении США;
EMA – Европейское агентство по лекарственным препаратам;
ICER – инкрементное соотношение «затраты/эффективность» (показатель приращения эффективности затрат);
NHS – Национальная служба здоровья Великобритании;
NICE – Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании;
QALY – год жизни с поправкой на качество жизни.

дополнительный эффект у небольшого количества пациентов с неизлечимым заболеванием и короткой ожидаемой продолжительностью жизни.

*Источник: NICE
(<http://www.nice.org.uk/TA257>).*

Опубликовано новое исследование **клинико-экономической эффективности роботизированной хирургической системы da Vinci Surgical System**, проведённое в Университете Вандербилта, США. В нём оценивалась эффективность применения данного устройства при операциях на **щитовидной железе**, которые справедливо считаются сложными с технической точки зрения. Результаты исследования показали, что средняя стоимость операции с использованием робота в два раза выше таковой, выполняемой классическим способом с участием двух опытных хирургов: 5 795 и 2 668 долл. США, соответственно; при расчете затрат учитывались амортизация устройства за 5-летний период и средняя длительность операции. При этом исследователи отмечают, что по эффективности и безопасности роботизированные операции не отличаются от классических. Данное исследование стало ещё одним в серии работ, показывающих нецелесообразность применения роботизированных систем в хирургии на данный момент, поскольку получаемые в итоге результаты не оправдывают начальных вложений. В частности, цена робота da Vinci составляет порядка 1,5-2,0 млн долл. США без учёта стоимости обслуживания и запасных частей. Стоит отметить, что в настоящее время операции на щитовидной железе с использованием робота не получили официального разрешения в США, но тем не менее практикуются некоторыми клиниками. Авторы работы также считают, что полностью списывать робота

со счетов не стоит, поскольку он имеет одно серьёзное преимущество, связанное с косметическим исходом лечения благодаря тому, что доступ осуществляется через подмышечную впадину, послеоперационный рубец не так заметен, как в случае классического доступа. Это очень важное преимущество, так как большинство операций на щитовидной железе производятся в связи с болезнью Грейвса, которой страдают, в основном, молодые женщины. Исследователи полагают, что по мере совершенствования данной технологии стоимость её использования снизится и результаты оценки затратной эффективности могут измениться.

Другое клинико-экономическое исследование, также проведённое в США, показало, что наиболее затратно-эффективным методом лечения болезни Грейвса, возможно, является субтотальная резекция щитовидной железы. В исследовании, представлявшем собой модель принятия решений, сравнивались три применяемых в настоящее время подхода к лечению этого заболевания: консервативная терапия тиреостатиками, радиойодтерапия и субтотальная резекция. Оценивались эффективность, риск рецидива и нежелательных явлений при использовании каждого из этих методов. Полученные результаты показали, что наиболее дешёвым, но одновременно и наименее эффективным методом была терапия тиреостатиками: ожидаемые затраты составляли 5 724 долл. при QALY 25,591. Для радиойодтерапии ICER составил 24 934 долл. на QALY в сравнении с тиреостатиками; дополнительные затраты равнялись 2 529 долл., а дополнительный эффект – 0,101 QALY. Субтотальная резекция обеспечила максимальное число QALY, равное 25,783, с ICER в размере 26 602 долл.; по сравнению с радиойодтерапией, при этом до-

полнительные затраты составили 2 416 долл. а дополнительный эффект – 0,091 QALY. В ходе симуляции с применением метода Монте-Карло субтотальная резекция была самым затратно-эффективным методом в 826 случаях из 1000. Авторами, однако, отмечено, что результаты в значительной мере зависят от двух факторов. Во-первых, от риска такого специфического хирургического осложнения, как повреждение возвратного гортанного нерва: субтотальная резекция переставала быть эффективной при увеличении его риска более 1,0-2,4 %. Во-вторых, от вероятности достижения послеоперационного эутиреоза: хирургическое лечение переставало быть эффективным при снижении этого показателя ниже 49,5 %. Одним из серьёзных ограничений своего исследования авторы считают то, что модель не принимала во внимание ухудшение качества жизни, связанное с дальнейшим прогрессированием послеоперационного эутиреоза в гипотиреоз.

Источники: Arch Surg. 2012 Aug 20; 1-5. Surgery. 2012; 152: 164-172.

Результаты экономической оценки нового метода лечения **резистентной АГ – денервации почечных артерий** при помощи радиочастотной абляции – свидетельствуют, что он может стать **самым затратно-эффективным** способом борьбы с данной патологией по сравнению с другими распространёнными в настоящее время методами. Для клинико-экономической оценки была разработана математическая модель, базирующаяся на данных ряда эпидемиологических исследований, а также РКИ SIMPLICITY HTN 2, непосредственно изучавшего клиническую эффективность денервации почечных артерий. Показано, что, по сравнению со стандартной терапией, денервация почечных артерий у пациен-

тов с резистентной АГ сопровождается выраженным снижением риска осложнений со стороны ССС как через 10 лет, так и в течение всей последующей жизни. В частности, денервация снижает риск сердечно-сосудистой и общей смертности через 10 лет на 30 и 15 %, соответственно, и увеличивает медиану выживаемости с 17,07 до 18,37 лет, а ожидаемую продолжительность жизни с поправкой на качество с 12,07 до 13,17 QALY. В модели учитывалась стоимость операции денервации, равная 12 500 долл. США, и ежегодная стоимость стандартной терапии – 868 долл. США. С учётом дисконтирования ICER для процедуры денервации составил, по данным исследования, 2 715 долл. на один дополнительный год жизни и 3 071 долл. на QALY, по сравнению со стандартным лечением. Эти цифры значительно ниже общепринятого порогового значения для затратно-эффективных препаратов, равного 50 тыс. долл. США на QALY. Таким образом, денервация требует дополнительных затрат на момент проведения процедуры, но её ценность отчетливо проявляется по прошествии времени. Более того, исследование показало, что применение этого метода позволяет напрямую сэкономить деньги у 20 % пациентов. Подобные результаты являются следствием выраженного снижения АД после денервации – со всеми вытекающими отсюда благоприятными последствиями для ССС.

*Источник: Heartwire
(http://www.theheart.org/article/1446153.do#bib_2).*

Каким бы банальным ни казался результат исследования, проведённого при финансовой поддержке **AHRQ**, он подтвердил, что когда людям предлагают выбирать поставщика **медицинских услуг** исходя только из цены услуг, не предоставляя **информации** об их

качестве, пациенты склонны отдавать предпочтение поставщикам с наиболее высокой стоимостью услуг. Исследование показало, что, по аналогии с рынком потребительских товаров, потребители медицинских услуг отождествляют цену с качеством, полагая, что низкая цена означает низкое качество, что в действительности не так, поскольку цена не даёт представления об эффективности и качестве, а также может инкорпорировать ненужные услуги. До последнего времени не было никаких научно обоснованных рекомендаций, касающихся того, как правильно представлять сведения о медицинских услугах, чтобы люди могли делать разумный выбор. Лишь недавно был проведён первый рандомизированный эксперимент с участием 1400 человек, в котором оценивалась их реакция на различные способы представления информации не только о стоимости, но и качестве медицинских услуг. В частности, оценивалось влияние представления сведений с использованием различных знаков, например знака доллара или звёздочек, обращающих внимание на важную информацию, либо с указанием относительных частот (проценты) тех или иных эффектов, либо с введением пометок вроде «наиболее подходящий», «лучший» и т.д. Результаты эксперимента показали, что в случае предоставления чёткой и недвусмысленной информации о качестве предоставляемых услуг люди делали более обоснованный выбор, уверенность в котором была намного сильнее, чем в случае, когда указывалась лишь информация о ценах на услуги. Более того, была отмечена тенденция к выбору поставщиков с более низкой стоимостью услуг. Полученные данные послужат для разработки стратегии представления информации в открытых отчётах о качестве услуг в медицине и, в частности, в различных

медицинских учреждениях, помогая тем самым более эффективно расходовать деньги пациентов.

*Источник: AHRQ
(<http://www.ahrq.gov/news/press/pr2012/highvaluepr.htm>).*

В одном из предыдущих выпусков нашего журнала мы уже упоминали о новой перспективной технологии лечения хронических незаживающих ран, разработанной в Великобритании и получившей название **MIST**. Эта технология была рассмотрена **NICE** в рамках **программы по ОМТ** и её нового направления, посвящённого медицинским устройствам. Экспертная комиссия признала новую методику перспективной, потенциально обеспечивающей существенную выгоду по сравнению с современной малоэффективной стандартной терапией хронических ран. Тем не менее, на данный момент имеющиеся доказательства эффективности **MIST** недостаточны для того, чтобы рекомендовать её к рутинному применению. Однако недавно было анонсировано скорое начало первого РКИ этой технологии, проведение которого было поддержано **NICE**, и его специалисты дали соответствующие рекомендации производителю. При этом ни в разработке протокола, ни в самом клиническом испытании представители института непосредственного участия принимать не будут. В случае подтверждения клинической эффективности в рамках упомянутой программы **NICE** будет способствовать максимально быстрому и широкому внедрению новой технологии в Великобритании.

*Источник: NICE
(<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13548>).*

УПРАВЛЕНИЕ И РЕГУЛИРОВАНИЕ

EMA одобрило применение первого в истории препарата для

генной терапии. Речь идёт о лекарстве под торговым названием **Глибера** (aliprogene tiparvogec), предназначенного для лечения крайне редкого наследственного заболевания – дефицита **ЛПЛ**. Эта патология встречается с вероятностью лишь 1-2 случая на миллион человек и характеризуется генетически обусловленной неспособностью организма вырабатывать достаточное количество фермента, отвечающего за расщепление жиров пищи. До настоящего времени единственным лечением данного заболевания была строжайшая диета с максимальным ограничением жиров. Очевидно, что соблюдать её очень сложно, поэтому пациенты с дефицитом ЛПЛ страдают рецидивирующим панкреатитом – заболеванием, представляющим угрозу для жизни. Глибера стала первым препаратом для лечения дефицита ЛПЛ. Механизм действия препарата состоит в замещении дефектной копии гена на рабочую, при этом для доставки гена к клеткам-мишеням используется аденоассоциированный вирус. История лицензирования этого средства была долгой и сложной, что во многом связано с большой редкостью заболевания и, как следствие, неоднозначностью данных об эффективности. После первоначальной подачи заявки в 2009 г. компании-разработчику было отказано в регистрации, и однако, в дальнейшем после нескольких повторных обсуждений было решено выдать разрешение на применение препарата, но с серьёзными ограничениями. В частности, он одобрен к назначению только пациентам с частыми или тяжёлыми обострениями панкреатита, у которых применение препарата может позволить добиться наибольшего лечебного эффекта. Кроме того, в лицензию включено требование о проведении дополнительных постмаркетинговых исследова-

ний: компания обязалась вести регистр пациентов для оценки результатов применения препарата.

Источник: EMA (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/07/WC500130146.pdf).

Судя по всему, в ближайшие несколько лет мир станет очевидцем нового витка **борьбы с курением** в различных странах мира, при этом она обещает быть намного более жёсткой, чем прежде. Предпосылкой к тому служит история **нового закона**, принятого в **Норвегии**. С 2010 г. в этой стране во всех магазинах запрещена открытая продажа сигарет: все табачные изделия должны быть скрыты и недоступны для взгляда покупателей. Этот закон был принят в рамках мер, принимаемых министерством здравоохранения Норвегии для борьбы с курением. К слову сказать, сходные меры были приняты и в Великобритании. Наиболее крупный представитель табачной промышленности – компания Philip Morris – заявил, что данный закон нарушает соглашение о свободной торговле между Евросоюзом и Норвегией, не входящей в его состав. И вот недавно было опубликовано решение Норвежского суда, который поддержал принятый закон, заключив, что на данный момент нет других, менее «вмешивающихся» в торговые отношения мер, которые произвели бы схожий эффект; таким образом, претензии компании Philip Morris были отвергнуты. Представители министерства здравоохранения Норвегии ранее заявляли, что в случае поддержания запрета они последуют примеру Австралии и следующим шагом станет изменение внешнего вида упаковки сигарет. Отметим, что в Австралии с недавнего времени сигареты и другие табачные продукты разрешено продавать только в неброской упаковке бледного

жёлто-коричневого цвета с графическими предупреждениями о вреде здоровью, такими как изображения рака полости рта и других заболеваний, связанных с курением. Примечательно, что решение Норвежского суда было опубликовано за два месяца до пятого раунда встречи ВОЗ, посвящённой вопросам глобальной тактики в борьбе с курением.

Источник: Medscape (<http://www.medscape.com/viewarticle/771003>).

Более **2000 госпиталей в США**, в том числе имеющих хорошую репутацию, будут **оштрафованы** государством за избыточное количество ранних повторных госпитализаций пациентов, лечение которых финансировалось по программе **Medicare**. Согласно имеющимся данным, каждый пятый пациент повторно госпитализируется в течение месяца, что, по мнению правительства США, является признаком чрезмерно дорогой и некоординированной медицинской помощи. Для 278 больниц штраф будет максимальным по действующему законодательству – 1 % от общей суммы, субсидированной из бюджета Medicare. Суммарный же размер штрафов за весь следующий год составит около 280 млн долл. При этом в следующем году максимальный размер штрафа будет увеличен до 2 %, а ещё через год – до 3 %. Объявление о готовящихся штрафах вызвало бурное обсуждение возможных негативных последствий. Исследования показали, что наибольшую вероятность повторной госпитализации имели афро-американцы – пациенты, традиционно относящиеся к категории с низким доходом, у которой процесс лечения обычно проходит труднее. Таким образом, штрафы, в первую очередь, затронут больницы, оказывающие помощь малоимущему слою населения и, следовательно,

фактически существующие на деньги Medicare. Снижение финансирования может поставить под угрозу возможность этих учреждений оказывать медицинскую помощь вообще. Представитель Ассоциации американских медицинских колледжей назвал штрафы «полнейшим неуважением к пациентам, не способным получать медицинскую помощь в полном объёме, и к больницам, занимающимся их лечением». Несмотря на это, ряд экспертов высказали мнение, что данные меры можно считать приемлемыми и эффективными. В частности, при определении избыточных госпитализаций правительство не только ссылалось на частоту повторных госпитализаций в течение 30 дней за период 2008-2011 гг., но и принимало во внимание тяжесть состояния пациента. В любом случае, очевидно, что анонсированные меры серьёзно повлияют на деятельность лечебных стационаров в США.

Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/769038>).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Весьма впечатляющими являются результаты РКИ нового препарата **бавитуксимаба** у пациентов с поздней стадией **распространённого НМРЛ**, которым ранее уже проводилась химиотерапия. Всего в этом исследовании фазы II приняло участие 117 человек. Его результаты показали, что добавление бавитуксимаба в дозах 1 или 3 мг к химиотерапии доцетакселом приводит к значительному увеличению медианы продолжительности периода без прогрессирования по сравнению с терапией только доцетакселом: 4,2, 4,5 и 3,0 мес., соответственно. Ещё более значительный эффект был обнаружен в отношении влияния на общую выживаемость: 11,1, 13,1

и 5,6 мес., соответственно. При этом не было отмечено каких-либо серьёзных рисков, связанных с применением нового препарата. Авторы проведённого исследования заявили, что если полученные ими результаты будут подтверждены в ходе клинических испытаний фазы III, то бавитуксимаб может стать одним из важнейших компонентов современной терапии тяжёлого распространённого НМРЛ.

Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/770522>).

Опубликованы новые и весьма необычные результаты крупного когортного исследования **Nurses' Health Study**, проходившего в США в период с 2002 по 2008 гг. Была выявлена ассоциация между таким пустяковым, на первый взгляд, заболеванием, как **синдром беспокойных ног** и **ИБС**. В ряде предыдущих поперечных исследований уже была показана возможная связь между двумя этими состояниями, однако впервые она была подтверждена результатами проспективного наблюдения. Всего в Nurses' Health Study участвовали 70 964 женщины (средний возраст 67 лет), у которых на момент начала исследования не было выявлено ИБС. Сведения о наличии синдрома беспокойных ног собирались путем анкетирования и на момент начала исследования он имелся у 1484 женщин. За период наблюдения было зарегистрировано 698 случаев ОИМ или кардиогенной смерти. После поправки на влияние других факторов риска оказалось, что пациенты с синдромом беспокойных ног имеют более высокий риск ОИМ или кардиогенной смерти, чем остальная часть когорты: ОЧ = 1,46 (95 % ДИ 0,97; 2,18). Однако было также показано, что риск принципиально зависит от длительности заболевания, в частности он был

обнаружен лишь у пациентов с давностью заболевания более 3-х лет: ОЧ = 1,72 (95 % ДИ 1,09; 2,73). Авторы отмечают, что механизм причинно-следственной связи остаётся неясным. Известно, что у пациентов с синдромом беспокойных ног повышены значения АД и ЧСС из-за активации симпатической нервной системы, являющихся факторами риска заболеваний ССС. Другим возможным механизмом считают нарушение сна, снижение продолжительности которого повышает риск многих хронических заболеваний, в том числе сердца, а как известно пациенты с синдромом беспокойных ног очень часто страдают выраженными нарушениями сна. По мнению авторов исследования, рассматриваемая патология требует более серьёзного внимания, чем ей уделяют; так, диагностируется лишь 10 % случаев синдрома беспокойных ног, а пациенты и врачи зачастую не считают это состояние заболеванием вовсе.

Источник: Heartwire
(<http://www.theheart.org/article/1447007.do>).

КЛИНИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА

Опубликованы наиболее новые подробные **клинические рекомендации** по лечению предраковых заболеваний пищевода – **метаплазии Барретта, дисплазии высокой степени**, а также рака на ранних стадиях. Рекомендации разработаны при участии почти 100 международных экспертов с использованием всех доступных на сегодняшний день доказательств. К слову сказать, что в процессе подготовки рекомендаций было проанализировано 11 904 публикации. Потребность в подобных рекомендациях в настоящее время высока, поскольку за последние десятилетия выросла заболеваемость метаплазией

Барретта и, как следствие, аденокарциномой пищевода. Наиболее важные и непосредственно связанные с современной клинической практикой рекомендации сводятся к следующему: 1) гистологические образцы, полученные путем эндоскопической резекции, лучше подходят для определения стадии заболевания, чем биоптаты; 2) важно точно определять размер областей дисплазии; 3) пациенты, которым проведено аблятивное или хирургическое лечение, должны в дальнейшем проходить эндоскопический мониторинг; 4) для точной диагностики требуется эндоскопическое оборудование с высокой разрешающей

способностью; 5) эндоскопическое лечение дисплазий высокой степени предпочтительнее, чем простое наблюдение; 6) эндоскопическое лечение дисплазий высокой степени предпочтительнее хирургического; 7) комбинация эндоскопической резекции и радиочастотной абляции – наиболее эффективный метод лечения; 8) после резекции зон с дисплазией высокой степени все оставшиеся участки с метаплазией Барретта должны быть подвергнуты абляции. Авторы, однако, отмечают, что опубликованные рекомендации нельзя назвать однозначными, окончательными и высоконаучными, – скорее, в

них лишь собрано лучшее из того, что известно на сегодняшний день. Это объясняется, во-первых, общим низким качеством имеющихся исследований, во-вторых, большими пробелами в знаниях. В частности, было выявлено несколько очень важных областей, требующих разработки, например, изучение роли генетических маркеров. Таким образом, несмотря на весь объем проделанной работы и максимальную современность рекомендаций, затронутые в них клинические вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Источник: Gastroenterology. 2012 Aug; 143(2): 336-46.

Роль систематического обзора и метаанализа при оценке технологий в здравоохранении

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

Онкологический комитет провинции Онтарио, Канада

Систематические обзоры и метаанализы позволяют синтезировать первичные данные из большого массива доказательств, помогая врачам, пациентам и лицам, принимающим решения, найти ответ на интересующий клинический вопрос. Авторы объясняют, каким образом провести высококачественный систематический обзор, как сформировать стратегию поиска, осуществить критическую оценку клинических исследований, уменьшить отклонения и корректно обобщить результаты. Правильное понимание процесса обеспечит специалистов, занимающихся оценкой технологий в здравоохранении, надежным инструментом, позволяющим собирать высококачественные данные, критически оценивать систематические обзоры и интерпретировать результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: систематический обзор, метаанализ, доказательства, критическая оценка, гетерогенность, лечебный эффект.

Достижения научно-технического прогресса в здравоохранении и биомедицине стимулировали появление огромного количества научных публикаций. Только за последние полвека зарегистрировалось около 20 000 журналов, публикующих примерно 2 млн статей в год [1]. Появление Интернета и создание электронных баз данных облегчили доступ к огромным массивам информации. Достоверная и высококачественная информация об эффективности новых технологий в наши дни необходима врачам, научным работникам, лицам, принимающим решения, и, наконец, пациентам. Иногда запрос на поиск научной литературы по одной узкой проблеме во всемирной паутине может составить сотни и тысячи статей. В то же время выводы отдельных взятых статей могут быть неясны, а иногда противоречат друг другу. Поэтому в доказательной медицине важную роль приобрели систематические обзоры (СО) и метаанализы (МА).

Систематический обзор – это обзор литературы, позволяющий определить, выбрать, оценить и обобщить все достоверные научные данные по исследуемому вопросу (*англ.* research question). Проводятся СО, освещающие как этиологию различных болезней, так и применение медицинских технологий для профилактики, прогнозирования, диагностики, лечения. Правильно проведенные СО позволяют обобщить существующие данные, откорректировать гипотезы и определить будущие планы исследования. В здравоохранении СО необходимы при определении клинической эффективности и при анализе «затраты-эффективность» медицинских технологий, который часто выполняется с использованием методов моде-

лирования. В последнем случае достоверность оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ) достигается за счет тщательного и целенаправленного подбора параметров модели. Параметры подбираются как для основного варианта (base case) модели, так и для возможных наименьших и наибольших значений основных параметров, которые используются при одностороннем анализе чувствительности (one-way sensitivity analysis) модели. Поэтому не секрет, что порядка 90 % времени, необходимого для построения модели, затрачивается на поиск литературы, критическую оценку, обобщение результатов и, наконец, на определение параметров, используемых при экономической оценке. Данные, полученные с помощью СО и МА, считаются наиболее достоверными и находятся на вершине пирамиды доказательной медицины (рис. 1).

Задачей данной статьи является ознакомление специалистов, занимающихся моделированием, с основными этапами проведения СО, включающими: 1) формулирование исследуемого вопроса; 2) стратегию поиска литературы в электронных базах данных; 3) критическую оценку исследований (качества данных); 4) синтез и анализ данных с помощью МА. Это вторая статья из серии методологии оценки эффективности технологий в здравоохранении. Термины и их определения представлены в первой статье, опубликованной в 2012 г. в № 1 (7) данного журнала [3].

1. ФОРМУЛИРОВАНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ВОПРОСА

Проведение СО – долгий и трудоемкий процесс, который может занять от нескольких месяцев до года, поэтому с самого начала очень важно правильно

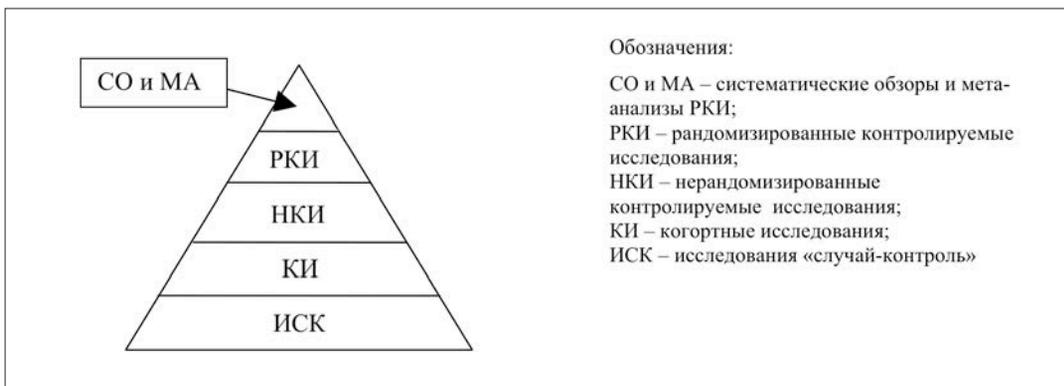


Рис. 1. Иерархия дизайна исследования в доказательной медицине.

Источник: Velasco-Garrido M. [2].

сформулировать исследуемый вопрос. Правильно сформулированный вопрос должен быть четким и простым, содержать в себе компоненты, обозначаемые англоязычной аббревиатурой PICO [4]:

- **Patients/Population** – пациенты (характеристика исследуемых пациентов);
- **Interventions** – внедряемые (исследуемые) технологии (лекарственные препараты, хирургические вмешательства и т.д.);
- **Comparisons** – технологии сравнения;
- **Outcomes** – исходы

В некоторых случаях подготовку СО ограничивают по времени и дизайну исследования. Например, если необходимо провести СО эффективности гормонального лечения женщин с раком молочной железы в ранней стадии, то исследуемый вопрос должен быть уточнен и сформулирован, скажем, следующим образом: “Какова продолжительность жизни (исход) у женщин с эстроген-зависимым раком молочной железы ранней стадии после менопаузы (пациенты) при лечении летрозолом (исследуемая технология) по сравнению с тамоксифеном (технология сравнения)?”

2. ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ И СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Электронные базы данных в медицине можно разделить на две категории: 1) общего назначения – PubMed (Medline) и EMBASE, где собраны статьи по всем болезням и 2) специализирующиеся по видам болезней, такие как CancerList (онкология), PsycInfo (неврология и психология), AIDSLine (СПИД) и т.д. (табл. 1).

Крупнейшей базой данных по рандомизированным контрольным исследованиям (более 400 тыс.), является Кокрановская библиотека (The Cochrane Library), содержащая большую базу СО. Прежде чем начать поиск СО, во избежание дублирования рекомендуется провести поиск аналогичных (отвечающих на этот же вопрос) обзоров в электронной ба-

зе данных PubMed, используя специальный фильтр “Systematic review”, а затем в Кокрановской библиотеке, специализирующейся на СО. Специалистам, занимающимся моделированием, можно порекомендовать, кроме поиска в перечисленных базах данных, просмотреть отчеты агентств, занимающихся оценкой технологий, таких как CADTH, NICE, PBAM и т.д. (табл. 1.) Эти отчеты содержат детальные СО по клиническим и экономическим показателям, а также существующие обзоры моделей по соответствующим тематикам.

Разработка стратегии поиска литературы обычно производится с библиотекарем, специализирующимся на биомедицине. Крупные базы данных имеют специальные обучающие видео и аудио-материалы, позволяющие даже новичкам освоить самостоятельный поиск литературы. Основное внимание при поиске должно быть уделено так называемым операторам булевой логики: “OR” (ИЛИ) и “AND” (И) (рис. 2).

Различные фильтры, задающие ограничение поиска по типам исследования, времени, языку и т.д., позволяют существенно сузить поиск. После завершения поиска литературы, полученные результаты (статьи) критически оцениваются двумя независи-

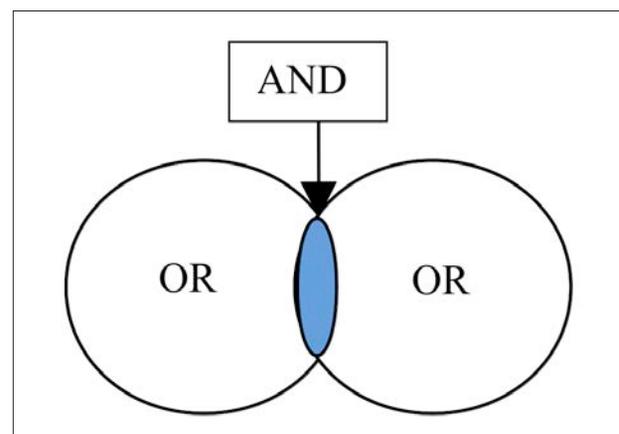


Рис. 2. Операторы булевой логики для поиска литературы

Таблица 1. Электронные базы данных

Базы данных	Доступ
Общая медицина	
PubMed (Medline), более 16 млн источников	Свободный доступ, http://www.pubmed.gov
Embase, Excerptia Medica, более 10 млн источников	Необходимо подписаться, URL: www.embase.com
Cochrane Controlled Trial Register (CENTRAL), более 400 тыс исследований	Необходимо подписаться, URL: www.cochranelibrary.com/enter/
DARE, Database of Abstracts of Reviews of Effects, база данных СО	Свободный доступ, www.york.ac.uk/inst/crd/gaherp.htm
Оценка технологий в здравоохранении	
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), Канада	Свободный доступ, http://cadth.ca
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), Великобритания	Свободный доступ, http://www.nice.org.uk
PBAC (Pharmaceutical benefits Advisory Committee), Австралия	Свободный доступ, http://www.health.gov.au

Источник: Pai P. et al. [8] с дополнениями авторов

мыми экспертами. Такой подход позволяет избежать субъективизм при отборе литературы и уменьшить вероятность потери нужных статей. В случае возникновения разногласий между экспертами спор может быть улажен третьей стороной. В качестве примера на рис. 3 показано, как проходил процесс отбора необходимой литературы по экономической оценке генетических тестов и соответствующего лечения.

3. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ИЗВЛЕЧЕНИЕ ДАННЫХ

Оценка качества исследований является важным элементом СО. Исследования в зависимости от качества обычно делят на три категории: отличные, хорошие и удовлетворительные. Наличие большого количества статей высокого качества увеличивают достоверность, а следовательно, и ценность СО; соответственно, исследования низкого качества

ва делает СО и МА менее востребованными. Методики оценки качества зависят от целей и задач, а также типов исследований, используемых в СО. Для специалистов, занимающихся моделированием, наибольший интерес представляют данные работ, характеризующие показатели клинической эффективности, такие как продолжительность жизни, эффект лечения (treatment effect) и т.д. Другой группой востребованных работ являются экономические исследования, описывающие показатели, используемые при оценке технологий, такие как затраты (cost) и полезность (utility). Существует несколько методик оценки качества экономических исследований [6, 7]. По нашему мнению, практическую методику количественной оценки качества экономических исследований удалось создать группе ученых из Калифорнии под руководством Chiou [6]. Методика включает 16 критериев, по каждому из которых производится оценка в баллах (суммарная оценка – в пределах 100 баллов). Значение, или

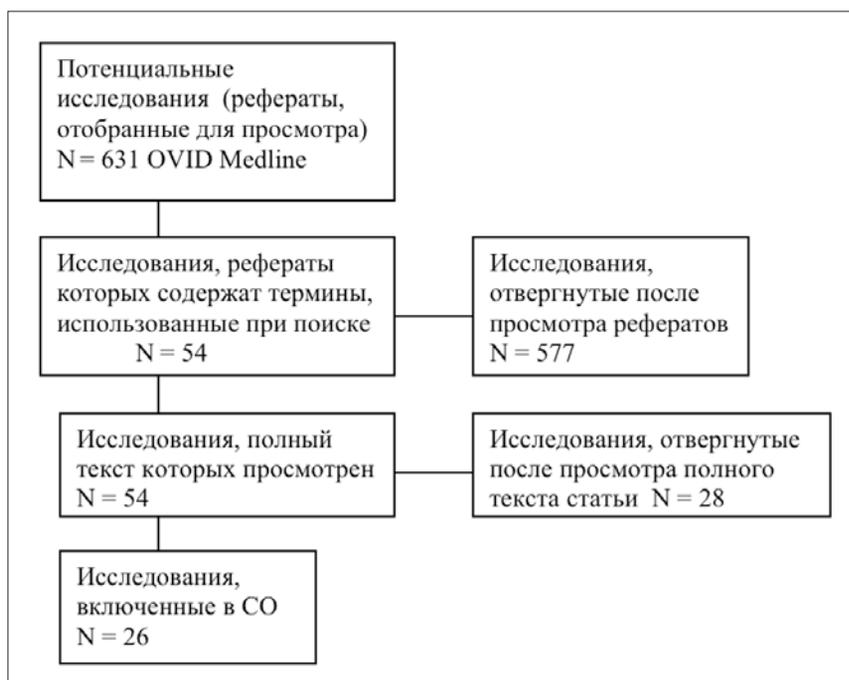


Рис. 3. Стратегия отбора литературы по проекту «Экономическая оценка использования генетических тестов».

Источник: Djalalov S. et al. 2011 [5].

Таблица 2. Критерии оценки качества клинических показателей

Критерий оценки	Качество
Рандомизированные исследования	Высшее
Наблюдение	Низкое
Любые другие данные	Очень низкое
<p>Уменьшить итоговое значение, если существуют:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Серьезные (–1) или очень серьезные (–2) недостатки в дизайне исследования; ● Значительные расхождения в результатах разных исследований (–1); ● Незначительная (–1) и значительная (–2) неопределенность относительно наличия прямых доказательств; ● Неточные данные (–1); ● Высокая вероятность публикационной ошибки (–1). 	
<p>Увеличить итоговое значение, если существуют:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Сильные доказательства ассоциации (+1); например: значительные относительные риски (relative risk), а именно >2 или < 0,5, основанные на последовательных доказательствах двух или более наблюдений при отсутствии возможных вмешивающихся факторов (confounders); ● Очень сильные доказательства ассоциации (+2) и значительные относительные риски > 5 или <0,2, выявленные путем прямых сравнений и потому значимые (validity); ● Значимые доказательства зависимости «доза–эффект» (dose response) (+1); ● Снижение эффекта, вызванное возможными вмешивающимися факторами (+1). 	

Источник: GRADE Working Group [7].

«удельный вес» каждого критерия был определен путем опроса 60 специалистов по всему миру.

Оценка качества клинических показателей производится по методике группы GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) [9]. Методика оценивает четыре ключевых элемента исследований: дизайн, качество, согласованность результатов и наличие прямых или косвенных доказательств. Дизайн исследования делится на две крупные категории: рандомизированные исследования и наблюдения. Качество исследования зависит от того, насколько детально разработана методика исследования, и от его исполнения. Согласованность результатов определяется тем, насколько результаты данного исследования совпадают с результатами предыдущих. По критерию «наличие прямых или косвенных доказательств» оценивают, насколько исследуемые технологии и результаты/исходы, по которым определяли эффективность этих технологий, соответствуют целям исследования. Этот элемент приобретает, например, важную роль, если в исследовании отсутствует прямое сравнение интересующих нас технологий и приходится косвенно сравнивать данные из разных исследований (табл. 2). После завершения оценки качества все исследования, получившие низкую оценку, обычно исключаются из обзора. Для более объективной оценки можно сгруппировать исследования по качеству и посмотреть, как влияют данные разных групп на конечные результаты метаанализа.

Следующий этап СО – извлечение данных, который осуществляется с использованием специальных форм, разрабатываемых в соответствии с задачами исследования. Для включения в СО обычно извлекают информацию о характеристиках исследования и методологии, а также данные о пациентах, интервенциях и клинических результатах. Для моделирования

наибольший интерес представляют показатели клинической эффективности, такие, как относительный риск (relative risk), отношение шансов (odds ratio), полезность (utility) для оценки качества жизни, продолжительность жизни, выживаемость (overall survival) и часто используемый в онкологическом моделировании показатель – период времени без прогрессирования (progression free survival). При оценке эффективности диагностических тестов извлекаются данные по их чувствительности (sensitivity) и специфичности (specificity).

4. СИНТЕЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (МЕТААНАЛИЗ)

Метаанализ – статистический метод, в котором математически объединены результаты двух или более исследований со сходными характеристиками для того, чтобы повысить надежность конечных результатов. МА используется для оценки клинической эффективности технологий в здравоохранении, поскольку дает наиболее точную оценку эффекта лечения (treatment effect) с учетом «удельного веса» различных исследований. Надежность результатов МА зависит от того, насколько качественно и всеобъемлюще был проведен СО. К преимуществам МА можно отнести: возможность статистической оценки влияния всех факторов на полученные в исследованиях показатели; обобщение результатов исследований; контроль вариаций между исследованиями и их объяснение; наконец, намного большая, чем у единичного исследования, статистическая мощность при определении эффекта. Недостатки МА включают: зависимость от качества анализируемых исследований; парадокс Симпсона, состоящий в том, что два небольших отдельно взятых исследования могут дать одни результаты, однако после обобщения результаты этих работ оказываются противоположными. К дру-

гим недостаткам следует отнести и некоторое преувеличение значимости результатов. Объясняется это тем, что очень сложно опубликовать статистически незначимые ($p > 0,05$) результаты исследований; как следствие, огромная доля исследований с результатами, представленными как статистически значимые, искажает реальную картину.

Основными инструментами синтеза результатов, используемых в МА, является построение «лесных графиков» (forest plot). Эти графики показывают величину эффекта лечения с доверительным интервалом (ДИ; confident interval) и обобщают данные всех анализируемых исследований. Результат каждого исследования представлен в виде квадрата с горизонтальной линией, показывающий доверительный интервал. На рис. 4 приведен «лесной график» эффективности гормональной терапии тамоксифеном и ингибиторами ароматазы (ИА) у женщин с эстроген-зависимым раком молочной железы ранней стадии. Для удобства объяснения анализ ограничен только двумя крупными в этой области исследованиями: АТАС и BIG 1-98. Данные на графиках представлены несколькими колонками. Крайне левая колонка – названия рандомизированных исследований с указанием года публикаций. Следующие четыре колонки представляют общее количество пациентов и число осложнений при ле-

чении тамоксифеном (существующая технология) и ингибиторами ароматазы (новая технология). В следующей колонке указан удельный вес каждого исследования. Показатель, необходимый в моделировании, ради которого были проведены СО и МА, известный как относительный риск (relative risk), или эффект лечения, или (реже) соотношение рисков (risk ratio), представлен в седьмой колонке (в последующих статьях будет подробно рассказано о видах рисков). Интерпретация относительных рисков (ОР) выражается в следующем: если $ОР < 1$, то лечебный эффект новой интервенции (лечения) превышает лечебный эффект существующей технологии; если же $ОР > 1$, то новая технология оказывает меньший лечебный эффект, чем существующая, т.е. новую технологию не стоит внедрять. При $ОР = 1$ рекомендуется провести анализ «затраты–последствия» (cost-consequences) и в случае, если новая технология окажется дешевле, рекомендовать ее для использования. На рис. 4, в правой его части, где ОР представлен графически, размеры квадратов пропорциональны удельному весу рандомизированных исследований. МА позволяет использовать различные статистические модели, включая модель случайных эффектов (МСЭ) (random effects model) и модель фиксированных эффектов (МФЭ) (fixed effect model). Примерами МФЭ являются модели

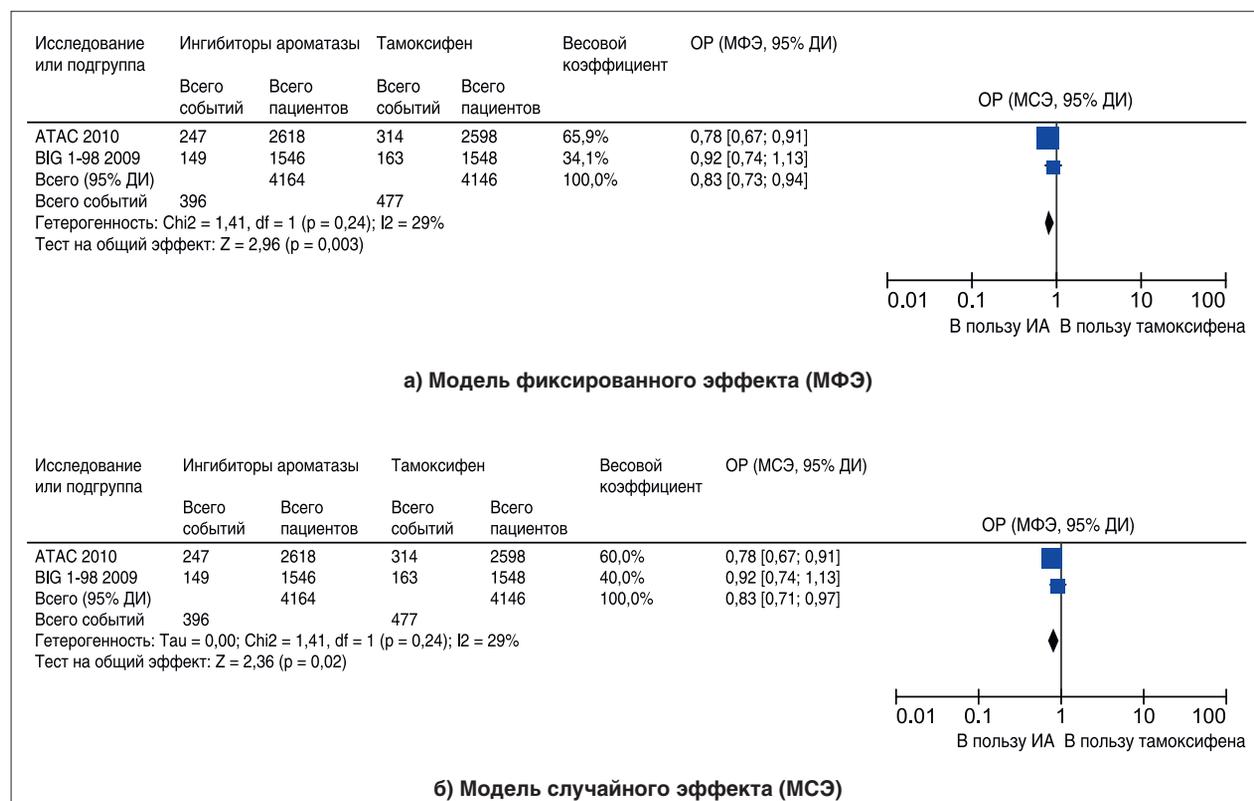


Рис. 4. «Лесной график» относительного риска осложнений у женщин с раком молочной железы ранней стадии
Источник: Разработка авторов.

Мантеля-Хензля (Mantel-Haenszel) и Пето (Peto); наиболее распространенной из МСЭ является модель Дерсиминьяна-Лэйрда (Dersiminian-Laird). Основное различие заключается в следующем: в МФЭ оцениваемый эффект зафиксирован (неизменен), а наблюдаемые различия в данных исследований вызваны случайной ошибкой (random error), тогда как МСЭ строится на предположении, что включенные в МА исследования являются случайной выборкой из огромного числа всех возможных исследований по конкретному исследуемому вопросу, поэтому эффект, выявленный в единичных исследованиях, варьирует вокруг средней величины эффекта [10]. МСЭ включает два источника изменчивости: случайную ошибку и различия в условиях проведения исследований. Вследствие этого МСЭ в основном используется в случаях большого разброса (гетерогенности) анализируемых данных, так как позволяет представить искомый результат с учетом различий между исследованиями. На рис. 4 представлены оба типа моделей, но в нашем анализе гетерогенность данных отсутствует, поскольку мы рассматриваем только два исследования и оба показывают почти одинаковый результат.

Гетерогенность данных – нередкое явление в МА. Оно возникает каждый раз, когда исследования, включенные в СО, показывают принципиально разные результаты: одни – в пользу новой технологии, другие – в пользу существующей технологии. В таких случаях на диаграмме МА исследования будут располагаться по обе стороны вертикальной линии ($OR = 1$). В нашем случае гетерогенность отсутствует, хотя исследование BIG 1-98 пересекает единицу. Это означает, что доверительный интервал включает результаты в пользу существующей технологии лечения тамоксифеном. Однако обобщенные результаты с большей долей уверенности – $OR = 0,83$ (95 % ДИ 0,71; 0,97) – говорят в пользу новой технологии лечения ИА. При наличии гетерогенности обобщенная сумма результатов не является значимой, так как получается за счет усреднения экстремальных (различных) показателей, не отражающих анализируемые данные. Поэтому не стоит ограничиваться получением единого, но незначимого результата, а нужно выяснить причину, вызвавшую разнообразие величины эффекта. Это может быть достигнуто за счет анализа подгрупп, метарегрессии и применения графических методов анализа.

Завершающим этапом СО и МА является интерпретация клинической значимости полученных результатов. Неотъемлемая часть данного этапа – обсуждение недостатков или ограничений СО и МА, что ни в коем случае не связано с умалением достоинства проведенного исследования. Наоборот, объективная его оценка позволит пользователям СО – врачам, лицам, принимающие решения, и пациентам – сделать правильные выводы.

К ограничениям СО можно отнести включение в обзор исследований только на английском или только русском языке либо невозможность обобщения результата в связи с гетерогенностью данных. Обсуждение подобного рода ограничений позволит оценить, насколько сильны доказательства, используемые в СО, применимы ли представленные результаты на практике и можно ли на их основе определить направленность будущих исследований.

В настоящее время многие журналы, публикующие результаты ОТЗ, требуют приложения к основным материалам результатов СО и МА по всем параметрам модели. В данной статье мы попытались рассказать об основных этапах проведения СО и их роли в фармакоэкономике. Опыт последних лет показывает, что экономическая оценка новых ресурсов приобретает особую актуальность в условиях нарастающего дефицита используемых ресурсов и в основном интересует лиц, распределяющих эти ресурсы. Однако результаты СО и МА позволяют ответить и на широкий спектр клинических вопросов, представляющих интерес для широкой аудитории врачей, пациентов и администрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hemingway P., Brereton N. What is a systematic review. URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/syst-review.pdf>
2. Velasco Garrido M., Busse R. Health technology assessment, An introduction to objectives, role of evidence, and structure in Europe. Observatory Policy Brief. 2005; № 8.
3. Джалалов С. Ч., Джалалова Д. Х., Хоч Д. С. Обзор руководств по оценке технологий в здравоохранении: Основные условия построения моделей. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; № 1 (7): 35-41.
4. Khalid Khan et al. Systematic reviews to support evidence-based medicine: how to review and apply findings of health care research. Royal Society of Medicine Press Ltd. 2003.
5. Djalalov S., Musa Z., Mendelson M. A review of economic evaluations of genetic testing services and interventions (2004-2009). Genet Med. 2011; 13, Feb.: 89-94.
6. Drummond M., Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic evaluations to the BMJ. BMJ, 1996; vol. 313: 275-283.
7. McGhan W. F. et al. The ISPOR good practices for quality improvement of cost-effectiveness research. Value Health. 2009; 12(8): 1086-1099.
8. Chiou C. F., Hay J., Wallace J. F., et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. Med. Care. 2003; 41: 32-44.
9. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of the recommendations. BMJ, 2004; 329, June 19: 1490-1494.
10. Pai P., McCulloch M., Gorman J., et al. Systematic reviews and meta-analysis: An illustrated, step-by-step guide. Natl Med J India. 2004; 17 (2): 86-95.

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, канд. 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: sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Evidence-Based Medicine

The Role of Systematic Reviews and Meta-Analyses in Health Technology Assessment

S. Ch. Djalalov, D. H. Djalalova, J. C. Hoch

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

Systematic reviews and meta-analyses synthesize primary data from a large body of evidence and thereby assist physicians, patients and decision-makers in answering a particular clinical question. The authors explain how to perform a high-quality systematic review, formulate a search strategy, critically evaluate clinical studies, minimize deviations, and generalize the results correctly. A good grasp of this process will provide experts in health technology assessment with a reliable tool for collecting high-quality evidence, critically evaluating systematic reviews, and interpreting the results.

KEYWORDS: systematic review, meta-analysis, evidence, critical assessment, heterogeneity, treatment effect.

Клинико-экономический анализ сложившейся практики стационарного лечения детей с различными формами гипоспадии

С. К. Яровой, Н. Г. Москалева, Ю. Э. Рудин

Научно-исследовательский институт урологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России), Москва, Россия

В основе настоящей статьи лежат результаты клинико-экономического анализа реальной практики лечения детей с тяжелой аномалией развития нижних мочевых путей – гипоспадией. Отмечен высокий процент (97 %) трудозатрат на выполнение непосредственно хирургической операции, что свидетельствует о достаточной подготовленности пациента на догоспитальном этапе. Между тем выявлены существенные недостатки в медикаментозном лечении, в частности, излишне высокая частота применения потенциально токсичных (аминогликозиды) и резервных (карбапенемы) препаратов для антибактериальной профилактики, что нерационально как с клинической, так и с экономической точек зрения. Статья дополнена кратким обзором, отражающим основные подходы к антибактериальной профилактике при пластических операциях по поводу гипоспадии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоспадия, антибактериальная профилактика, клинико-экономический анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Гипоспадия – врождённое недоразвитие мочеиспускательного канала, заключающееся в отсутствии его нижней стенки, причём наружное отверстие канала открывается не на обычном месте (головка полового члена), а на нижней поверхности члена, мошонке или промежности. Заболевание может сопровождаться искривлением кавернозных тел полового члена (у 25-30 % больных), часто наблюдаются нарушения мочеиспускания и половой функции. Гипоспадия — самая частая аномалия развития органов мочеполовой системы у лиц мужского пола. За последние тридцать лет частота рождения детей с гипоспадией возросла с 1:450-500 до 1:125-150 новорожденных [1–3].

Увеличение частоты рождения детей с различными формами гипоспадии и высокий процент послеоперационных осложнений, который, по данным ряда авторов, достигает 50 % [4], свидетельствуют о том, что лечение гипоспадии – это сложная и не до конца решенная проблема.

Она включает несколько аспектов. Принципиально важное значение имеет адекватный и обоснованный выбор вида оперативного вмешательства. Ошибки на этом этапе резко увеличивают вероятность неудовлетворительных результатов лечения. Среди послеоперационных осложнений отдаленного периода наиболее часто встречаются уретральные свищи и стриктуры уретры, причинами формирования которых являются локальная ишемия тканей с последующим некрозом,

использование грубого шовного материала, травматизация тканей хирургическим инструментарием, неадекватная деривация мочи в послеоперационном периоде и др. [4, 5]. Также одним из ведущих негативных факторов, усугубляющих нарушение трофики тканей, является инфекционно-воспалительный процесс [2, 6–8].

Лекарственная терапия при лечении гипоспадии имеет второстепенное значение. По сути она сводится к обеспечению анестезиологического пособия и антибактериальной профилактики. Именно последний пункт и является в настоящее время предметом научной дискуссии, так как ни современные нормативные документы, регламентирующие оказание урологической помощи детям, ни рекомендации национальных урологических ассоциаций не содержат алгоритма выбора лекарственных средств в изучаемой клинической ситуации.

Вполне очевидно, что целью антибактериальной профилактики является предотвращение воспалительных процессов в операционной ране и окружающих тканях, что уменьшает риск развития свищей, стриктур, послеоперационных рубцов. Однако, как уже отмечалось, единого подхода к выбору антибактериальных препаратов и длительности курсов профилактики нет. Ряд авторов вообще не рекомендуют назначать противомикробные средства до операции, а в послеоперационном периоде применяют их выборочно, в большинстве случаев ограничиваясь нитрофуранами и нефторированными хинолонами, т.е. препара-

тами с узким спектром антимикробной активности и не достигающими терапевтических концентраций в тканях. При развитии инфекционно-воспалительных осложнений препаратами выбора являются ингибитор-защищенные аминопенициллины в сочетании с аминогликозидами II поколения, например гентамицином [2, 3].

М. Г. Петрова считает целесообразным проводить пятидневный курс антибактериальной профилактики, соответствующей результатам бактериологического исследования мочи, с контрольным посевом мочи тем пациентам, у которых на дооперационном этапе была выявлена бактериурия. Автором предлагаются два альтернативных подхода: применение ингибитор-защищенных аминопенициллинов в сочетании с гентамицином, нитрофуранами или производными хинолонов; ступенчатая профилактика, включающая назначение пероральных форм сульфаниламидов, в первую очередь сульфаметоксазола/триметоприма с последующим переходом на нитрофураны. В случаях развития инфекционно-воспалительных осложнений терапия корректируется согласно антибиотикограмме. После удаления уретрального катетера пациенту дополнительно назначаются нитрофураны сроком на 2 недели [5].

По данным НИИ урологии, проведение антибактериальной профилактики при оперативных вмешательствах на уретре является обязательным и необходимым, так как позволяет существенно снизить риск послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений [9]. Однако вопросы выбора антибактериального препарата все еще проработаны недостаточно.

Немаловажным аспектом является и экономическая сторона оказания специализированной урологической помощи детям, страдающим гипоспадией. Пластические операции на нижних мочевых путях предполагают значительные трудозатраты и расходы финансовых средств на приобретение лекарственных средств, расходных материалов и т.д. Однако результаты этих реконструктивных вмешательств далеко не всегда оказываются удовлетворительными.

Для оценки реальной практики оказания специализированной помощи больным гипоспадией в НИИ

урологии в целях ее совершенствования было проведено настоящее исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 21 ребенок из числа перенесших оперативное лечение гипоспадии на базе детского урологического отделения ФБГУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздравсоцразвития России в 2010-2011 гг.

Из исследования **исключались** дети, имеющие сочетанные пороки развития (крипторхизм, водянка яичка, паховые грыжи, аномалии развития верхних мочевых путей) и тяжелые сопутствующие заболевания (недостаточность кровообращения, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность вне зависимости от этиологии).

Распределение детей по возрасту производилось в соответствии с принятыми в пропедевтике детских болезней периодами детства [10]. Возрастной состав включенных в исследование пациентов представлен в табл. 1.

Большинство прооперированных больных имели возраст до 3 лет – 47,61 %. По 19,04 % больных вошли в дошкольную и старшую школьную группу. Наименьший процент пациентов составили дети в возрасте до 1 года и 7–11 лет (4,76 и 9,55 %, соответственно). Подобное распределение может быть объяснено тем, что, по мнению большинства исследователей, оптимальный возраст для такой операции от 6 месяцев до 2 лет [1, 2]. Основным пластическим материалом для пластики уретры служит крайняя плоть. Поэтому принципиально важными являются оптимальные пропорции размеров кавернозных тел полового члена, головки и крайней плоти, что имеет место именно в этом возрастном интервале. Кроме того, у мальчиков 0,5-2 лет отмечается относительная редкость эрекций, что уменьшает вероятность хирургических осложнений, например несостоятельности анастомозов.

Краткая характеристика основных форм гипоспадии

При венечной форме гипоспадии наружное отверстие уретры располагается в области венечной борозды. У больных отмечается нарушение мочеиспускания и, в редких случаях, искривление полового члена.

Таблица 1. Распределение больных с гипоспадией по возрасту

Возрастная группа	Количество больных, абс.	Доля, %
Младенческая группа (0 – 1 год)	1	4,76
Преддошкольная группа (1 – 3 года)	10	47,61
Дошкольная группа (3 – 7 лет)	4	19,04
Младшая школьная группа (7 – 11 лет)	2	9,55
Старшая школьная группа (12 – 18 лет)	4	19,04
Всего	21	100

Таблица 2. Распределение пациентов по видам выполненного оперативного вмешательства и формам гипоспадии

Операция	Венечная форма	Стволовая форма	Мошоночная форма	ВСЕГО, абс. (%)
Пластика уретры местными тканями (MAGPI)	0	7	2	9 (42,9 %)
Пластика уретры по Снодграссу	2	3	0	5 (23,8 %)
Пластика уретры тубуляризованным рассеченным лоскутом уретральной площадки	1	1	0	2 (9,5 %)
Пластика уретры тубуляризованным поперечным лоскутом крайней плоти	0	1	3	4 (19 %)
Мобилизация и расправление кавернозных тел, пластика уретры	1	0	0	1 (4,8 %)
Всего, абс. (%)	4 (19 %)	12 (57,2 %)	5 (23,8 %)	21 (100 %)

Стволовая форма гипоспадии характеризуется тем, что наружное отверстие уретры визуализируется на различных уровнях стволовой части полового члена. Также отмечается нарушение мочеиспускания (струя направлена книзу), что затрудняет последнее в вертикальном положении. Характерно искривление полового члена (у 25 % больных), иногда с поворотом и отклонением в сторону. Как правило, отмечается сужение наружного отверстия уретры – меатостеноз, однако бывают сужения, расположенные по ходу уретры. Стволовую гипоспадию часто делят на дистальную стволовую, при которой наружное отверстие уретры располагается на стволе полового члена ближе к венечной борозде, и проксимальную стволовую, при которой наружное отверстие расположено ближе к мошонке. Это разделение проводится для более точного определения хирургической тактики.

Мошоночная гипоспадия – одна из наиболее тяжелых форм этой патологии. Уретра открывается между половинками расщепленной мошонки. Характерно резкое недоразвитие и искривление полового члена. Расщепленная мошонка усиливает сходство с женскими гениталиями. Мочеиспускание возможно только сидя. Моча попадает на кожу мошонки, зачастую вызывая раздражение и воспаление. Новорожденных с мошоночной гипоспадией нередко принимают за девочек или девочек с аденогенитальным синдромом [1, 2].

Распределение пациентов по формам гипоспадии приведено на рисунке.

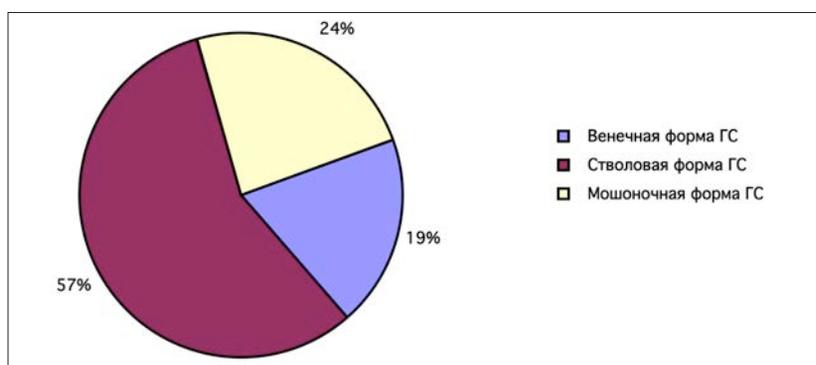
Стволовая форма гипоспадии выявлена более чем у 50 % больных, мошоночная – у 24 %, венечная – у 19 % пациентов. Полученные нами данные несколько отличаются от данных других авторов. Так, Б. К. Ташпулатов отмечает приблизительно равный процент встречаемости различных форм гипоспадии [11]. По мнению ряда зарубежных ученых, наиболее часто встречается венечная форма гипоспадии – 85 %, стволовая форма диагностируется в 10-15 %, а мошоночная – в 5-10 % случаев [12–14].

Всем пациентам в зависимости от клинической ситуации выполнялись различные варианты пластики уретры и полового члена: пластика уретры местными тканями (MAGPI), пластика уретры по Снодграссу, пластика уретры тубуляризованным рассеченным лоскутом уретральной площадки, пластика уретры тубуляризованным поперечным лоскутом крайней плоти, мобилизация и расправление кавернозных тел, пластика уретры.

Все операции были выполнены с использованием атравматического шовного материала (полидиоксанон и викрил 6\0 и 7\0) и микрохирургического инструментария при оптическом увеличении.

Данные по выполненным операциям приведены в табл. 2.

Наиболее частая операция в нашей выборке – пластика уретры местными тканями (MAGPI): она применялась в 42,85 % случаев. Этот вид оперативного вмешательства является образцом принципиально

**Распределение пациентов по формам гипоспадии.**

нового подхода к этапу мобилизации кожного лоскута, выполняемой при производстве практически всех остальных видов уретральной пластики. MAGPI-технология была разработана и внедрена J. Duckett [2].

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Для ретроспективной оценки расходования финансовых ресурсов применяли следующие методы клинико-экономического анализа: ABC-анализ; VEN-анализ; частотный анализ.

ABC-анализ предполагает определение доли затрат на каждое закупленное лекарственное средство. Все потребленные лекарственные средства ранжируются в порядке убывания затрат на них и делятся на три группы: «А» — наиболее затратные лекарственные средства (80 %), «В» — менее затратные (15 %), «С» — наименее затратные (5 % всех затрат) [15].

VEN-анализ позволяет оценить целесообразность расходования ресурсов путем разделения всех потребленных лекарственных средств на три категории: V (от англ. vital) — жизненно важные, E (essential) — нужные, существенные, N (non-essential) — второстепенные, несущественные, — и последующего определения затрат на лекарства каждой из этих категорий [15].

К группе V мы относили базовые препараты, без которых лечение больных с конкретной нозологией в принципе не представляется возможным. Это противомикробные средства с высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, применяемые в урологической практике с целью антибактериальной профилактики; средства для обеспечения оперативного вмешательства (коррекция данного порока развития проводится только путем оперативного вмешательства): анальгетики, в том числе и наркотические; средства для премедикации и наркоза другие препараты, применяемые анестезиологами в периоперационном периоде, а также гемостатические препараты.

Е — препараты, не являющиеся базовыми, но заметно улучшающие качество оказания медицинской помощи. Это в основном препараты для инфузионной терапии.

Н — препараты заведомо второстепенные, имеющие недоказанную или низкую эффективность, а также ошибочно назначенные.

Частотный анализ позволяет оценить, насколько часто применяются те или иные лекарства (какое число и какая доля больных их получает), а также выявить используемые наиболее часто и, напротив, редко [15].

Далее результаты ABC-, VEN- и частотного анализа обобщаются в таблицах и интерпретируются в совокупности.

Для расчета использовался прайс-лист аптечного склада № 1 г. Москвы, который является официальным поставщиком ФБГУ «НИИ урологии».

Кроме финансовых затрат на лекарственное обеспечение урологической помощи детям, страдающим гипоспадией, была проведена оценка трудозатрат медицинского персонала. Для этого использовался действующий «Реестр медицинских услуг с указанием условных единиц трудозатрат» (2007 г.) [16], из которого были взяты для расчетов в следующие коды услуг и УЕТы (условные единицы трудозатрат).

Общий анализ крови (B03.016.03 — общий (клинический) анализ крови развернутый): УЕТ врача 1,2, УЕТ медицинской сестры (м/с) 1,4.

Сокращенный анализ крови (в Реестре — общий (клинический) анализ крови), код B03.016.02: УЕТ врача 0,8, УЕТ м/с 1,9;

Биохимический анализ крови (в клинике урологии минимально необходимы следующие показатели: креатинин, мочевины, калий, натрий), в Реестре код B03.016.04 — анализ крови биохимический общетерапевтический: УЕТ врача 0,3, УЕТ м/с 2,1.

Коагулограмма (B03.005.06): УЕТ врача 1,0, УЕТ м/с 0,3.

Определение основных групп крови (А, В, 0) (A 12.05.005): УЕТ врача 1,1, УЕТ м/с 0,3.

Общий анализ мочи (B03.016.06 — анализ мочи общий): УЕТ врача 0,5, УЕТ м/с 0,9.

Бактериологическое исследование мочи с последующим определением чувствительности выделенного микроорганизма к антибактериальным препаратам (в Реестре — микробиологическое исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы и определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам): соответственно, код A26.28.003 — УЕТ врача 2,0, УЕТ м/с 3,2; код A26.31.004 — УЕТ врача 4,4, УЕТ м/с 0.

Ультразвуковое исследование почек, мочеточников, мочевого пузыря (такой объем УЗИ минимально необходим для обследования урологических пациентов. Чтобы излишне не загромождать исследование принципиальными подробностями, мы не изучали объем выполненного УЗИ в каждом конкретном случае. Учитывали только факт выполнения, а для оценки трудозатрат условно брали указанный его объем.): соответственно, код A04.28.001 — УЕТ врача 6, УЕТ м/с 6; код A04.28.003 — УЕТ врача 2, УЕТ м/с 2; код A04.28.002 — УЕТ врача 1,5, УЕТ м/с 1,5;

Электрокардиограмма (A 12.10.001 — электрокардиография): УЕТ врача 6,0, УЕТ м/с 4,0.

Урофлоуметрия (в Реестре — исследование объема остаточной мочи, код A 12.28.005): УЕТ врача 1,5, УЕТ м/с 2,5.

Пластика уретры в различных модификациях (в Реестре — восстановление уретры, код A 16.28.039): УЕТ врача 120,0, УЕТ м/с 66,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На медикаментозное лечение 21 пациента было израсходовано 208 147 руб., (в среднем 9912 руб./чел),

что составляет 48,61 % от суммы оплаты московского стандарта 75090 «Гипоспадия» (20 390,69 руб.) (табл. 3).

Таблица 3. Результаты ABC- и VEN-анализа лекарственных препаратов, примененных при лечении гипоспадии

Препарат, форма выпуска	Цена упаковки, руб.	Затраты, руб.	Затраты, %	Затраты, накопительный %	Группа по ABC-анализу	Категория по VEN-анализу	Частота назначения, %
Севоран фл. д/инг. 100 мл	9115,00	164 070,00	78,82	78,82	A	V	85,71
Инванз фл.	2031,40	14 220,00	6,83	85,65	A	V	9,52
Маркаин амп.	169,51	5593,80	2,69	88,34	B	V	80,95
Диприван амп.	1019,20	5096,00	2,45	90,79	B	V	23,81
Зофран амп.	535,99	4823,90	2,32	93,11	B	N	42,86
Клафоран фл.	85,96	3094,60	1,49	94,59	B	V	4,76
Ампиокс фл.	12,00	1440,00	0,69	95,28	B	N	42,86
Р-р Рингера	37,62	1241,50	0,60	95,88	C	E	57,14
Амикацин фл.	21,00	1218,00	0,59	96,47	C	V	47,62
Нимбекс амп.	202,36	1011,80	0,49	96,95	C	V	19,05
Промедол амп.	34,42	791,55	0,38	97,33	C	V	100,00
Физиологический р-р	41,83	752,94	0,36	97,69	C	E	76,19
Реополиглюкин	92,27	738,16	0,35	98,05	C	E	38,09
Дицинон амп.	10,03	581,74	0,28	98,33	C	V	33,33
Дормикум амп.	90,88	545,28	0,26	98,59	C	V	28,57
Цефотаксим фл.	8,91	463,32	0,22	98,81	C	V	33,33
Фурамаг таб.	4,03	439,27	0,21	99,02	C	N	47,62
Спазган амп.	7,62	411,48	0,20	99,22	C	N	52,38
Фентанил амп.	14,95	388,73	0,19	99,41	C	V	100,00
Листенон амп.	21,54	258,46	0,12	99,53	C	V	47,62
Реланиум амп.	15,08	165,88	0,08	99,61	C	V	52,38
Спазмекс табл.	8,33	141,61	0,07	99,68	C	N	14,29
Кокарбоксилаза амп.	9,13	136,95	0,07	99,75	C	N	66,67
Фурагин таб.	1,68	104,16	0,05	99,80	C	N	19,05
Спазмалин амп.	13,87	83,22	0,04	99,84	C	N	4,76
Кетамин амп.	25,38	76,13	0,04	99,87	C	V	14,29
Супрастин амп.	23,82	47,64	0,02	99,89	C	N	9,52
Глюкозы р-р	44,90	44,90	0,02	99,92	C	E	4,76
Атропин амп.	1,88	39,54	0,02	99,94	C	V	100,00
Кальция глюконат амп.	16,78	33,55	0,02	99,95	C	N	9,52
Преднизолон амп.	7,66	22,98	0,01	99,96	C	V	9,52
Димедрол амп.	1,62	22,65	0,01	99,97	C	V	66,67
Тавегил таб.	6,32	18,97	0,01	99,98	C	N	14,29
Эуфиллин амп.	2,65	10,58	0,01	99,99	C	E	14,29
Новокаин амп.	1,85	9,24	0,00	99,99	C	V	23,81
Глюкозы р-р 40 % амп.	2,69	5,37	0,00	99,99	C	E	9,52
Лидокаин амп.	2,24	2,24	0,00	100,00	C	V	4,76
Преднизолон таб.	0,31	1,86	0,00	100,00	C	V	4,76
Всего	-	208 147,00	100	-	-	-	-

Примечание. Общее количество больных 21 человек. Средние затраты на 1 человека 8 490 руб. (41,78 % от тарифа).

Таблица 4. Сводные результаты ABC- и VEN-анализа лекарственного лечения детей, страдающих гипоспадиями

Категория жизненной важности	Группа по ABC-анализу					
	А		В		С	
	руб.	%	руб.	%	руб.	%
V	178 290	85,65	13 784	6,62	5 599,3	2,69
E	0	0	0	0	2 793,4	1,34
N	0	0	6 263,9	3,01	1 416,8	0,68
Всего	178 290	85,65	20 048	9,63	9 809,6	4,71

Основные средства были израсходованы на антибактериальные препараты и средства для наркоза, относящиеся к группе V (жизненно необходимые), – более от 95 % общей суммы (табл. 4).

Доля жизненно необходимых (базовых) средств, вошедших в группу А (наиболее затратные средства), в общих расходах на лекарства предельно высока и составляет 85,65 %. Среди антибактериальных средств первое место по затратам занимал инванз (эртапенем), относящийся препаратам резерва – карбапенемам. Согласно результатам частотного анализа, указанный антибиотик получали лишь единичные пациенты (9,4 %), и затраты на его использование составили 6,8 % от общей суммы медикаментозного лечения. На цефалоспорины цефотаксим и аминогликозид амикацин, наиболее часто применявшиеся для антибактериальной профилактики (47,6 и 33,3 % соответственно), было затрачено суммарно менее 10 % средств. Комбинированный антибактериальный препарат ампиокс, относящийся в данной клинической ситуации к группе N, получали 42,8 % больных, затраты на его применение составили 0,69 % от общей суммы, потраченной на лекарственное обеспечение.

Наряду с антибактериальными препаратами, важное место в структуре финансовых затрат занимают средства анестезиологического обеспечения, в частности севоран, применявшийся у 85,7 % больных для вводной и поддерживающей общей анестезии (78,82 % от общей суммы).

Доли затрат на другие препараты для анестезиологического обеспечения – маркарин, диприван – не превышали 5,5 %; эти препараты назначались в 80,9 и 23,8 % случаях, соответственно.

Инфузионную терапию (препараты категории E) получали все пациенты во время проведения оперативного вмешательства и только 14,3 % в раннем послеоперационном периоде. Расходы на инфузионные растворы оказались относительно невелики и не превышали 0,3–0,5 % от общей суммы.

Суммарные затраты на препараты группы N (второстепенные), несмотря на сравнительно частое их назначение (до 42,8 %), составили всего 7680,7 руб. (3,68 %).

ОЦЕНКА ТРУДОЗАТРАТ

Все пациенты (100 %) были подвергнуты оперативному вмешательству. Общие трудозатраты медицинского персонала на лечение больных составили 2594,0 УЕТ врача и 1474,8 УЕТ медицинской сестры (среднего медицинского персонала) (табл. 5). Средние трудозатраты медицинского персонала на ведение одного больного с гипоспадией составили 123,52 УЕТ врача и 70,23 УЕТ м/с. Причем из них непосредственно на операцию приходится 120,0 УЕТ врача и 66,0 УЕТ м/с, что составляет соответственно 97,15 % и 93,98 % от общей суммы трудозатрат на лечение одного пациента с гипоспадией. Таким образом, подавляющая доля трудозатрат приходится непосредственно на выполнение оперативного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный клинико-экономический анализ свидетельствует о формально адекватном распределении лекарственных препаратов при лечении детей, страдающих гипоспадией. Однако более детальное изучение особенностей данной клинической ситуации и соответствующих назначений позволяет выявить недостатки, носящие принципиальный характер.

Как уже ранее отмечалось, основные затраты идут на средства для наркоза и антибактериальные средства. Проведение анестезиологического пособия детально регламентировано и проводится по особым протоколам, привязанным к четко очерченным ориентирам – объему операции, состоянию сердечно-сосудистой и дыхательной систем и т.д. Поэтому риск неадекватного назначения лекарственных средств данной группы минимален.

Про антибактериальную профилактику такого сказать нельзя. Необходимость связывать выбор антибиотика не с диагнозом пациента, а с микроорганизмом-возбудителем, который надо выделять из биоматериала или пытаться «угадать», если профилактика назначается в эмпирическом режиме, создает предпосылки для сомнительных назначений.

Под термином «антимикробная (антибактериальная) профилактика» понимается предупреждение инфекций, возникающих вследствие хирургических или

Таблица 5. Трудозатраты медицинского персонала при лечении больных гипоспадияей

Услуга	УЕТ на 1 услугу	УЕТ всего	Примечание
УЗИ	9,5	9,5	Врач
	9,5	9,5	Медицинская сестра
ЭКГ	6	24	Врач
	4	16	Медицинская сестра
Урофлоуметрия	1,5	12	Врач
	2,5	20	Медицинская сестра
Развернутый анализ крови	0,8	5,6	Врач
	1,9	13,3	Медицинская сестра
Сокращенный анализ крови	1,2	2,4	Врач
	1,4	2,8	Медицинская сестра
Биохимический анализ крови	0,3	2,4	Врач
	2,1	16,8	Медицинская сестра
Коагулограмма	1	7	Врач
	0,3	2,1	Медицинская сестра
Общий анализ мочи	0,5	2,5	Врач
	0,9	4,5	Медицинская сестра
Посев мочи	6,4	6,4	Врач
	3,2	3,2	Медицинская сестра
Определение группы крови	1,1	2,2	Врач
	0,3	0,6	Медицинская сестра
Пластика уретры	120	2520	Врач
	66	1386	Медицинская сестра
Всего	–	4068,8	–

других инвазивных вмешательств либо имеющих с ними связь, но не лечение фоновой инфекции.

В урологической клинике указанные осложнения чаще всего обусловлены грамотрицательной флорой – *E. coli*, *Proteus* spp., реже *Pseudomonas* spp. Грамположительная флора, особенно *Staphylococcus* spp., более характерна для иммуноскомпроментированных пациентов, например при сопутствующем сахарном диабете. Поэтому препараты антибактериальной профилактики должны иметь, в первую очередь, высокую активность в отношении грамотрицательной флоры. Активность в отношении грамположительных микроорганизмов в данном случае является желательной, но второстепенной по значимости.

Вторым, но не менее важным аспектом является безопасность выбранного препарата, что особенно актуально в педиатрической практике. Применение антибактериальных препаратов из группы аминогликозидов, имеющих высокую нефро- и ототоксичность, при отсутствии абсолютных показаний нежелательно и опасно.

Кроме того, необходимо по возможности воздерживаться от стартового применения антибиотиков резерва, так как это может приводить к быстрой селекции полирезистентных штаммов возбудителей в стационаре.

В нашем исследовании для антибактериальной профилактики при оперативном лечении гипоспадии с различной частотой применялись: цефотаксим (цефалоспорины III поколения, неактивный в отношении синегнойных бацилл) – в 23,8 % случаев, ампиокс (комбинация ампициллина и оксациллина) – также в 23,8 %, амикацин (аминогликозид III поколения) – в 19,1 %, инванз (международное непатентованное название – эртапенем, карбапенем, подавляющий анаэробную флору) – в 4,7 %, а также комбинации этих препаратов – в 28,6 % случаев. Бактериологические исследования мочи в исследуемой выборке пациентов выполнялись лишь единичным больным (9,5 %), поэтому антибактериальную профилактику можно считать практически полностью эмпирической.

Среди использовавшихся антибактериальных препаратов высокой активностью против грамотрицательных микроорганизмов обладают: цефотаксим, амикацин и эртапенем. Представители полусинтетических аминопенициллинов (ампиокс) эффективны в основном против грамположительной флоры с низким уровнем резистентности, т.е. негоспитальной, поэтому их применение, особенно в эмпирическом режиме, в современной урологической практике ограничено. Среди перечисленных препаратов адекват-

ным с точки зрения антибактериальной профилактики следует признать только назначение цефотаксима. Амикацин имеет высокую нефро- и ототоксичность и практически лишен активности в отношении грамположительной флоры. В то же время он эффективен против *Pseudomonas* spp., что делает его препаратом антисинегнойного резерва.

Эртапенем (инванз) обладает всеми необходимыми качествами для антибактериальной профилактики, однако, являясь представителем группы карбапенемов, препарат ориентирован прежде всего на флору с умеренным и даже высоким уровнем резистентности. Поэтому, с нашей точки зрения, применение для антибактериальной профилактики карбопенемов при отсутствии жизненных показаний нецелесообразно как по эпидемиологическим, так и по экономическим соображениям.

Примененные комбинации, точнее последовательности, антибактериальных препаратов в изучаемой клинической ситуации не имеют какого-либо клинического или экономического обоснования.

Трудозатраты на проведение реконструктивно-пластических операций на уретре по поводу гипоспадии достаточно велики. По данным действующего в настоящее время «Реестра медицинских услуг...» (2007 г.), выполнение пластики уретры по трудозатратам сопоставимо с такими вмешательствами, как протезирование сердечных клапанов или легочного ствола, гастрэктомия и даже трансназальная гипофизэктомия.

Высокий показатель относительных трудозатрат на выполнение пластики уретры (более 95 %) позволяет сделать вывод об адекватной организации медицинской помощи детям, страдающим гипоспадией, при которой обследования и предоперационная подготовка проводятся на догоспитальном этапе. В стационаре выполняется лишь непосредственно операция.

ВЫВОДЫ

1. В целом, в сложившейся практике лечения гипоспадии, судя по результатам ABC- и VEN- анализа, средства расходуются рационально, однако имеются определенные резервы для совершенствования лечения.

2. Отмечена высокая частота применения малоэффективных (ампиокс) и токсичных (амикацин) антибактериальных препаратов, что диктует необходимость разработки внутренних протоколов антибактериальной профилактики при оперативном лечении гипоспадии.

3. Широкое применение карбапенемов, в частности эртапенема, для антибактериальной профилактики при оперативном лечении гипоспадии сопряжено со значительными финансовыми затратами и экономически нецелесообразно.

4. Выявлена возможность оптимизации лекарственного обеспечения урологической помощи больным гипоспадией за счет сокращения расхода препаратов группы N, прежде всего антибактериальных.

5. На непосредственное выполнение оперативного вмешательства по поводу гипоспадии в среднем расходуется 97,15 % от общей суммы трудозатрат на лечение одного пациента, что свидетельствует о достаточной подготовке пациента на догоспитальном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рудин Ю. Э. Реконструктивно-пластические операции при лечении гипоспадии в детском возрасте: дис. д.м.н. М., 2003. 262 с.
2. Файзулин А. К. Современные аспекты хирургического лечения гипоспадии у детей: дис. д.м.н. М., 2003. 260 с.
3. Романов Д. В. Диагностика и лечение гипоспадии: дис. к.м.н. М., 2004. 187 с.
4. Файзулин А. К., Вилков В. И., Петрова М. Г. Коррекция проксимальных форм гипоспадии. Андрология и генитальная хирургия. 2010; № 4: 72-74.
5. Петрова М. Г. Применение непрерывного возвратного шва при коррекции гипоспадии у детей: автореф. дис. к.м.н. М., 2012. 27 с.
6. Hodgson N. B. Use of vascularised flaps in hypospadias repair. Urol.Clin.North.Am., 1981; № 8: 471-482.
7. Ross F., Farmer A. W., Lindsay W. K. Hypospadias: a review of 230 cases. Plast.Reconstr.Surg., 1959; № 24: 357-368.
8. Русаков В. И. Лечение гипоспадии.- Ростов-на-Дону.: Изд-во Ростовского Ун-та, 1988. 108 с.
9. Максимов В. А., Яровой С. К., Странадко М. В., Мисякова О. А. Эмпирическая антибактериальная профилактика в урологии. Экспериментальная и клиническая урология. 2012; № 1: 76-84.
10. Мазурин А. В., Воронцов И. М. Пропедевтика детских болезней. Учебник для студ. мед. ВУзов. – 2-е изд., доп., расшир. и перераб. СПб: Фолиант, 1999. 926 с.
11. Ташпулатов Б. К. Дифференцированный подход к выбору хирургической тактики у детей с гипоспадией: автореф. дис. к.м.н. М., 2009. 26 с.
12. Belman A. B. Hypospadias and other urethral abnormalities. In: Kelahs P. P, King L. R, Belman A. B. (eds). Clinical Pediatric Urology, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders. 1992.
13. Hatch D. A., Maizels M., Zaontz M. R., et al. Hypospadias hidden by a complete prepuce. Surg. Gynecol. Obstet., 1989; 169: 233.
14. Kass E. J., Doling D. Single stage hypospadias reconstruction without fistula. J. Urol. 1990; 144: 520.
15. Клинико-экономический анализ. Под ред. П. А. Воробьева. Москва. Ньюдиамед. 2004. 404 с.
16. Реестр медицинских услуг с указанием условных единиц трудозатрат. Рабочий актуализированный вариант. 2007. Приложение 1 к Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении. URL: <http://www.rspor.ru>.

Сведения об авторах:

Яровой Сергей Константинович

врач-клинический фармаколог городской клинической больницы №57 Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, д-р мед. наук

Москалева Наталья Георгиевна

ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, канд. мед. наук

Рудин Юрий Эдвардович

заведующий отделом детской урологии ФГБУ «НИИ урологии»
Минздравсоцразвития РФ, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

105425, г. Москва, 3-я Парковая ул., д. 51.

Телефон: 8(903)225-9922

E-mail: gkub 47@ mosgorzdrav.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Clinical and Economic Analysis of the Current Practice of Inpatient Treatment of Children with Various Types of Hypospadias

S. K. Yarovoy, N. G. Moskaleva, U. E. Rudin

Research Institute of Urology, 105425 Moscow, 3rd Parkovaya St., 51, Russia

The article is based on the results of a clinical and economic analysis of the current clinical practice of treating children with hypospadias, a severe developmental defect of the lower urinary tract. The most labor-intensive stage (97 %) is the surgery itself, indicating that the patients are prepared sufficiently well before being hospitalized. However, we have discovered considerable flaws in the administered pharmacotherapy, such as excessive use of potentially toxic (aminoglycosides) and second-line (carbapenems) medications for antibacterial prophylaxis, which is not rational from either clinical or economic point of view. The article is supplemented with a brief review of the main approaches to antibacterial prophylaxis in plastic surgery for hypospadias.

KEYWORDS: hypospadias, antibacterial prophylaxis, clinical and economic analysis.

Современные возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии

Н. Н. Хачатрян¹, Е. А. Евсеев², В. В. Омеляновский³, М. О. Чупалов¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

³ Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении (НЦОТЗ), Москва, Россия

Проанализированы результаты лечения больных, перенесших «условно-чистые» операции на желудке и ободочной кишке, при использовании нового шовного материала с антисептическим покрытием для формирования желудочно-кишечных и кишечных анастомозов. Представлены 2 группы больных – основная и контрольная. В основной группе больных ушивание передней брюшной стенки и формирование анастомозов выполнено с использованием антисептического шовного материала, импрегнированного триклозаном. Выявлены статистически достоверные различия в количестве послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений: 14 % - в основной и 24 % - в контрольной группе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: послеоперационные осложнения, анастомозит, шовный материал с антисептическим покрытием.

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Послеоперационные гнойно-септические осложнения остаются одной из актуальных проблем в абдоминальной хирургии. Наибольшую опасность представляют различные интраабдоминальные осложнения.

Несмотря на совершенствование методов антисептики, периоперационной антибиотикопрофилактики, количество послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений остается на высоких цифрах и достигает 4-17 % после операций с выполнением срединной лапаротомии [1, 2, 3].

Послеоперационные осложнения существенно увеличивают пребывание больных в стационаре [4]. Среднее увеличение продолжительности пребывания в стационаре на 10 дней приводит к экономическому ущербу и повышению затрат на лечение послеоперационного осложнения в странах Европы в среднем на 2 тысячи евро на 1 больного [5, 6].

Риск развития послеоперационных осложнений зависит от различных факторов, связанных с состоя-

нием больного, микробной обсемененностью операционного поля, операционной техники, характером оперативного вмешательства и т.д. В зависимости от риска развития послеоперационных осложнений R. Foord и P. Cruise предложили выделять 4 класса оперативных вмешательств (табл. 1) [7].

Целью данной работы явилось снижение гнойно-септических осложнений при выполнении условно-чистых операций на желудке и ободочной кишке.

Антибиотикопрофилактика позволяет существенно уменьшить количество послеоперационных осложнений в группах больных, перенесших «условно-чистые» и «контаминированные» операции, а также в группе больных, перенесших «чистые» операции, при наличии факторов риска неблагоприятного течения послеоперационного периода. Однако количество их, тем не менее, остается высоким, особенно в группе больных, перенесших контаминированные операции. Не всегда удается достичь оптимальной концентрации антибиотика в тканях со сниженной перфузией.

Таблица 1. Частота инфекционных осложнений при различных типах оперативных вмешательств

Операции	Риск послеоперационных осложнений (%)	Целесообразность профилактики
«Чистые»	Менее 2–5	+/-
«Условно-чистые»	7–10	+
Загрязненные	12–20	+
Грязные	30–40	Антибактериальная терапия

Вследствие ранней выписки больных из стационара частота инфекции в области хирургического вмешательства увеличивается на этапе после госпитализации с 2,7–12 % до 17–84 % [6]. Согласно критериям, разработанным Центром контроля заболеваний США, к инфекциям области хирургического вмешательства (ИОХВ) относятся госпитальные инфекции, возникающие в стационаре в течение 30 дней после любого класса хирургического вмешательства, а также в течение одного года, если был использован имплант. Поскольку при большинстве хирургических вмешательств накладываются швы на внутренние органы и ткани передней брюшной стенки, почти все операции могут быть отнесены к вмешательствам с оставлением инородных тел – имплантов, являющихся источником инфицирования.

Значение шовного материала в развитии раневых осложнений

Успех оперативных вмешательств на желудке и ободочной кишке во многом зависит от совершенства методов формирования анастомозов. Важными факторами, способствующими развитию несостоятельности кишечного шва, являются нарушения гемодинамики, микроциркуляторного русла в области анастомоза, техника формирования анастомозов, интенсивность воспалительной реакции в области швов, высокое давление в кишечной трубке и т.д. Одним из значимых факторов в развитии послеоперационных осложнений является качество шовного материала.

При наличии нити для развития инфекции необходимо в 10 000 раз меньшее количество патогенов, чем в отсутствии инородного тела [8]. Известно, что синтетические нити контаминируются существенно меньше, чем натуральные (кетгут, шелк). Однако даже наиболее инертный шовный материал в контаминированной ране усиливает риск инфекции.

Следующим шагом в снижении числа послеоперационных осложнений явилось создание нитей с

антибактериальным покрытием. Однако эта проблема неразрывно связана с нарастающей антибиотикорезистентностью во всем мире.

Поэтому более перспективным направлением явилось создание нитей с антисептическим покрытием – Vicryl Plus с покрытием триклозаном для ушивания передней брюшной стенки и наложения желудочных и кишечных анастомозов.

Триклозан – является антисептиком, к которому вероятность возникновения устойчивости микрофлоры очень низка. Использование триклозана на протяжении трех десятилетий оказалось безопасным и не привело к селекции триклозан-резистентных штаммов [9].

Препарат может предотвратить развитие инфекции в ране в течение первых 10 дней после операции, на протяжении которых развивается 90 % всех раневых инфекций. Антисептик в нити используется местно, что решает проблему распределения лекарственного средства. Снижается также риск развития инфекции после выписки больного из стационара.

Спектр противомикробной активности триклозана охватывает большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе, проблемных. Среди них: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* MSSA и MRSA, *Streptococcus hominis*, *hemolyticus* и *auricularis*, *Corynebacterium*, Vancomycin-resistant *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris* [10].

При помещении обычной нити и нити, импрегнированной триклозаном, на чашку Петри в культуру со *Staphylococcus aureus* отчетливо видна зона ингибиции роста микробов вокруг нити с триклозаном [11].

По данным нашей бактериологической лаборатории, вокруг нити, импрегнированной триклозаном, отчетливо видна зона ингибиции роста *Staphylococcus aureus* и практически отсутствует зона ингибиции *Pseudomonas aeruginosae* (рис. 1 и 2).

По данным литературы, любая операционная рана по сути своей не может быть асептической. Микробио-



Рис. 1. Нить Vicryl Plus в культуре *Staphylococcus aureus*.



Рис. 2. Нить Vicryl Plus в культуре *Pseudomonas aeruginosae*.

Таблица 2. Распределение больных по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям

Возраст, лет	Основная группа		Группа сравнения		Всего
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
До 45	8	6	7	5	26
45 – 59	14	11	11	10	46
60–74	18	14	17	10	59
75 и старше	7	8	7	7	29
Итого абс. (%)	47 (28 %)	39 (24 %)	42 (26 %)	32 (20 %)	160 (100 %)

логические исследования показывают, что в 70–90 % случаев перед зашиванием раны контаминированы, преимущественно, стафилококком [12, 13, 14].

Однако на сегодняшний день роль экзогенного фактора инфицирования в развитии послеоперационных раневых осложнений отходит на второй план. Большее значение приобретает эндогенное инфицирование представителями микрофлоры кишечника.

В. К. Гостищев и В. В. Омеляновский считают, что внутривенное введение антибиотиков накануне, во время и после операции позволяет поддерживать антибактериальную активность крови за счет циркуляции антибиотиков. Однако в послеоперационном периоде в зоне оперативного вмешательства достигнуть должной концентрации антибактериальных препаратов не удается из-за нарушения кровообращения, расстройства микроциркуляции, отека тканей и асептического воспаления. По мнению этих авторов, достигнуть должной концентрации антибактериальных препаратов в зоне операции возможно лишь при использовании депо-антибактериальных средств за счет иммобилизации антибиотиков и введения их в структуру шовных, пластических и дренирующих материалов [15].

Имеются доказательные клинические исследования по эффективности шовного материала с антисептическим покрытием в предупреждении раневых осложнений в кардиохирургии, нейрохирургии, абдоминальной хирургии [8, 11, 2].

Все проведенные исследования посвящены профилактике послеоперационных раневых осложнений при ушивании передней брюшной стенки или грудной стенки шовным материалом с антисептическим покрытием. Однако наибольшую опасность представляют собой интраабдоминальные осложнения, представляющие угрозу для жизни. Хотя частота несостоятельности кишечных анастомозов невысока и составляет в среднем 2,4–2,7 % [16], летальность при этом осложнении достигает 10–15 %, по данным различных авторов [17, 18, 19].

Частота возникновения несостоятельности анастомозов неразрывно связана с характеристиками шовного материала.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное, рандомизированное, мультицентровое исследование на клинических базах кафедры общей хирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета и кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Под нашим наблюдением в хирургических отделениях Городской клинической больницы № 50 находилось 160 больных старше 18 лет, перенесших условно-чистые операции на желудке и ободочной кишке.

Контрольную группу составили 74 больных, оперированных на желудке, поджелудочной железе и

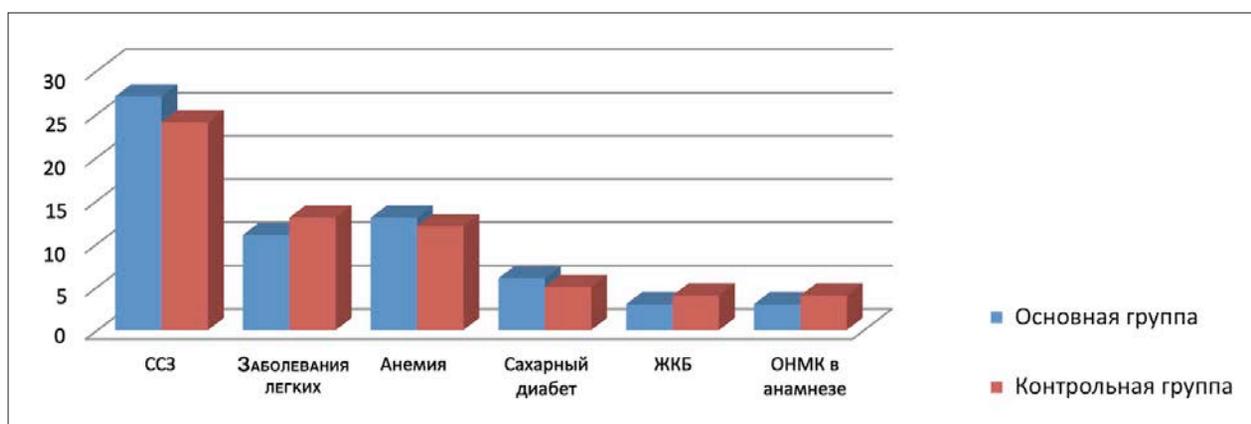


Рис. 3. Сопутствующие заболевания у больных исследуемых групп

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 3. Характер оперативных вмешательств в исследуемых группах

Виды операций	Число больных	
	Основная группа (n = 86)	Группа сравнения (n = 74)
Субтотальная резекция желудка	28	25
Резекции 2/3 желудка	11	12
Гемиколэктомия	10	8
Восстановление проходимости толстой кишки после колостомии	8	7
Гастрэктомия	6	4
Резекция тонкой кишки	12	10
Холецистоеюностомия	4	4
Удаление лейомиомы желудка	3	2
Панкреатодуоденальная резекция	4	2
ИТОГО	86	74

ободочной кишке с использованием шовного материала без антисептического покрытия. Дигестивные анастомозы у этих больных были сформированы нитью без антисептического покрытия (полисорб, ПГА, Vicryl). Апоневроз ушивали нерассасывающимся синтетическим материалом (капрон, лавсан).

Основную группу составили 86 больных, у которых дигестивные анастомозы были сформированы нитью с антисептическим покрытием Vicryl Plus, брюшина и кожа также ушиты нитью Vicryl Plus. Апоневроз ушивали нерассасывающимся синтетическим материалом без антисептического покрытия (капрон, лавсан).

Критериями исключения явились: контаминированные и «грязные» операции; сопутствующие вос-

палительные заболевания, требующие системной антибиотикотерапии; операции, выполненные по экстренным показаниям; иммунодефицитные состояния; ожидаемая выживаемость больных не более 2 месяцев; непереносимость триклозана в анамнезе.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и характеру оперативных вмешательств. В обеих группах преобладали больные, перенесшие радикальные операции на желудке и ободочной кишке по поводу рака (табл. 2).

Клинически значимые сопутствующие заболевания выявлены у 108 из 160 больных. Преобладали хронические сердечно-сосудистые заболевания в стадии субкомпенсации (рис. 3).

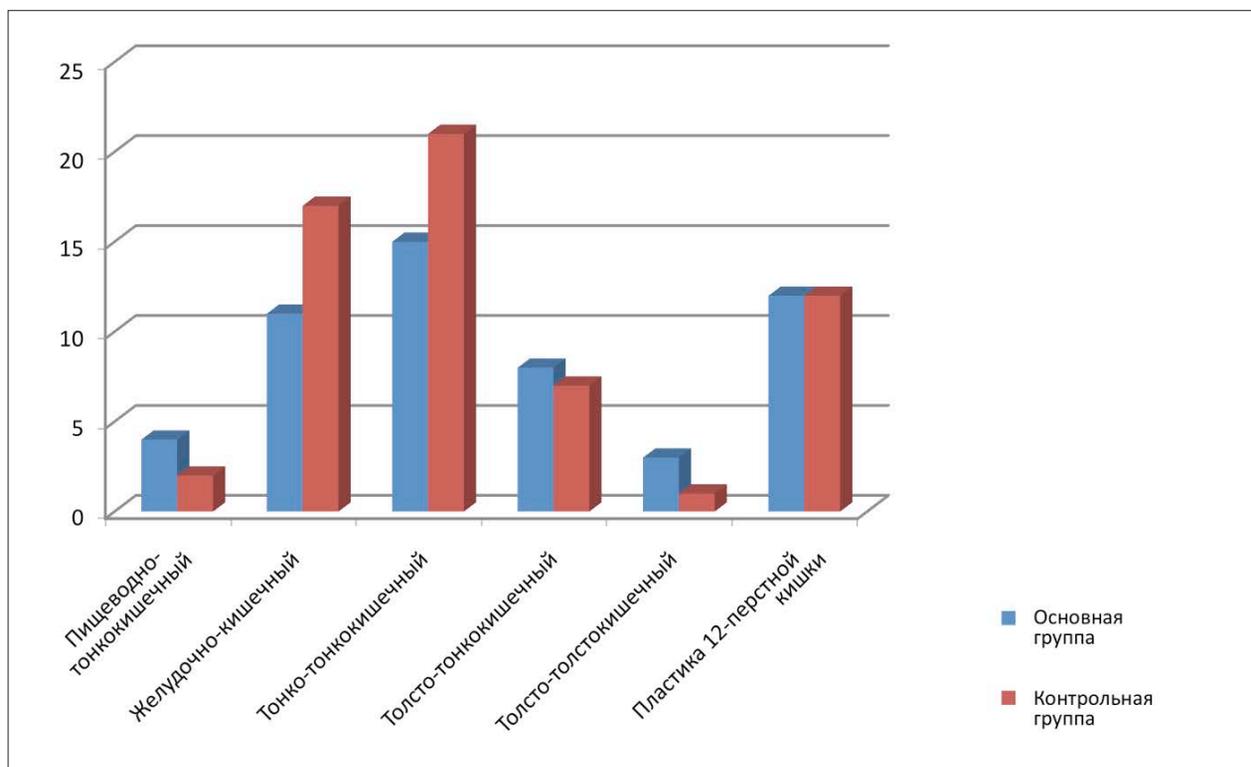
**Рис. 4.** Виды анастомозов у больных исследуемых групп.

Таблица 4. Некоторые показатели клинической эффективности в исследуемых группах

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Послеоперационные осложнения, %	14 ± 0,8	24 ± 0,9*
Раневая инфекция (кол-во больных)	9	14
Интраабдоминальные осложнения (кол-во больных)	6	16
Анастомозит (кол-во больных)	5	9
Несостоятельность анастомозов (кол-во больных)	4	7

* $p < 0,05$ **Таблица 5.** Длительность пребывания больных в стационаре (дни)

Длительность пребывания	При наличии осложнений	При отсутствии осложнений
Общая	18,60 ± 6,67	13,97 ± 4,17
В отделении реанимации в основной группе	3,25 ± 0,71	2,19 ± 0,78*
В отделении реанимации в контрольной группе	4,47 ± 0,67	2,22 ± 0,78*

* $p < 0,05$

Характер оперативных вмешательств представлен в табл. 3.

Виды анастомозов, сформированных у пациентов исследуемых групп, представлены на рис. 4.

Оценку клинической эффективности шовного материала с антисептическим покрытием проводили на этапе выписки больного из стационара и через 1 месяц с момента операции.

Клиническая эффективность оценивалась по количеству послеоперационных осложнений в течение 1 месяца после операции и длительности пребывания больного в стационаре и в отделении реанимации и интенсивной терапии.

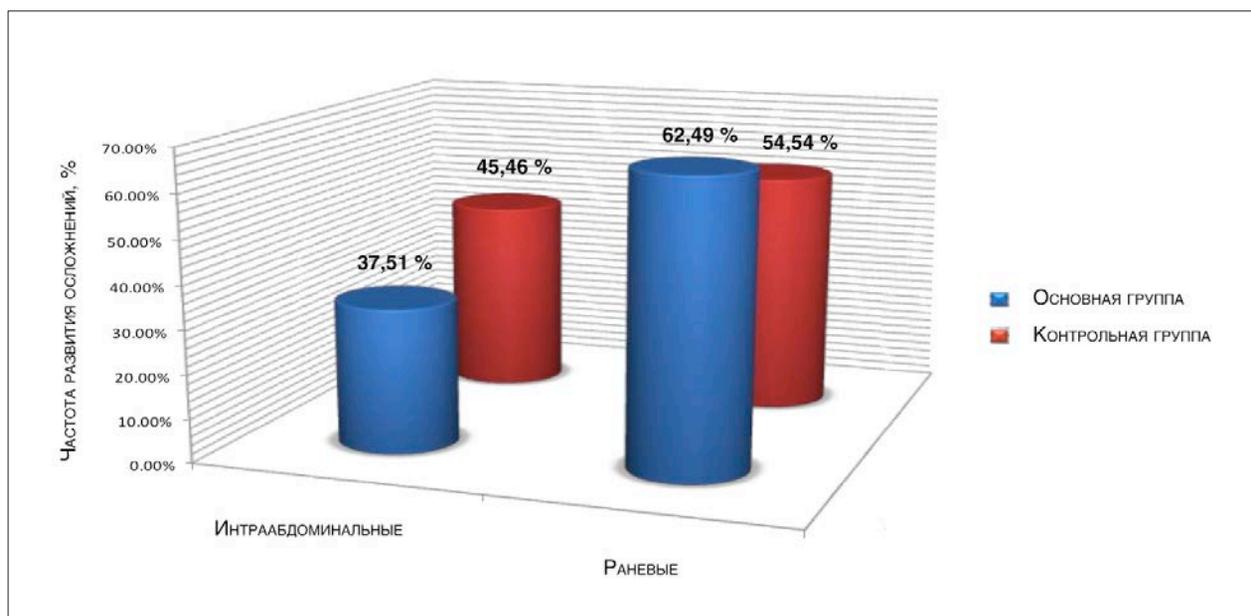
При расчете частоты возникновения осложнений использовались такие показатели, как средняя величина, позволяющая определить частоту воз-

никновения осложнений, а также среднее квадратическое отклонение оценки достоверности полученных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ клинической эффективности по количеству послеоперационных гнойно-септических осложнений, по летальности и длительности пребывания больных в стационаре и в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Выявлены статистически достоверные различия в количестве послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений. Послеоперационные осложнения возникли у 14 % больных в основной и у 24 % больных в контрольной группе. Наиболее значимые различия представлены в табл. 4.

**Рис. 5.** Частота послеоперационных осложнений в исследуемых группах.

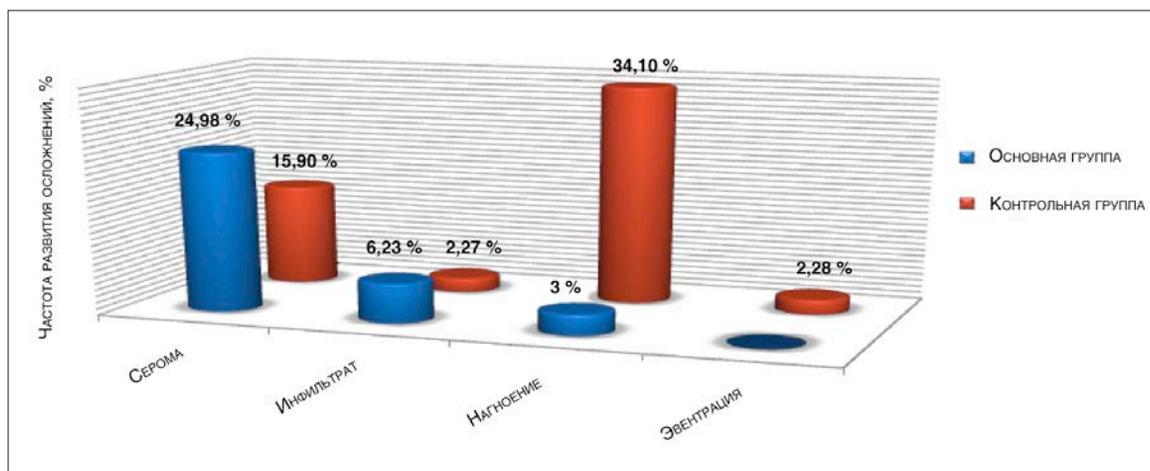


Рис. 6. Структура раневых осложнений в исследуемых группах.

У ряда больных отмечено сочетание осложнений – несостоятельность дигестивного анастомоза и нагноение раны, ранняя спаечная кишечная непроходимость и нагноение раны и др.

При анализе структурных осложнений в группах выявлено, что в основной группе больных больший удельный вес занимают раневые осложнения (62,49 % раневых и 37,51 % – интраабдоминальных).

В контрольной группе отмечен больший удельный вес интраабдоминальных осложнений (45,46 % – интраабдоминальные, 54,54 % – раневые осложнения) (рис. 5). В структуре раневых осложнений в контрольной группе преобладали больные с нагноением раны, в то время как в основной группе – больший удельный вес больных с серомой и инфильтратом в области хирургического вмешательства (рис. 6).

Длительность пребывания больных в стационаре статистически достоверно не отличалась в группах, что, очевидно, связано с действующими в настоящее время медико-экономическими стандартами. Данный параметр является не репрезентативным.

Однако при анализе длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии отмечены существенные отличия в группах (табл. 5).

Длительность пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии оказалась выше в контрольной группе.

ВЫВОДЫ

Новые технологии с использованием рассасывающегося шовного материала с антисептическим покрытием для формирования кишечных анастомозов и ушивания передней брюшной стенки позволяют уменьшить количество различных послеоперационных осложнений и уменьшить экономические затраты на лечение больных в отделении реанимации и интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В. К. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в хирургии. Методические рекомендации. М., 1998.
2. Justinger Ch., Moussavian M. R., Schlueter Ch., et al. Antibiotic coating of abdominal closure sutures and wound infection. *Surgery*. 2009; March; 145(3): 330-334.
3. Israelsson L. A., Jonsson T., Knutson A. Suture technique and wound healing in midline laparotomy incisions. *Eur J Surg*. 1996; 162: 605-609.
4. Беденков А. В. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Смоленск. МАКМАХ. 2007.
5. Plowman R., Graves N., Griffin M. A. S., et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialities of district general hospital in England and national burden imposed. *J Hosp Infect*. 2001; 47: 198-209.
6. Leaper D. J., van Goor H., et al. Surgical site infection – a European perspectives of incidence and economic burden. *Int Wound J*. 2004; 1: 247-273.
7. Cruise P. J., Ford H. R. The epidemiology of wound infection: A 10 year prospective study of 62939 wounds. *Surg Clin North Am*. 1980; 60: 27-40.
8. Fleck T., Moidl R., et al. Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections: economic considerations. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007; vol 84: 232-237.
9. Barbolt T. A. Chemistry and safety of Triclosan, and its use as an antimicrobial coating on coated Vicryl Plus antibacterial suture. *Surgical Infections*. 2002; 3; Supplement 1: 45-53.
10. Gomez-Alonso A., Garcia-Criado F. J., et al. Study of the efficacy of coated VICRYL Plus antibacterial suture (coated Polyglactin 910 sutures with Triclosan) in two animal models of general surgery. *J Infect*. 2007; Jan; 54(1): 82-88.
11. Curtis J. R., Jody Leonardo, Veetai Li. Antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt surgery: a prospective, double-blinded, randomized controlled trial. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2008; 2; № 2: 111-117.
12. Воленко А. В., Меньшиков Д. Д. и др. Профилактика раневой инфекции иммобилизованными антибактериальными препаратами. *Хирургия*. 2004; № 10: 54-56.
13. Никитенко В. И., Никитенко В. И., Захаров В. В. и др. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. *Хирургия*. 2001; № 2: 63-66.
14. Цыбуляк Г. Н. Анаэробная инфекция II. *Вестник хирургии*. 1995; т. 154; № 1: 105-110.
15. Гостищев В. К., Омеляновский В. В. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии. *Хирургия*. 1997; № 8: 11-15.
16. Hyman N. H. Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses. *Surgeon*. 2009; Feb: 31-35.

17. Branagan G., Finnis D. Prognosis after anastomotic leak in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48: 1021-1026.
18. Biondo S., Pares D., Kreisler E., et al Anastomotic dehiscence after resection and primary anastomosis in left-sided colonic emergencies. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48: 2272-2280.
19. Alves A., Panis Y., Trancart D., et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg*. 2002; 26: 499-502.

Сведения об авторах:

Хачатрян Нана Николаевна

профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ, д-р мед. наук

Евсеев Максим Александрович

профессор кафедры общей хирургии Первого МГМЦ им. И. М. Сеченова, д-р мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

председатель Совета национального центра по оценке технологий в здравоохранении, д-р мед. наук, профессор

Чупалов Магомед Омарович

аспирант кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Адрес для переписки:

129515, Москва ул.Цандера, д.12, кв.53

Телефон: +7 (495) 611-2533

E-mail: nanakh@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Expert Evaluation

Modern Methods of Preventing Postoperative Complications of Abdominal Surgery

N. N. Khachatryan¹, E. A. Evseev², V. V. Omelyanovsky³, M. O. Chupalov¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, build. 1, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU), 119991, Moscow, Trubetskaya St. 8, bild. 2, Russia

³ National Center for Health Technology Assessment, 117335, Moscow, post-office box 88, Russia

We analyze the outcomes of treating patients who have undergone "clean-contaminated" abdominal and colon surgery using a new suture material coated with antiseptic for forming gastrointestinal and intestinal anastomoses. There were two groups of patients: an experimental and a control group. In the experimental group the anterior abdominal wall was sutured with an antiseptic material impregnated with triclosan.

We discovered a statistically significant difference in the occurrence of postoperative pyoinflammatory complications: 14 % in the experimental group and 24 % in the control group.

KEYWORDS: postoperative complications, anastomotic inflammation, sutures coated with antiseptic.

Оценка популяционной эффективности медицинских технологий

В. В. Власов¹, О. Ю. Реброва²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва Россия

Рассмотрены показатели, используемые для оценки вклада факторов риска в заболеваемость в популяции по результатам различных по дизайну исследований. Обсуждаются вопросы оценки эффективности таких популяционных технологий как изменение образа жизни (первичная профилактика) и скрининговые технологии (вторичная профилактика).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: добавочный риск, относительный риск, дополнительное число случаев, дополнительный популяционный риск, скрининг, изменение образа жизни, систематические ошибки.

ВВЕДЕНИЕ

Медицинские технологии (МТ) – это методы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации, включая лекарства и изделия медицинского назначения, вакцины, медицинские процедуры (в том числе хирургические), а также любые другие мероприятия по охране и поддержанию здоровья человека. МТ могут применяться как на уровне индивидуума (в клинике, индивидуальная профилактика), так и на уровне популяции (воздействие на группы людей, например, в виде фторирования питьевой воды). Применяемые на уровне популяции МТ являются почти исключительно профилактическими.

МТ, применяемые в клинике, довольно тщательно изучаются, поскольку многие национальные лицензирующие органы систем здравоохранения требуют доказательств их эффективности. Популяционные же технологии, прежде всего направленные на профилактику, изучаются гораздо меньше, хотя их стоимость весьма высока.

Профилактику классифицируют на две категории:

- Первичная – мероприятия, направленные на минимизацию влияния модифицируемых факторов риска (ФР) на заболеваемость.
 - Примеры: прием фолиевой кислоты фертильными женщинами, меры по сокращению доступности табака.
- Вторичная – скрининг с целью выявления у кажущихся здоровыми людей тех или иных заболеваний, контроль над которыми может быть более успешным в случае их обнаружения на ранней (доклинической) стадии.

- Примеры: скрининг на цервикальный рак, рак прямой кишки.

Первичная профилактика может быть организована на разных уровнях:

- на национальном уровне (например, йодирование соли; это не обязательно государственная программа);
- в системе здравоохранения (например, вакцинация);
- на отдельных предприятиях и производствах (например, применение защитных масок);
- применительно к отдельному человеку (например, советы врача).

Несмотря на то, что мероприятия первичной профилактики, организуемые вне системы здравоохранения, не принято называть МТ, в любом случае речь идет о влиянии на показатели здоровья – заболеваемость, фертильность и др. – и, следовательно, в широком смысле их тоже можно относить к МТ. Вторичная профилактика почти всегда организуется в рамках системы здравоохранения. Иногда выделяют другие виды профилактики – третичную, примордиальную и т.д., но эти варианты выделяются на основе интерпретации момента воздействия и не влияют на способы оценки эффективности технологии.

В настоящей статье мы рассмотрим способы оценки эффективности МТ, применяемые на уровне популяций, т.е. оценку популяционной эффективности (в отличие от клинической эффективности). Популяционная эффективность может быть оценена в относительно простых исследованиях типа клинического испытания (КИ). В правильно проведенном КИ, т.е. исследовании, обладающем внутренней валидностью, измеряется эффект применения МТ

у лиц, соответствующих критериям включения и исключения в КИ и условиям оказания медицинской помощи. Экстраполяция данных КИ на людей, отличающихся от включенных в испытание, составляет трудноразрешимую пока проблему. Поэтому в оценках популяционной эффективности МТ сохраняется неопределенность, зависящая от того, насколько правильно оценка, полученная в валидном исследовании, использована применительно к более широкому массам людей.

ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИОННОЙ РОЛИ ФАКТОРА РИСКА

Фактором риска (ФР) заболевания называют признак, связанный с вероятностью развития заболевания в будущем. Среди ФР выделяют немодифицируемые и модифицируемые. С последними связана надежда на то, что устранение такого ФР должно приводить к снижению вероятности заболевания. Иногда специально подчеркивается, что истинный ФР должен соответствовать критерию снижения риска после его устранения. К сожалению, большинство из найденных ФР, например, сотни ФР ишемической болезни сердца, никогда не проверялись на предмет результативности их модификации.

Первичная профилактика заболеваний – достаточно распространенная практика, включающая самые разные воздействия как социального, так и медицинского характера. Среди них можно назвать следующие:

- пропаганда здорового образа жизни,
- вакцинация,
- хлорирование воды,
- применение автомобильных ремней безопасности,
- средства защиты на предприятиях (резиновые перчатки, маски и др.),
- медикаментозные воздействия (аспирин для профилактики острых сосудистых заболеваний, фолиевая кислота для профилактики дефектов развития эмбриона и др.).

Первичной профилактике традиционно уделяется больше внимания, чем вторичной, поскольку привлекательная идея первичной профилактики дает надежду на искоренение заболеваний, что выражается в утверждении «предотвратить легче, чем лечить» (англ. эквивалент «ounce of prevention worth more than a round of treatment»). В такой общей форме правильность этого положения никогда не была доказана. Более того, можно утверждать, что в такой общей форме это утверждение неверно. Тем не менее в некоторых странах, в том числе в России, предпочтение мерам профилактики перед мерами лечения даже внесено в законы о здравоохранении.

Влияние медикаментозных первичных профилактических воздействий неплохо изучено, в отношении некоторых лекарств существует даже вполне

достаточный корпус исследований. В то же время многие рекомендации по коррекции образа жизни не имеют надежных научных обоснований. Главным образом это связано с тем, что степень влияния самого ФР на заболеваемость плохо, ненадежно оценена. В такой ситуации вряд ли может быть известно о популяционной эффективности мер, направленных на его коррекцию. Например, в течение десятилетий предпринимаются попытки оценить вред, наносимый повышенным потреблением пищевой соли, и определить, насколько может быть полезным сокращение потребления соли, но уверенных оценок так пока и не получено. Вместе с тем, повсюду в мире предпринимаются попытки потребление соли сокращать.

В соответствии с концепцией управления риском последовательность действия должна быть следующей:

1) оценка риска – сравнение вредного влияния фактора окружающей среды (ФР) на общественное здоровье с вредом от других воздействий или социальных факторов, а также с пользой, которая связана с этим фактором и сравниваемыми факторами;

2) контроль над экспозицией – мероприятия, направленные на снижение экспозиции фактору риска ниже допустимого максимального предела (т.е. собственное проведение первичной профилактики);

3) мониторинг риска – измерение нового уровня риска (частоты неблагоприятных исходов, которые вследствие контроля над ФР должны стать реже, и новых неблагоприятных эффектов, вызванных применением МТ) после принятых мер по контролю над экспозицией.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРА РИСКА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ФР как признак (экспозиция), приводящий к негативным явлениям, в исследованиях оценивается по его связи с нежелательным исходом (болезнью или иным). Например, в когортных исследованиях, у людей, подвергающихся экспозиции, чаще возникает нежелательный исход, чем в интактной части когорты. В исследованиях В исследовании сравнения с контролем (ИСК) выявляют, что у людей с нежелательным исходом чаще отмечается наличие ФР в прошлом.

По результатам когортного исследования оценка влияния экспозиции на заболеваемость (либо другой исход) получается непосредственно из данных исследования. Обычно вычисляются приведенные ниже показатели (рис. 1), терминология применительно к этим показателям может сильно различаться.

1. Добавочный риск (attributable risk) – разность абсолютных рисков (долей заболевших, т.е. вероятностей заболеть) среди лиц, подвергшихся воздействию ФР (имевших признак, далее для краткости мы рассматриваем ФР как внешнее воздействие, но описываемое

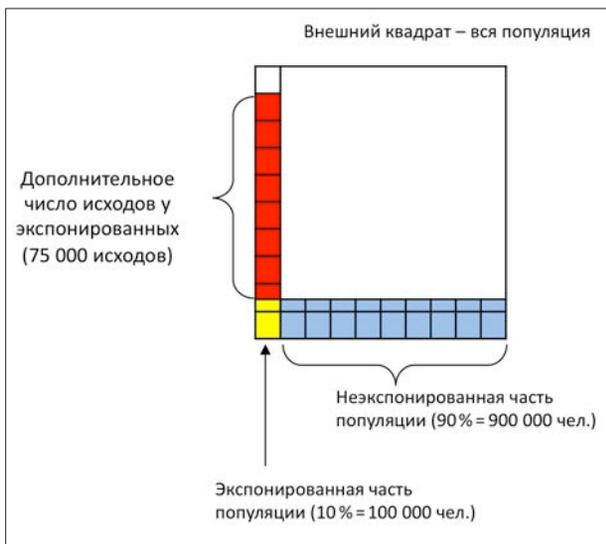


Рис. 1. Соотношение добавочного риска, относительного риска, дополнительного числа случаев и дополнительного популяционного риска.

Примечание. Вероятность неблагоприятного исхода у лиц, принадлежащих к экспонированной части популяции (таких 10 % от всей численности популяции), составляет 90 %, а у неэкспонированных – 15 %. Добавочный риск = $90 - 15 = 75$ %. $OR = 90 / 15 = 6$. На миллион населения экспонировано 100 000 чел., у них возникает всего 90 000 случаев неблагоприятного исхода ($100\,000 \times 0,9$), из них $100\,000 \times 0,75 = 75\,000$ – дополнительное число исходов (на рисунке – красные клеточки). У неэкспонированных 900 000 чел. возникает 135 000 исходов ($900\,000 \times 0,15$) (на рисунке – синие клеточки). Всего на 1 000 000 населения возникает 225 000 исходов (красные + желтые + синие клеточки). Дополнительный популяционный риск (ДПР) = $75\,000 / 225\,000 = 33$ %.

справедливо и для ФР другого типа – особенностей метаболизма человека, особенностей его поведения и т.д.), и лиц, не подвергшихся этому воздействию. Отражает дополнительную вероятность заболевания, и поэтому используется в клинических ситуациях как индивидуальная оценка степени повышения риска. При этом ФР нередко рассматривается как этиологический (причинный) фактор, что является большим упрощением.

Синонимы:

- разница рисков (risk difference);
- избыточный риск (excess risk);
- избыточная частота в популяции (population excess rate).

2. Относительный риск (ОР, relative risk, RR) – отношение абсолютных рисков (долей заболевших, т.е. вероятностей заболеть) среди лиц, подвергшихся воздействию ФР, и лиц, не подвергшихся этому воздействию. Является косвенной мерой влияния ФР на заболевание. Если «добавочный риск» прямо указывает на степень повышения вероятности нежелательного исхода, то ОР указывает только на кратность повыше-

ния. Это означает, что в группе высокого риска лица с ФР могут иметь, например, повышение риска с 15 % до 30 %, а в группе низкого риска – с 3 % до 6 %: в обоих случаях $OR = 2$. Нередко в исследованиях как профилактических, так и лечебных вмешательств указывается привлекательный ОР, но скрывается малый добавочный риск. Такое поведение исследователей надо расценивать как дезинформацию.

3. Дополнительное число случаев нежелательных исходов (attributable number, AN) – число случаев, возникновение которых зависит от экспозиции. Может быть оценено с помощью формулы:

$$AN = Ne \times \text{добавочный риск},$$

где Ne – численность подвергающейся воздействию (экспонированной) части популяции.

4. Дополнительный популяционный риск (ДПР; population attributable risk, PAR) – дополнительная заболеваемость, обусловленная присутствием данного ФР, в долях от популяционной заболеваемости [1].

Синонимы на английском языке:

- population attributable fraction (PAF);
- population attributable risk proportion;
- population attributable risk percent.

В совокупности эти показатели, прежде всего ДПР, позволяют сравнивать относительное значение различных ФР. Опасный, т.е. связанный с высоким риском заболевания, но редкий ФР может быть малосущественным для популяционного здоровья, а относительно слабый, но широко распространенный ФР – весьма важным, поскольку связан с возникновением большого числа новых случаев заболевания. Так, курение – очень распространенный ФР, меры против которого малоэффективны, но ввиду именно высокой распространенности этого ФР даже небольшое сокращение доли курящих в популяции может приводить к большому популяционному эффекту [2].

Велик соблазн сделать вывод, что если ДПР составляет 33 %, то при устранении ФР можно предотвратить 33 % заболеваний. Это весьма легкомысленное предположение: величину положительного эффекта от устранения ФР можно оценить только в профилактическом эксперименте. Обычно в таком эксперименте размер эффекта много ниже, чем предсказывает ДПР (если эффект вообще наблюдается!).

Данные, аналогичные данным когортного исследования, можно получить при анализе результатов клинических испытаний (КИ). Такой анализ все чаще выполняется по окончании КИ. Поскольку в испытание вовлекаются строго определенные группы людей, анализ таких материалов представляет существенную ценность. Как правило, связь фактора риска и заболевания, выявляемая при анализе данных КИ, оказывается более слабой, чем в когортных исследованиях [3].

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРА РИСКА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

Если данные о связи ФР и заболевания получены в ИСК, то описанная выше оценка влияния ФР на заболеваемость в популяции и его роли в заболеваемости неприменима. Прежде всего, данные ИСК не позволяют рассчитать вероятность развития заболевания при наличии или отсутствии ФР, равно как и относительный риск (ОР, relative risk, RR). Единственным корректным показателем связи ФР и исхода является отношение шансов (ОШ). Тем не менее в тех случаях, когда изучаются редкие экспозиции и редкие исходы, ОШ приближается к ОР. Критерия «редкости» не существует, но ориентироваться можно на частоты ниже 1 %. Соответственно, возникает возможность приблизительно оценить ДПП как

$$Pe(RR - 1) / (1 + Pe(RR - 1)) \times 100 \%,$$

где Pe – доля экспонированных субъектов среди контролей (незаболевших).

Обратим внимание на то, что доля экспонированных среди заболевших в формуле не присутствует в явном виде, а представлена через RR.

Подавляющее большинство сообщений о выявлении новых ФР заболеваний – это сообщения о результатах ИСК. Эти исследования наиболее подвержены систематическим смещениям (ошибкам). Делать на их основании вывод о причине болезни или оценивать возможности ее профилактики – совершенно бессмысленное упражнение.

ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИОННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Традиционное определение ФР включает в себя указание не только на связь признака (фактора) с развитием заболевания в будущем, но и на снижение частоты такого исхода при устранении ФР. Иными словами, после того как установлен вклад ФР в заболеваемость и предложены меры по его устранению или ослаблению, должны быть проведены исследования эффективности данной технологии профилактики. В идеале такие исследования должны быть проведены как рандомизированные слепые КИ, в которых основная группа получает профилактическое вмешательство, а контрольная – плацебо-вмешательство или не получает вмешательства (ожидает его). В таком исследовании должно быть показано, что в группе вмешательства по сравнению с контрольной произошло статистически значимое снижение заболеваемости. Это полный эквивалент так называемых испытаний на преимущество (superiority trial).

Если КИ лекарственной профилактики проводятся применительно почти ко всем вмешательствам, обещающим положительный эффект, то исследований немедикаментозных профилактических вмешательств немного. В качестве примера можно привести профилактическое изменение пищевого рациона – снижение потребления

соли. Несмотря на то, что пищевая соль в истории человечества всегда была ценным продуктом, издавна высказывалась и до сих пор распространена идея о ее вреде. Большая часть исследований, поддерживающих эту идею, выполнена как ИСК или экологические исследования, реже – как когортные исследования. Измерение потребления соли затруднено, поэтому в большинстве исследований используются суррогатные оценки, вроде национального суммарного потребления соли на душу населения. Тем не менее применительно к снижению потребления соли с целью профилактики хронических заболеваний выполнены ряд КИ. Они обобщены в когортном систематическом обзоре «Снижение пищевого потребления соли для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний» [4]. При анализе 7 исследований, выполненных с участием 6489 лиц (с повышенным и нормальным артериальным давлением) и сроками наблюдения от 7 до 36 месяцев (а в одном случае срок наблюдения после окончания КИ составил 12,7 лет), выяснено, что ни заболеваемость, ни смертность в группе сниженного/запрещенного потребления соли не отличалась от группы обычного потребления соли (рис. 2). При этом ограничение потребления соли приводило в испытании к увеличению смертности у лиц с сердечной недостаточностью (ОР = 2,59 [1,04; 6,44]). К сожалению, данные КИ, указывающие на отсутствие статистически значимого эффекта от снижения потребления соли, и малый размер эффекта даже в КИ с самыми благоприятными для идеи результатами не убеждают сторонников обессоливания пищи. Они, базируясь на вере и отталкиваясь от несистематическим образом обобщенных данных недоказательных исследований, продолжают продвигать в национальные профилактические программы ограничение потребления соли – технологию профилактики, эффективность которой не доказана.

Помимо того, что действенность программы ограничения потребления соли не доказана, такая программа трудно реализуема. Люди малоспособны на длительное употребление не нравящейся им еды. Такая технология обречена на плохую, неполноценную реализацию. Поэтому даже если бы эта программа была действенной, ее популяционная эффективность оставалась бы сомнительной. Внедрение таких вмешательств не только не приводит к ожидаемой пользе, но еще и исчерпывает резервы комплаенса даже у людей, готовых к затратам сил и времени на профилактику болезней.

Второй пример – ситуация с первичной профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний посредством комплексных вмешательств. Дело в том, что когортные исследования, так же как и международные сравнительные исследования второй половины XX века, выявили целый ряд ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Каждый из ФР давал низкий относительный риск и низкий дополнительный популяционный риск. Лишь выделение очень небольшой группы людей с крайне высокими

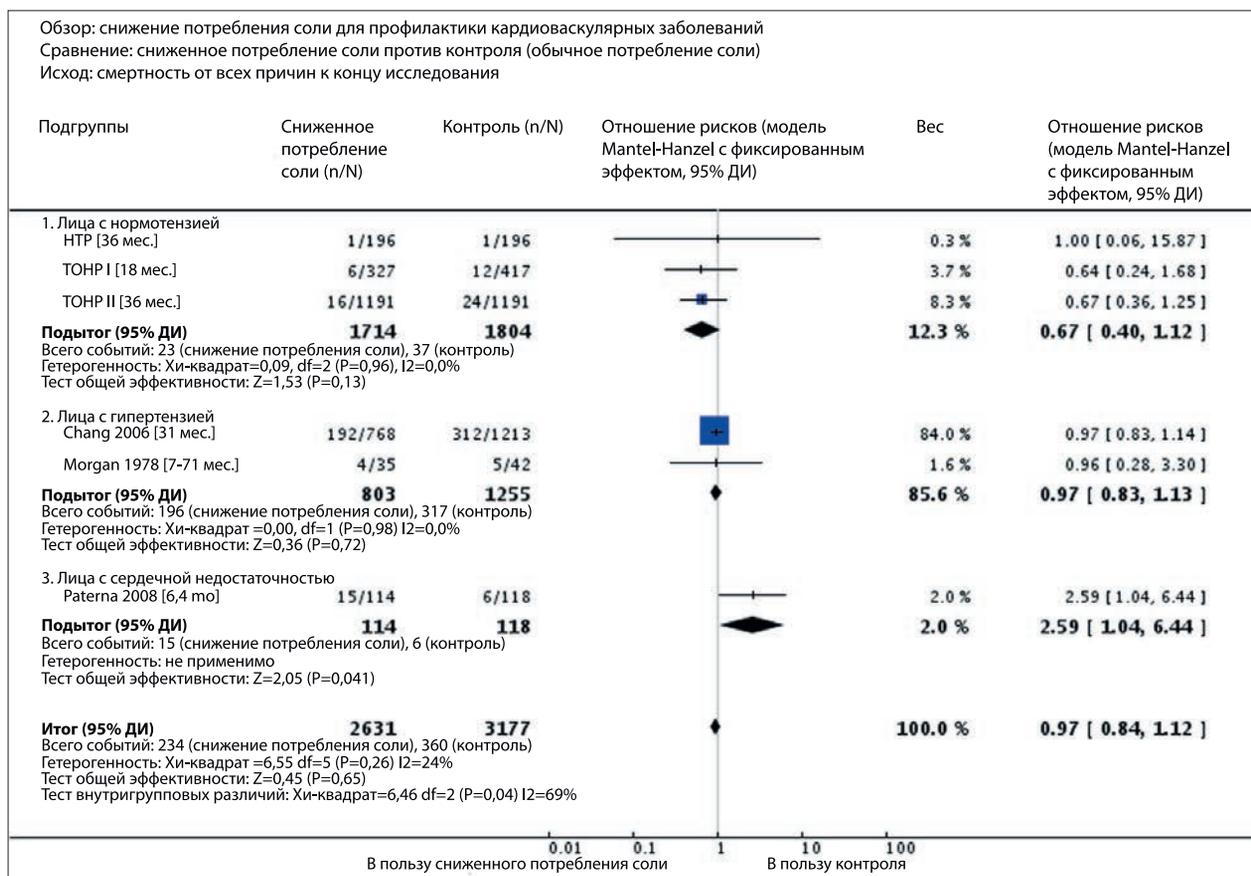


Рис. 2. Отсутствие различий смертности от всех причин при сниженном и обычном потреблении соли (результаты метаанализа; Taylor R.S. et al, [4])

значениями ФР (очень высоким артериальным давлением, очень высокой концентрацией холестерина в плазме) позволяет выделить людей с высоким относительным риском. Однако таким уровнем ФР объясняется очень небольшое относительное число неблагоприятных исходов. Аналогичным образом, выделение людей, подверженных нескольким ФР одновременно, приводит к выделению людей с сильно повышенным риском. Но и в этом случае возникающие у них заболевания составляют лишь небольшую долю от общего числа неблагоприятных исходов (низкий ДПР). Все же модификация одновременно множества ФР казалась очень перспективной, и был проведен ряд КИ для оценки ее возможного эффекта. Эти КИ были обобщены в систематическом обзоре [5]. Обзор ограничивался первичной профилактикой, т.е. теми КИ, в которые включали людей, не имеющих ишемической болезни сердца. В обзоре были рассмотрены результаты 55 таких испытаний продолжительностью от 6 месяцев до 12 лет (медиана продолжительности наблюдения 12 месяцев). Согласно этим результатам, комплексные вмешательства действительно позволили снизить артериальное давление, концентрацию холестерина, частоту и интенсивность курения. Однако, вопреки ожиданиям, комплексные вмешательства почти не влияли на риск развития ишемической болезни сердца и на показатели смертности и заболеваемости.

Возможны различные объяснения неэффективности таких профилактических вмешательств, но факт остается ясным: первичная профилактика, основанная на модификации ФР ишемической болезни сердца, неэффективна. Даже если допустить, что в отдельных случаях эффект существует, он настолько мал, что его не удается обнаружить. При высокой заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца велико желание и пациентов, и медиков, а также правительств сделать что-то для снижения сердечно - сосудистого риска. Поэтому в ряде стран вмешательства такого типа – направленные на модификацию одновременно множества ФР – внедряются в практику. Между тем, это не только приводит к напрасной трате средств здравоохранения, но и дезориентируют людей в их стремлении сохранить здоровье.

ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИОННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГА

Как отмечалось выше, скрининг – это выявление у людей заболеваний и состояний с целью вмешательства, позволяющего предотвратить неблагоприятный исход (возникновение или прогрессирование заболевания, инвалидность, смерть). Таким образом, цель скрининга в более узком смысле – выявление состояний на бессимптомных (малосимптомных) стадиях (т.е. у людей, которые не знают о наличии у них таких

состояний). Обязательное условие эффективности программы скрининга – возможность на этих ранних стадиях более эффективного лечения болезни (или снижения риска), чем на стадиях с клиническими проявлениями, выявляемыми традиционным образом.

Основой скрининга является собственно диагностический метод, который должен быть высокоэффективным, т.е. обладать высокими значениями операционных характеристик (чувствительности и специфичности). Поскольку скрининговый тест применяется заведомо в условиях низкого преваленса, требования к его чувствительности и специфичности заведомо выше, чем в случае клинической диагностики, поскольку иначе прогностическая ценность положительного результата (т.е. вероятность истинно положительного результата среди всех положительных результатов) оказывается крайне низкой. В общем случае скрининговый тест – это не диагностический тест, который применяется в клинической диагностике; к нему предъявляются специальные требования, помимо требования высокой чувствительности и специфичности. Например, при наличии очень дешевого и безопасного теста его можно применять и в случае низкой специфичности, если доступно дообследование людей с положительными результатами.

Вместе с тем, скрининг категорически не сводится к диагностике целевых состояний. Скрининг – это комплексная технология, эффективность и затратная эффективность которой могут быть оценены только в совокупности. Самый эффективный скрининговый тест может оказаться малоэффективным для общества, если не соблюдены другие условия. Перечень таких условий был предложен в 1968 г. Вильсоном и Джаннером [6], а в дальнейшем рекомендован Всемирной организацией здравоохранения.

Несоответствие хотя бы одному из приведенных критериев делает внедрение программы скрининга необоснованным.

Повторим: конечной целью скрининга является не раннее выявление заболеваний, а предотвращение нежелательных исходов – именно это важно для общества. Следовательно, при испытании программы скрининга необходимо показать, что нежелательные для больных и общества исходы будут наблюдаться реже. Например, при скрининге на рак должны улучшаться не только исходы выявленных случаев заболевания, но и достигаться популяционно важный результат – снижение общей смертности.

При испытании программ скрининга (оценке их популяционной эффективности) необходимо проводить масштабные исследования на уровне популяции с обеспечением максимально возможной степени чистоты эксперимента – наличие опытной и контрольной популяций, рандомизации участвующих популяций и т.д. (рис. 3).

Эта схема обычно не может быть реализована применительно к отдельным людям и даже применительно

Критерии Вильсона–Джаннера для оценки программы скрининга

1. Состояние, на которое нацелена программа, должно быть важной проблемой здоровья общества.
2. Развитие болезни (состояния) должно быть хорошо изученным.
3. У этого состояния должна быть выявляемая ранняя стадия.
4. Вмешательство на ранней стадии должно быть более эффективно, чем на поздних стадиях.
5. Должен быть доступен (высокоэффективный – В.В., О.Р.) диагностический тест для выявления ранней стадии болезни.
6. Тест для выявления ранней стадии должен быть приемлемым.
7. Должны быть определены интервалы между повторными обследованиями.
8. Должны быть обеспечены дополнительные диагностические и лечебные вмешательства, потребность в которых возникает в результате скрининга.
9. Физический и психологический вред должны быть меньше, чем польза от программ.
10. Стоимость программы в отношении к ее полезности должна быть не выше, чем у прочих медицинских вмешательств (программ).

но к отдельным медицинским организациям. Если рандомизировать отдельных пациентов, то в рамках одной медицинской организации не удастся реализовать разные способы обследования и ведения пациентов в группах вмешательства и контрольной группе. Медицинские работники станут работать стереотипно, участники опытной и контрольной групп будут обследоваться и лечиться примерно одинаково. В результате возможное различие в исходах между группами останется невыявленным. Поэтому прибегают к рандомизации целых регионов, из которых одни становятся регионами экспериментального вмешательства, а другие – контрольными.

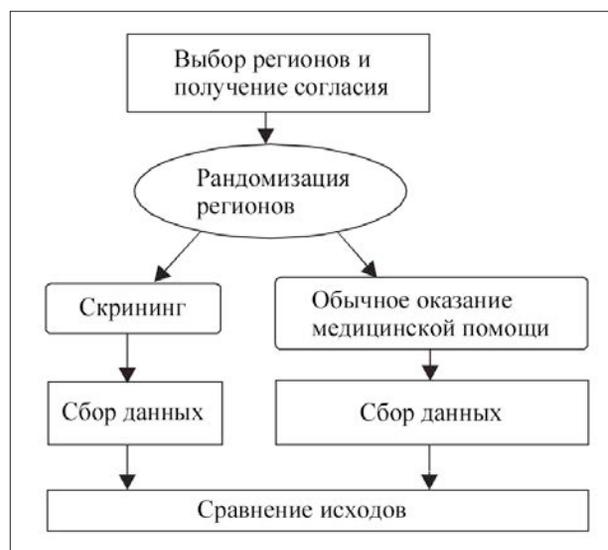


Рис. 3. Схема исследования для оценки эффективности программы скрининга

В испытании должно быть показано, что скрининг действительно приводит к благоприятному изменению важных исходов. Таким образом, основными критериями популяционной эффективности программ скрининга являются снижение специфической смертности и общей смертности. Эти показатели изучаются в сопоставляемых популяциях и сравниваются с использованием тех же количественных мер, что и в случае клинических вмешательств:

- ОР и его 95 % доверительный интервал – отношение абсолютных рисков исхода в сравниваемых популяциях (применяется в проспективных исследованиях)
- ОШ исхода в сравниваемых популяциях и его 95 % доверительный интервал (применяется в ретроспективных исследованиях).

При оценке эффективности программ скрининга нужно помнить о возможных систематических ошибках:

- **Систематическая ошибка, связанная с опережением диагностики** (lead time). Опережением диагностики называют обнаружение заболевания при скрининге, предшествующее диагностике при клиническом проявлении заболевания. Систематическая ошибка может возникать, если раннее вмешательство неэффективно, но увеличение времени жизни с установленным диагнозом воспринимается как увеличение времени дожития. Способ избежать этой ошибки – анализировать возрастные показатели смертности, но не летальности и не времени дожития от момента установления диагноза.
- **Систематическая ошибка, связанная с быстрым прогрессирующим заболеванием** (length time bias). Скрининг, как и любое периодическое обследование, эффективнее выявляет медленно прогрессирующие случаи, более благоприятные с точки зрения прогноза заболеваний. Быстро прогрессирующие случаи клинически проявляются (а значит, становятся объектом клинической диагностики) в промежутках между обследованиями и в силу своего быстрого течения отличаются большей летальностью. Соответственно, летальность среди случаев, выявляемых при скрининге, ниже, чем летальность в обычной клинической практике, однако это не связано с эффективностью скрининга, а лишь с особенностями выявляемых случаев. Данная ошибка устраняется эффективной рандомизацией при сравнении схем «обычная медицинская помощь + скрининг» и «обычная медицинской помощи».
- **Систематическая ошибка в связи с низким комплаенсом** (compliance bias). Люди, добровольно включающиеся в профилактические программы, обычно точнее соблюдают рекомендации врача, проявляя большую готовность к сотрудничеству. Это может обуславливать лучший прогноз в сравнении с прогнозом для тех, кто не стремится участвовать в программе скрининга. Данная ошибка также нивелируется эффективной рандомизацией.

Подробнее о систематических ошибках можно прочитать в [6].

Для скрининга обычно избираются дешевые тесты, но вследствие больших объемов обследования и большого числа ложноположительных результатов, создающих необходимость в дообследовании, а также резкого увеличения числа лечебных или профилактических вмешательств, стоимость программ скрининга очень велика. Она оказывается особенно большой в расчете на один выявленный случай болезни и на один предотвращенный неблагоприятный исход. Например, если тест дешев (стоит 100 руб.), то при выявлении одного “подозрительного” результата на 1000 обследованных только первичное тестирование будет стоить 100 тыс. руб. на один случай. При цене дообследования “подозрительного случая” 10 тыс. руб. и выявлении болезни у 1 из 50 “подозрительных” цена дообследования оказывается равной 500 тыс. руб. на один случай болезни. В итоге затраты составят $50 \times 100\,000 + 500\,000 = 5,5$ млн руб. на один выявленный случай болезни. Даже при использовании таких символически низких расценок расходы выглядят катастрофически высокими. Между тем, они даже не включают стоимости лечения и прямых и косвенных затрат пациентов. Таким образом, без проведения клинико-экономического анализа реализация программ скрининга не может считаться обоснованной.

При оценке программы скрининга важно установить, насколько данная программа служит всему обществу, а не отдельным группам населения, имеющим наилучший доступ к медицинской помощи. Поскольку абсолютное большинство лиц, включившихся в программу скрининга, не больны, но испытывают на себе все побочные эффекты участия в программе, очень трудно сохранить в программе всех, кто в нее включился, на протяжении всего периода исследований. Если обследование сопряжено с неприятными процедурами (как, например, маммография или сигмоскопия), то в течение нескольких лет число участников может существенно сократиться. Если скрининг сопровождается большим числом ложноположительных результатов, то участники подвергаются травматичным обследованиям (например, биопсии) и испытывают стресс при дообследовании. Побочные эффекты могут быть ответственны за то, что не будет обнаружено ожидаемое снижение общей смертности – оно окажется скрыто из-за повышения смертности от побочных эффектов обследования и лечения (болезнь оказывается не хуже вмешательства).

Такие всесторонние исследования эффектов скрининга проводятся редко, поскольку дороги и должны включать очень большое число участников. Даже если такие исследования проведены, ситуация остается непростой из-за проблем, возникающих при экстраполяции данных, полученных в КИ, на популяцию. Примером могут служить результаты маммографи-

Примеры эффективных и неэффективных скринингов для профилактики хронических неинфекционных заболеваний

Наименование профилактического мероприятия	Пояснение	Источник
Выявление низкой физической активности и соответствующая рекомендация по оптимизации физической активности	Ежедневная физическая активность, вовлекающая все группы мышц. Минимальная двигательная активность взрослого – 30 минут ходьбы в среднем темпе в день	Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. WHA57.17. ВОЗ, 2004
Выявление стеноза сонной артерии	Не проводить у лиц без симптомов недостаточности мозгового кровообращения	U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) 2007
Скрининг на рак простаты	Лицам старше 75 лет не рекомендуется. До 75 лет соотношение пользы и вреда неясно	USPSTF 2011
Скрининг на рак яичников	Не рекомендуется, в том числе по генетическим тестам (на мутацию BRCA). Рекомендуется только при наличии этих мутаций в семейном анамнезе.	USPSTF 2005
Фенилкетонурия	Тест следует проводить всем новорожденным	USPSTF 2008
Выявление рака легких	Недостаточно оснований для рекомендации скрининга любым из имеющихся методов (неясен баланс пользы и вреда)	USPSTF 2004
Определение уровня общего холестерина крови	1 раз в 1–2 года; для мужчин – с 35 лет, для женщин – с 45 лет	Курс на оздоровление. Европейская стратегия профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями. ВОЗ, 2006
Скрининг на рак молочной железы у женщин	При отягощенном семейном анамнезе – с 35 лет, иначе с 50 и до 74 лет специальным рентгеновским маммографом 1 раз в 2 года. Женщины должны быть информированы о потенциальных пользе и вреде скрининга. Обучение самообследованию и профилактический врачебный осмотр не рекомендуются	Борьба против рака. EB114/3. ВОЗ, 2004; Профилактика рака и борьба с ним. WHA 58.22. ВОЗ, 2005; USPSTF 2009
Скрининг на рак шейки матки (ПАП–тест)	Всем сексуально активным женщинам, при отрицательных результатах – до 65 лет.	Борьба против рака. EB114/3. ВОЗ, 2004; Профилактика рака и борьба с ним. WHA 58.22. ВОЗ, 2005; USPSTF 2009
Скрининг на рак прямой кишки	Лицам 50–75 лет 1 раз в 3–5 лет сигмоскопия или ежегодное определение скрытой крови в кале.	Борьба против рака. EB114/3. ВОЗ, 2004; Профилактика рака и борьба с ним. WHA 58.22. ВОЗ, 2005; USPSTF 2008
Скрининг на депрессию взрослых и детей	Проводить при наличии доступа к специализированной помощи для уточнения диагноза и психотерапии	USPSTF 2009
Обучение укладыванию спать ребенка в возрасте до 1 года	Детям до 1 года не рекомендуется спать на спине из-за возможной внезапной смерти во сне	Европейская стратегия «Здоровье и развитие детей и подростков». Инструмент действий. – ВОЗ, 2005
Оценка физического развития (антропометрия)	В детском возрасте – для выявления тяжелых нарушений питания	Стратегические направления улучшения здоровья и развития детей и подростков. – ВОЗ. WHO/FCH/CAN/02.21
Выявление сколиоза у детей	Проведение скрининга бессимптомных детей не рекомендуется	USPSTF 2004
Выявление остеопороза	Рекомендуется женщинам старше 65 лет, а при повышенном риске – старше 60 лет	USPSTF 2002
Скрининг на деменцию	Соотношение пользы и вреда от скрининга пожилых людей остается неясным	USPSTF 2003

ческого скрининга на рак молочной железы (РМЖ). Несмотря на то, что сомнения в эффективности такого скрининга и благоприятном соотношении полезных и вредных эффектов существовали всегда, опубликование в 2000 г. систематического обзора выявленных его эффектов [7] привело к многолетним дискуссиям и изменению оценок применительно к перспективе отдельной женщины, участвующей в скрининге, и к перспективе системы здравоохранения.

В Кокрановском обзоре [8] анализировались 8 клинических исследований скрининга на РМЖ, включавших 600 000 женщин. Три исследования с адекватной

рандомизацией не выявили снижения смертности от РМЖ за 13 лет наблюдения (ОР = 0,90 [0,79; 1,02]), а также общей смертности (от всех причин) за 13 лет наблюдения (ОР = 0,99 [0,95; 1,03]). В то же время число люмпэктомий и мастэктомий было выше в группах скрининга (ОР = 1,31 [1,22; 1,42]). Скрининг ведет к 30 %-ной гипердиагностике и, следовательно, к излишним вмешательствам. Это означает, что на 2000 женщин, проходящих скрининг в течение 10 лет, одной женщине будет продлена жизнь, в то время как дополнительно 10 женщин будут подвергнуты лечебному вмешательству, а 200 женщин будут испытывать

психологический стресс в течение многих месяцев вследствие ложноположительных результатов скрининга. Причиной низкой эффективности программы является недостаточная специфичность скринингового метода – маммографии, дающей значительное число ложноположительных результатов.

К настоящему времени Кокрановским сотрудничеством выполнено 36 систематических обзоров скрининговых технологий (с ключевым словом «screening» в заголовке обзора) и еще 22 находятся в процессе подготовки. Некоторые рекомендации канадских медицинских организаций переведены на русский язык (<http://familymedicine.ru/content/category/4/19/32>), и органам управления здравоохранением можно рекомендовать при принятии решений о финансировании скрининговых программ (в рамках национальной программы профилактики) руководствоваться научно-обоснованной информацией. В табл. приведены примеры эффективных и неэффективных скринингов со ссылками на соответствующие действующие международные и национальные документы.

При рассмотрении вопроса о включении программы скрининга в пакет профилактических мер системы здравоохранения должны учитываться не только надежды на раннее выявление заболеваний, но всеобъемлющий баланс пользы и вреда, возможных при реализации скрининга. Анализ затрат должен включать не только затраты на скрининг и дообследование, но и на лечение дополнительно выявленных случаев заболеваний. Например, в России при финансировании дополнительных диспансеризаций не было выделено дополнительного финансирования на дообследование и лечение дополнительно выявленных больных. В условиях ограниченных возможностей системы здравоохранения по оказанию онкологической помощи дополнительно выявленные «случаи» рака (простаты, яичников и т.д.) вступают в конкуренцию за ограниченные ресурсы, чем ухудшается

положение больных с клиническими формами заболевания и резко снижается удовлетворенность населения качеством медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., Медиа Сфера. 1998; 134-139.
2. Smith S. C., Benjamin E. J., Bonow R. O., Braun L. T., Creager M. A., Franklin B.A. *et al.* AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*; 2011 Nov 29; 124(22): 2458-73.
3. Tzoulaki I., Siontis K., Ioannidis J. P., Ioannidis J. P. A. Prognostic effect size of cardiovascular biomarkers in datasets from observational studies versus randomised trials: meta-epidemiology study. *Brit. Med.J.* 2011; 343: d6829.
4. Taylor R. S., Ashton K. E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2011; CD009217.
5. Ebrahim S., Taylor F., Ward K., Beswick A., Burke M., Davey S. G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2011; CD001561.
6. Wilson J. M. G., Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968.
7. Gotzsche P. C., Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet.* 2000; 355: 129-134.
8. Gotzsche P. C., Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2011; CD001877.

Сведения об авторах:

Власов Василий Викторович

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, профессор, д-р мед. наук

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

Москва 117997, ул. Островитянова, д. 1
 Телефон: +7(495)545-0927
 E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Methodology

Criteria for Population Efficacy of Medical Technologies

V.V. Vlassov¹, O.Yu. Rebrova²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU), 119991, Moscow, Trubetskaya St. 8, bild. 2, Russia

² The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, 117997, Moscow, Ostrovityanova St., 1, Russia

The authors describe the indices used to evaluate the impact of risk factors on morbidity based on the data derived from studies of different designs. The problems of the assessment of the effectiveness of population technologies are discussed, including lifestyle changes (primary prevention) and screening (secondary prevention).

KEYWORDS: attributable risk, relative risk, attributable number, population attributable risk, screening, life style, systematic errors.

Методические и практические аспекты оценки прямых медицинских затрат на больных пневмонией в отдельно взятом регионе

Е. А. Оськина¹, А. В. Жестков², И. И. Сиротко³, О. В. Сивакова²

¹ Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении (НЦОТЗ), Москва, Россия

² Самарский государственный медицинский университет (Сам ГМУ) Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Самара, Россия

³ Министерство здравоохранения Самарской области, Самара, Россия

Пневмония занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности взрослого населения от инфекционных болезней в развитых странах и является не только медицинской, но и важнейшей социально-экономической проблемой. Распространенность пневмонии определяет значительные экономические потери, которые несет государство. В РФ экономическое бремя пневмонии и издержки на оказание медицинской помощи недостаточно изучены, что может быть связано как с недостоверностью информации о заболеваемости и смертности, так и с трудностью получения данных о потребляемых ресурсах и их стоимости. В проведенном исследовании рассчитаны прямые медицинские затраты, обусловленные пневмонией, на региональном уровне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пневмония, прямые медицинские затраты, социально-экономическое бремя, анализ «стоимость болезни».

Пневмония занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней у взрослых в развитых странах [1]. По данным ВОЗ, инфекции нижних дыхательных путей занимают 3-е место в структуре смертности во всем мире – 3,46 млн. человек в год, или 6,1 % от всех случаев смерти [2].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, за период с января по ноябрь 2011 г. заболеваемость внебольничной пневмонией в РФ составила 286,0 случаев на 100 тыс. населения [3].

Пневмония является не только медицинской, но и важнейшей социально-экономической проблемой. Распространенность этого заболевания определяет значительные экономические потери, которые несет государство. Например, ежегодные расходы, связанные с лечением внебольничной пневмонии, в США составляют 8,4–10 млрд долл. [4]. Из них 92 % приходится на стационары, где лечение 1 пациента (как правило, с тяжелой сопутствующей патологией) обходится в 2430–8970 долл. Для сравнения: ведение амбулаторного пациента обходится бюджету США всего в 300 долл. [5-9].

В условиях ограниченных финансовых средств государственно регулируемой системы здравоохранения одним из критериев выбора средств диагностики и лечения является, наряду с клинической эффективностью, экономическая целесообразность. Для сочетанной оценки клинической и экономической эффек-

тивности медицинских технологий используется клинико-экономический анализ [9, 10].

В России за последние годы отмечается рост внимания к фармакоэкономическим исследованиям, в том числе к исследованиям фармакоэкономических аспектов антибактериальной терапии пневмоний [11, 12, 13, 14].

Однако до сих пор в РФ экономическое бремя пневмонии и издержки на оказание соответствующей медицинской помощи (МП) недостаточно изучены, что может быть связано как с недостоверностью информации о заболеваемости и смертности, так и с трудностью получения данных о потребляемых ресурсах и их стоимости [15].

Информация о затратах на диагностику и лечение пневмонии среди разных категорий пациентов необходима для рационального планирования ресурсов на оказание МП, объективизации расчета тарифов на услуги в рамках программ медицинского страхования и для анализа возможностей по сокращению затрат.

Целью настоящего исследования являлась оценка прямых медицинских затрат на региональном уровне, обусловленных пневмонией; такая оценка может способствовать совершенствованию медико-социальной помощи пациентам.

В задачи исследования входило:

- Изучить эпидемиологию пневмонии в Самарской области (заболеваемость, распространенность, смертность, больничная летальность).

Таблица 1. Соответствие КСГ клиническим вариантам диагноза пневмония у госпитализированных пациентов в Самарской области

Клинико-статистическая группа (КСГ)	Клинический диагноз
120085	Бактериальная пневмония легкой и средней степени тяжести
120086	Пневмония, вызванная возбудителями: клебсиеллами грибами
120087	Пневмонии, вызванные стрептококком, стафилококком, синегнойной палочкой
121085	Бактериальная пневмония тяжелое течение с сопутствующей патологией. Вирусные пневмонии. Гангрена и некроз легкого. Абсцесс легкого с пневмонией
121087	Пневмонии у беременных. Пневмонии на фоне сахарного диабета инсулинпотребного. Пневмонии двусторонние, полисегментарные

- Проанализировать оказание медицинской помощи больным пневмониями в Самарской области (амбулаторная, скорая помощь).
- Оценить прямые медицинские затраты, обусловленные заболеванием, на региональном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач был использован комплекс методов исследования:

- обзор литературы;
- анализ данных из отчетных форм государственного статистического наблюдения и баз данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Самарской области;
- анализ «стоимости болезни» в части оценки прямых медицинских затрат.

Эпидемиология пневмонии изучалась на основании результатов государственного статистического наблюдения (Росстат Самарской области, Минздравсоцразвития Самарской области) и опубликованных научных исследований.

Были проанализированы показатели заболеваемости пневмонией, смертности от пневмонии и больничной летальности в разных группах населения. Полученные данные о заболеваемости пневмонией использовались для расчета экономического бремени, обусловленного пневмонией в Самарской области.

Прямые медицинские затраты в Самарской области за год на оказание медицинской помощи по заболеванию «пневмония» включали:

- стоимость госпитализации пациентов;
- расходы на амбулаторные посещения больных пневмонией;
- стоимость вызовов скорой медицинской помощи по поводу диагноза пневмония.

Льготное лекарственное обеспечение пациентов с пневмонией практически не осуществляется, поскольку заболевание не относится к хроническим, требующим базисной длительной терапии. В связи с этим расходы на лекарственную терапию в амбулаторных условиях в настоящем исследовании не учитывались.

Для расчета затрат на ведение 1 больного пневмонией были использованы данные о финансовых затратах, произведенных согласно Территориальной Программе государственных гарантий (ТПГГ) оказания гражданам Самарской области бесплатной медицинской помощи в 2007-2010 гг., и фактические данные о затратах в системе ОМС, предоставленные ТФОМС. Анализ данных проводился за 4 года (2007-2010). Такой подход позволил просчитать ожидаемые затраты на лечение пневмонии с позиции системы здравоохранения на региональном уровне с использованием различных методических подходов.

Прямые медицинские затраты государства, связанные с оказанием стационарной медицинской помощи больным пневмонией, определялись по двум методикам.

В первом случае за основу расчета затрат государства была взята указанная в ТПГГ стоимость единицы объема стационарной медицинской помощи в субъекте Российской Федерации (фактическое значение). В другом случае источником информации о расходах государства послужили данные ТФОМС о фактически оплаченных счетах лечебных учреждений по клинико-статистическим группам (КСГ)¹, соответствующих клинической ситуации «пневмония» в системе ОМС. Такие КСГ и соответствующие им варианты пневмонии, в случае которых оплачивалось оказание медицинской помощи больным в Самарской области, приведены в табл. 1.

Используемые в соответствии с методикой расчета показатели и источники информации представлены в табл. 2.

Объемы амбулаторной медицинской помощи по ОМС по поводу диагноза «пневмония» (код МКБ-10 J12-J18) были определены на основании данных, передаваемых ЛПУ области в Медицинский информационно-аналитический центр (МИАЦ) (база данных «Сведения о случаях амбулаторно-поликлинической помощи»).

¹ В Самарской области утверждены клинико-статистические группы (КСГ), в соответствии с которыми осуществляется оплата за госпитализацию в системе ОМС по счетам, выставленным лечебными учреждениями региона.

Таблица 2. Используемые в расчетах показатели и источники информации о затратах на стационарное лечение больных пневмонией

	Расчет затрат на стационарное лечение в соответствии с ТППГ	Расчет затрат на стационарное лечение в соответствии с оплаченными счетами по КСГ (ТФОМС)
Формула для расчета	Количество койко-дней по коду МКБ-10 × средняя стоимость 1 койко-дня (ТППГ)	Количество койко-дней (счета по КСГ) × (средняя стоимость 1 койко-дня по КСГ + стоимость пребывания пациента в стационаре (ТППГ))
Источники информации о количестве койко-дней	Статистика (форма 14) по МКБ-10 Выставленные счета по КСГ (клинический диагноз пневмония)	Выставленные счета по КСГ (клинический диагноз пневмония)
Источники информации о стоимости 1 койко-дня	Фактическое финансовое обеспечение 1 койко-дня по ТППГ (форма 62) – средний показатель	Фактическая стоимость 1 койко-дня по оплаченным счетам по КСГ
Источники информации о стоимости пребывания пациента в стационаре – «гостиничные услуги»	Отдельно не рассчитывается, т.к. входит в стоимость финансового обеспечения 1 койко-дня по ТППГ	Стоимость 1 койко-дня (в соответствии с ТППГ, но без учета расходов, возмещаемых в рамках территориальной программы обязательного медицинского страхования)

Примечание. (ТППГ – Территориальная Программа государственных гарантий; ТФОМС – Территориальный фонд обязательного медицинского страхования)

Расчет затрат на амбулаторно-поликлиническую помощь производили на основании норматива финансирования по ТППГ.

Объемы скорой помощи по ОМС по поводу диагноза пневмония были определены на основании данных государственного статистического наблюдения (форма №40). Расчет затрат на скорую медицинскую помощь проводили на основании норматива финансирования по ТППГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпидемиология пневмонии в Самарской области

По данным отчетной формы ГСН №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения», в Самарской области в 2007 г. было зарегистрировано 14 631, а в 2010 г. – 16 190 больных пневмонией (рис. 1).

Наибольшее число впервые выявленных случаев во все годы наблюдалось в группе взрослого насе-

ления. Общее число зарегистрированных в регионе случаев в 2010 г. по сравнению с 2007 г. возросло на 10,6 %, но среди детей и подростков снизилось в 1,4 раза (3858 и 2571 случаев в 2007 и 2010 гг. соответственно). Максимальное число случаев наблюдалось в 2008 г.

Показатели первичной заболеваемости на 100 000 населения по возрастным группам приведены в табл. 3. Максимальный уровень заболеваемости взрослого и детского населения за 4 года, наблюдавшийся в 2008 г., составил 491,4 и 765,6 на 100 тыс. населения, соответственно. У подростков наибольшая заболеваемость пневмонией отмечалась в 2007 г.

В 2010 г. впервые в статистических формах была выделена группа «население старше трудоспособного возраста»; в этой группе заболеваемость оказалась выше, чем у взрослых в целом, хотя максимальные показатели в течение всех 4 лет наблюдались у детей.

В 2010 г. первичная заболеваемость пневмонией в Самарской области, показатели на 100 тыс. населения, была в 1,23 раза ниже, чем в целом по РФ и

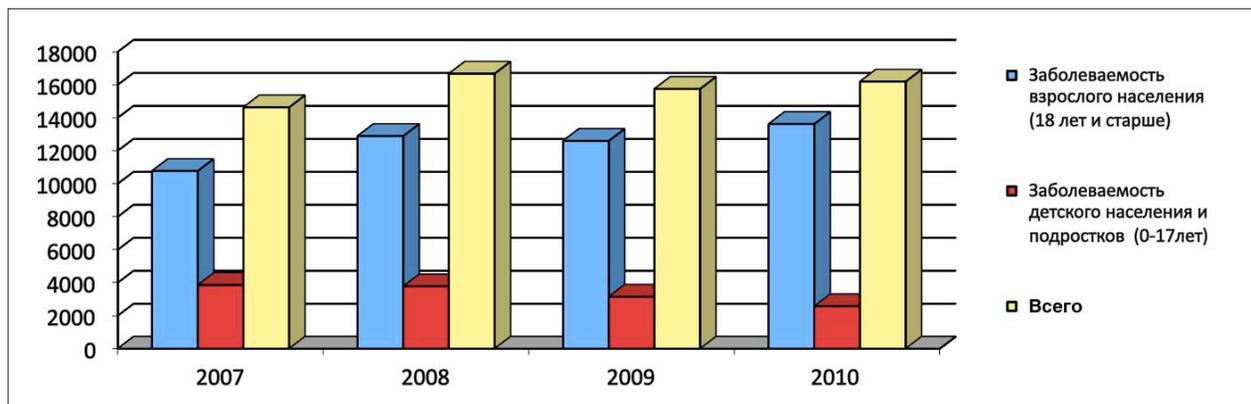


Рис. 1. Число зарегистрированных пациентов с диагнозом пневмония по возрастным группам в Самарской области за 2007 - 2010 гг.

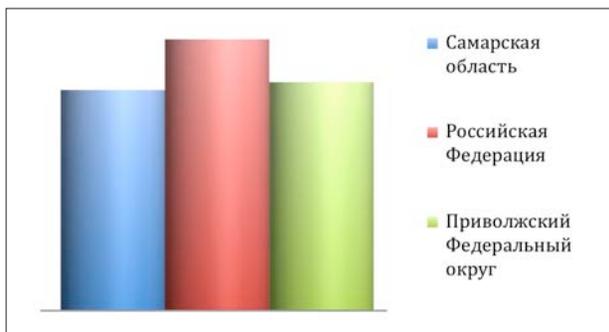


Рис. 2. Первичная заболеваемость пневмонией в Самарской области, ПФО и РФ, показатели на 100 тыс. населения, 2010 г.

близка к уровню Приволжского федерального округа (ПФО) (рис. 2).

Число умерших в учреждениях здравоохранения вследствие пневмонии среди мужского и женского населения и распределение их по возрастным категориям определялось на основании базы данных «Сведения о случаях госпитализации», содержащей информацию, предоставленную лечебными учреждениями.

В 2007 г. пневмония стала причиной смерти 160 человек, а в 2010 г. – 205 человек, т.е. абсолютное количество умерших возросло в 2010 г. по сравнению с 2007 г. на 21,9 %. Наибольшее число случаев смерти от пневмонии наблюдалось в 2009 г. (рис. 3). Тем не менее можно считать, что уровень больничной летальности от пневмонии в регионе за исследуемый период был относительно стабильным.

В 2010 г. больничная летальность, обусловленная пневмонией, в Самарской области была ниже, чем в целом по России и в ПФО (рис. 4).

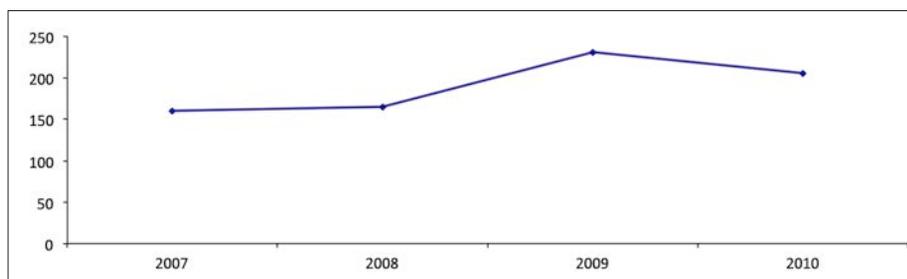


Рис. 3. Количество пациентов, умерших в стационаре с диагнозом пневмония в 2007-2010 гг., абс.

Таблица 3. Первичная заболеваемость пневмонией в 2007-2010 гг. по возрастным группам в Самарской области

Группа населения	Число больных на 100 000 населения			
	2007	2008	2009	2010
Взрослое население (18 лет и старше)	411,8	491,4	479,4	380,5
Подростки (15–17 лет)	449,6	402,0	387,3	265,5
Дети (0–14 лет)	756,7	765,6	626,3	521,6
Население старше трудоспособного возраста	–	–	–	499,5

Прямые медицинские затраты на пневмонию в регионе

Стационарная медицинская помощь

Объемы стационарной медицинской помощи с 2007 по 2010 гг., установленные по данным статистического наблюдения, представлены в табл. 4.

Анализ объемов стационарной помощи больным пневмонией в динамике за 4 года показал, что в регионе количество госпитализаций сохранялось практически на одном уровне (исключение составил 2009 г., что можно объяснить ухудшением эпидемиологической ситуации в связи с распространением вируса гриппа H1N1 в регионе). Средняя продолжительность пребывания пациентов с пневмонией в стационаре тоже оставалась стабильной, равной 14 дням.

Доля госпитализированных пациентов от общего количества зарегистрированных больных пневмонией в 2007 г. составила 78,8 %, а в 2010 г. – 68 %, т.е. уменьшилась на 10,8 %. Таким образом, наблюдалась положительная тенденция к сокращению доли больных пневмонией, нуждающихся в госпитализации.

Динамика объемов стационарной помощи пациентам с пневмонией по данным ТФОМС за период 2007-2010 гг. представлена в табл. 5. Очевидно, что имеется расхождение между данными ТФОМС и государственного статистического наблюдения. Это объясняется тем, что ряд учреждений федерального уровня подчинения не предоставляли отчеты в органы государственной статистики. В результате количество госпитализаций и количество койко-дней, проведенных пациентами в стационарах Самарской области, по данным ТФОМС оказывается выше, чем по данным статистического наблюдения. Однако тенденции

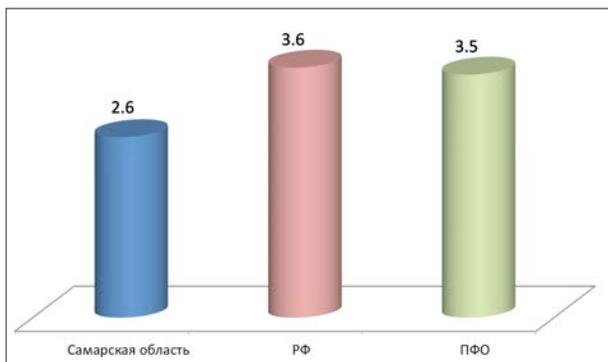


Рис. 4. Больничная летальность, обусловленная пневмонией, в 2010 г., %

изменения объемов стационарной помощи полностью совпадают.

Затраты на стационарное лечение больных пневмонией, рассчитанные двумя разными методами: по данным статистики, исходя из стоимости 1 койко-дня по ТПГГ, и по фактически оплаченным ТФОМС счетам, – приведены в табл. 6 и 7.

Финансовое обеспечение 1 койко-дня по ТПГГ увеличилось за 4-летний период в 1,6 раза: с 687,9 руб. в 2007 г. до 1109,8 руб. в 2010 г.; при этом количество проведенных пациентами с пневмонией койко-дней изменилось незначительно. Однако, как отмечалось выше, абсолютные значения количества койко-дней по разным источникам информации различаются в целом на 16,4 % – эти значения выше по данным оплаченных в системе ОМС счетов в соответствии с КСГ.

Оба метода расчета показали, что за анализируемый период расходы на стационарное ведение па-

циентов с диагнозом пневмония возросли в 1,6 раза. Затраты увеличились с 116,4 млн. руб. в 2007 г. до 176,1 млн. руб. в 2010 г. (если при расчете использовать данные статистики о количестве койко-дней) или с 128,6 млн. руб. в 2007 г. до 203,1 млн. руб. в 2010 г. (если учитывать количество койко-дней, исходя из оплаченных счетов).

Очевидно, что данные о количестве койко-дней, полученные на основании анализа оплаченных счетов по КСГ, более полно отражают реальную практику, по сравнению с данными о количестве дней госпитализации, указанных в форме № 14. Еще более точные данные о расходах здравоохранения можно получить на основе анализа фактически оплаченных счетов.

Фактические расходы на стационарное лечение больных с пневмонией за период с 2007 по 2010 гг., определяемые на основании счетов, оплаченных ТФОМС в соответствии с КСГ, представлены в табл. 7.

Так же, как и при использовании других методик расчета (см. табл. 6), отмечается увеличение затрат на стационарное лечение больных пневмонией, но уже в 3,2 раза (с 102,6 млн руб. до 333,6 млн руб. в 2007 и 2010 гг., соответственно). Однако различия в абсолютных значениях расходов в зависимости от метода расчета достаточно велики: как видно из сравнения данных, приведенных в табл. 6 и 7, прямые затраты на стационарное лечение, например, в 2010 оценивались в диапазоне от 176 млн до 333 млн руб.

Стоимость стационарной помощи в расчете на 1 человека, согласно счетам, оплаченным ТФОМС в соответствии с КСГ, составила в Самарской области в 2007 г. 8 897 руб., а в 2010 г. – 30 302 руб., т.е. возросла за этот период в 3,4 раза (рис. 5).

Таблица 4. Количество госпитализаций, сроки и исходы лечения больных пневмонией в стационарах Самарской области в динамике за 2007-2010 гг. (по данным статистического наблюдения)

Год	Количество госпитализаций, всего	Количество койко-дней, проведенных выписанными больными	Число больных, умерших в стационаре	Средняя длительность лечения, койко-дни
2007	11 534	169 256	160	14,6
2008	11 501	171 091	165	14,8
2009	12 130	171 158	231	14,1
2010	11 010	158 673	205	14,4

Таблица 5. Динамика объемов стационарной помощи пациентам с пневмонией по данным ТФОМС за период 2007-2010 гг.

Год	Количество госпитализаций, всего	Количество койко-дней, проведенных выписанными больными	Средняя длительность лечения, койко-дни
2007	13 134	187 027	14,30
2008	14 007	201 829	14,94
2009	14 659	203 485	14,46
2010	13 030	183 037	15,04

Таблица 6. Затраты на стационарное лечение больных пневмонией, рассчитанные по статистическим данным и данным ТФОМС, исходя из стоимости 1 койко-дня в Самарской области за 2007-2010 гг

Год	Фактическое финансовое обеспечение 1 койко-дня по ТПГГ, руб.	Расчет на основе сведений из формы 14		Расчет на основе сведений ТФОМС	
		Количество койко-дней	Затраты, руб.	Количество койко-дней	Затраты, руб.
2007	687	169 256	116 431 202	187 027	12 865 587
2008	903	171 091	154 546 500	201 829	182 312 135
2009	1021	171 158	174 893 206	203 485	207 925 683
2010	1 109	158 673	176 103 396	183 037	203 143 807

Примечание. Различия в методике расчета заключаются в источнике информации о числе койко-дней; стоимость койко-дня была принята равной фактическому финансовому обеспечению единицы объема медицинской помощи согласно ТПГГ.

Таблица 7. Расходы на стационарное лечение больных пневмонией в 2007-2010 гг., ТФОМС

Год	Фактическая стоимость 1 койко-дня, согласно оплаченным счетам, руб.	Итого оплачено по счетам (КСГ, пневмония), руб.	Средняя стоимость пребывания в стационаре (без учета возмещения по ОМС), руб.	Затраты на пребывание в стационаре всех пациентов, руб.	Общая сумма расходов на пациентов с диагнозом пневмония, КСГ, руб.
2007	382	71 572 909	166	31 046 482	102 619 391
2008	442	71 572 909	222	44 806 038	116 378 947
2009	517	143 145 819	196	39 903 408	183 049 227
2010	517	286 291 638	258	47 336 668	333 628 306

Амбулаторная медицинская помощь

Объемы амбулаторной медицинской помощи больным пневмонией» (код МКБ-10 J12-J18) в системе ОМС, определенные на основании данных, передаваемых ЛПУ в МИАЦ (база данных «Сведения о случаях амбулаторно-поликлинической помощи»), приведены в табл. 8.

Количество посещений амбулаторно-поликлинических учреждений пациентами с диагнозом пневмония увеличилось в 2008 г. в 1,5 раза по сравнению с 2007 г., затем снизилось в 2010 г. в 1,3 раза по сравнению с 2008 г. В среднем 1 пациент посещает поликлиническое учреждение 2,2 раза.

Расходы государства на амбулаторные посещения возросли с 3,9 млн. руб. в 2007 г. до 7,5 млн. руб. в 2010 г., т.е. в 1,9 раза.

Скорая медицинская помощь

Количество выездов скорой помощи пациентам с пневмонией за исследуемый период увеличилось в 1,9 раза: с 5 437 выездов в 2007 г. до 9 876 выездов в 2010 г. При этом стоимость одного выезда возросла на 40 %: с 677 руб. (2007 г.) до 992,5 руб. (2010 г.). Соответственно, затраты на скорую помощь по поводу пневмонии возросли в 2,6 раза и составили в 2010 г. 9,8 млн. руб. (рис. 6).

В структуре прямых медицинских затрат на пневмонию в регионе преобладают затраты, связанные с госпитализацией, которые занимают более 90 % от всех расходов. В 2010 г. затраты на стационарное лечение составили 333,8 млн руб., или 95 % от всех ме-

дицинских расходов. Доли затрат на амбулаторную медицинскую помощь составляют от 2,1 % до 5,4 %, на скорую медицинскую помощь – от 2,7 % (2010 г.) до 5,2 % (2008 г.). Значимого изменения структуры прямых затрат за период 2007-2010 гг. не выявлено. В целом, прямые медицинские затраты на пневмонию в Самарской области возросли за этот период в 3,1 раза: с 110,2 млн руб. в 2007 г. до 350,9 млн. руб. в 2010 г. (табл. 9).

Стоимость лечения 1 больного пневмонией в 2010 г. составила в среднем 21 676 руб., причем за 4 анализируемых года произошел рост затрат на 1 пациента с пневмонией в 2,8 раза.

Затраты на 1 госпитализированного пациента с пневмонией в 2010 г. составили 30 302 руб. в год, увеличившись по сравнению с 2007 г. в 3,4 раза. Доля госпитализированных больных пневмонией в 2010 г.

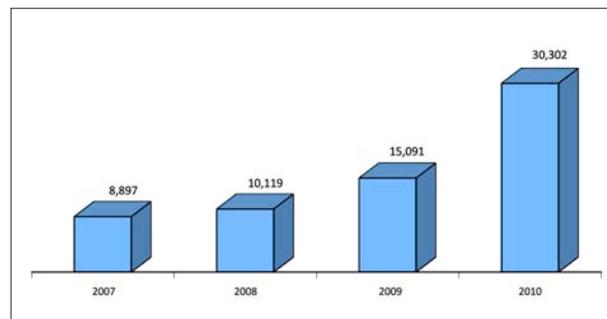


Рис.5. Средние расходы на стационарное лечение 1 пациента с пневмонией, 2007-2010 гг., руб.

Таблица 8. Динамика объемов и затрат на амбулаторную помощь по ОМС пациентам с пневмонией в Самарской области за период 2007-2010 гг.

Год	Количество посещений по ОМС, всего	Среднее количество посещений на 1 пациента	Средняя стоимость 1 посещения по ТППГ, руб.	Суммарные затраты на посещения, руб.
2007	27 561	1,9	142,0	3 913 662,00
2008	43 626	2,6	162,0	7 067 412,00
2009	40 712	2,6	208,0	8 468 096,00
2010	32 895	2,0	228,4	7 511 662,18

уменьшилась на 10,8 %: в 2007 г. было госпитализировано 78,8 % от всех зарегистрированных пациентов с пневмонией, а в 2010 г. – 68 %.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОГРАНИЧЕНИЙ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимо отметить, что существует ряд методических проблем при оценке «стоимости заболевания». В частности, для оценки прямых и косвенных затрат, обусловленных конкретным заболеванием, необходимы большой объем данных по эпидемиологии заболевания (первичная заболеваемость, распространенность, распределение по формам или тяжести течения болезни), а также данные по объемам оказания медицинской помощи, размерам возмещения расходов лечебным учреждениям или стоимости услуг здравоохранения. Значительная часть этих данных не собирается действующей системой статистического наблюдения.

Для всех учреждений здравоохранения существуют единые формы статистической отчетности, утвержденные Минздравсоцразвития России (отраслевая

статистическая отчетность) и Федеральной службой государственной статистики (государственное статистическое наблюдение – ГСН). Единообразие регистрации собираемых данных позволяет производить сравнительный анализ различных заболеваний по регионам и временным периодам.

Для регистрации данных пользуются разработанной ВОЗ Международной классификацией болезней (МКБ) (в настоящее время используется МКБ 10-го пересмотра, или МКБ-10). Согласно МКБ, «состояние, которое следует использовать для анализа заболеваемости по единичной причине, – это основное состояние, по поводу которого проводилось лечение или обследование во время соответствующего эпизода обращения за медицинской помощью» [16]. Регистрация заболеваемости по единичному заболеванию (состоянию) неизбежно приводит к потере части информации о состоянии здоровья населения, особенно в тех случаях, когда у больного имеется несколько заболеваний (состояний).

Система отчетов ценна тем, что позволяет организовать работу по единой программе, обеспечивает

Таблица 9. Структура прямых медицинских затрат на пневмонию в Самарской области

Год	Стационарное лечение*		Скорая медицинская помощь		Амбулаторно-поликлиническая помощь		Итого, млн руб.
	млн руб.	%	млн руб.	%	млн руб.	%	
2007	102,6	93,1	3,6	3,3	3,9	3,5	110,2
2008	116,3	89,2	6,8	5,2	7,0	5,4	130,3
2009	183,0	91,0	9,5	4,7	8,4	4,2	201,1
2010	333,6	95,0	9,8	2,7	7,5	2,1	350,9

* Приведены затраты, рассчитанные по счетам, оплаченным ТФОМС в соответствии с КСГ.

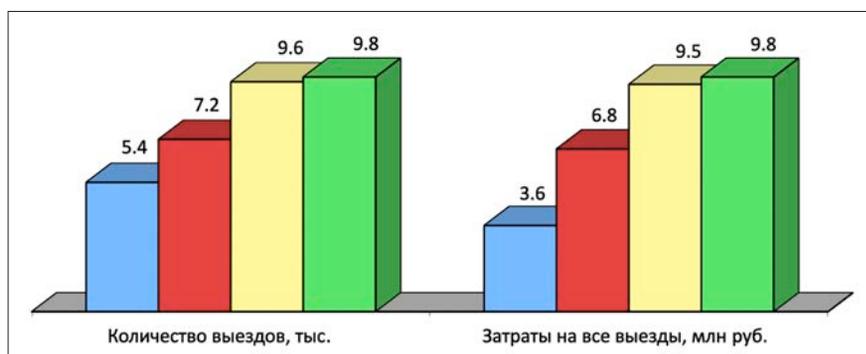


Рис. 6. Количество выездов скорой медицинской помощи и затраты на ее оказание больным пневмонией в 2007-2010 гг.

Таблица 10. Различия в подходах к классификации пневмонии в клинической практике и статистических формах

Признак	Клиническая классификация	МКБ-10	КСГ (Самарская область)
Место возникновения заболевания	Внебольничная пневмония Нозокомиальная пневмония	Не учитывается	Не учитывается
Этиология возбудителя	Не учитывается	Учитывается (J12–J18)	Учитывается; КСГ включает несколько кодов МКБ в зависимости от клинического диагноза

сравнение однотипных показателей объема работы и использования ресурсов, отличается простотой и малой стоимостью сбора материалов. К недостаткам системы относятся ее малая оперативность, жесткость и негибкость программ, ограниченный набор собираемых сведений, неконтролируемые ошибки учета [17].

Пневмония – группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

В настоящее время существует расхождение между подходами к классификации и учету данных официального статистического наблюдения больных пневмонией и клиническими рекомендациями по определению тактики ведения таких больных, поскольку критерии, применяемые в клинике, отличаются от критериев, учитываемых в официальной статистике. Например, существует разница между подходами к классификации пневмонии в клинических рекомендациях (стандартах) и в официальных статистических данных и расчетах тарифов на оплату в системе ОМС (КСГ или МКБ-10) (табл. 10).

Указанные различия в подходах привели к тому, что в настоящее время не ведется учет статистических данных о пациентах с пневмонией в зависимости от места ее возникновения (внебольничная или нозокомиальная пневмония), однако именно этот признак является определяющим с клинической точки зрения (выбор тактики, терапии, места лечения и т.д.). Официальная статистика ограничивается сведениями о числе зарегистрированных в соответствии с кодом МКБ-10 больных (общее число и впервые выявленные) и о числе больных, выписанных из стационаров. Причем даже эти данные могут быть неполными, так как не исключены неправильная или несвоевременная постановка диагноза «пневмония».

Соответственно, не представляется возможным провести дифференцированный расчет прямых затрат на пациентов с внебольничной либо с нозокомиальной пневмонией. Клинические подходы к ведению таких пациентов различаются, как и применяемые технологии лечения и медикаменты. Однако, в целом, расчет бремени пневмонии для системы здравоохранения отражает реальную картину, поскольку подав-

ляющее большинство больных при возникновении данного острого заболевания так или иначе контактируют с государственной системой здравоохранения. В результате государственная статистика дает возможность определить те расходы системы здравоохранения и социального обеспечения, которые обусловлены **зарегистрированной заболеваемостью пневмонией**, что, в целом, соответствует цели настоящего исследования.

Серьезную проблему может представлять отсутствие ряда официальных статистических данных. Однако в регионе существует отчетность лечебных учреждений, передаваемая в Медицинский информационно-аналитический центр (МИАЦ), что позволило нам получить реальные данные по отсутствующим в официальной статистике параметрам.

В настоящем исследовании мы показали, что данные о количестве койко-дней, проведенных пациентами с пневмонией в лечебных учреждениях, и стоимость одного дня лечения и пребывания в стационаре различаются в зависимости от источника информации.

На наш взгляд, реальную картину более полно отражают данные, полученные в ТФОМС по оплаченным счетам учреждений, в том числе тех, которые не предоставляли официальные статистические отчетные формы.

При расчете затрат на оказание скорой медицинской помощи были учтены только выезды скорой, закончившиеся госпитализацией, поскольку только эти данные вносятся в статистическую отчетность, а оценить частоту других вызовов скорой к больным пневмонией можно лишь путем проведения специальных выборочных исследований (опроса больных или анализа первичной медицинской документации).

Необходимо отметить, что любая методика анализа социально-экономического бремени базируется на значительных допущениях, так как проведение сплошного учета всех затрат, обусловленных каким-либо заболеванием, пока практически невозможно и нигде не реализовано.

В итоге наше исследование показало, что в связи с высокой распространенностью пневмонии это заболевание является большим социальным и экономическим бременем. Затраты на больного пневмонией возрастают ежегодно, особенно в случае госпитали-

зации; именно расходы на стационарное лечение превалируют в структуре медицинских затрат.

Полученные в настоящей работе значения затрат, обусловленных пневмонией, можно использовать в дальнейшем в клинико-экономических исследованиях, в частности в клинико-экономических исследованиях применения новых технологий (терапии, технологии ведения пациентов).

Изменение структуры и, возможно, снижение экономического бремени заболевания представляется возможным за счет уменьшения количества госпитализаций и продолжительности пребывания пациента с пневмонией в стационаре.

ВЫВОДЫ

1. По данным статистического наблюдения, в Самарской области 2010 г. было зарегистрировано 16 190 больных пневмонией, что соответствовало росту заболеваемости на 10,6 % по сравнению с 2007 г.. Наибольшая заболеваемость наблюдалась у детей и в группе пациентов старше трудоспособного возраста, однако по сравнению с 2007 г. заболеваемость пневмонией у детей снизилась в 1,4 раза. Первичная заболеваемость пневмонией в регионе в 2010 г. была в 1,2 раза ниже, чем в целом в России. Количество умерших от пневмонии в 2010 г. превышало показатель 2007 г. на 21,9 %. Больничная летальность в Самарской области в 2010 г. оказалась ниже, чем в РФ, на 38 %.

2. Имеются существенные расхождения в данных о госпитализированной заболеваемости, полученных из таких источников, как система государственного статистического наблюдения (форма № 14) и фактически оплаченные по системе ОМС счета за госпитализацию. Наиболее полные сведения об объемах и стоимости стационарной медицинской помощи больным пневмонией дают принятые к оплате с учетом КСГ счета лечебных учреждений, поступившие в ОМС. Данные статистического наблюдения оказались менее полными, что можно связать с особенностями подходов медицинских учреждений разного уровня подчинения к внесению сведений о госпитализации пациентов. За период с 2007 по 2010 гг. средняя длительность стационарного лечения больного пневмонией в регионе увеличилась на 1 койко-день и в 2010 г. составила в среднем 15 койко-дней, количество госпитализаций осталось без существенных изменений. При этом выявилась положительная тенденция к уменьшению доли больных пневмонией, госпитализированных в стационар (в 2007 году госпитализировалось 78,8 % от всех зарегистрированных пациентов пневмонией, а в 2010 г. – 68 %).

3. Фактические затраты на оказание стационарной помощи пациентам с пневмонией за исследуемый период увеличились в 3,2 раза – с 102,6 млн руб. в 2007 г. до 333,6 млн руб. в 2010 г. Средняя стоимость оказан-

ной стационарной помощи 1 пациенту с пневмонией в регионе возросла за тот же период в 3,4 раза и составила в 2010 г. 30 302 руб.

4. Посещаемость амбулаторных учреждений пациентами с пневмонией была на протяжении 4 лет стабильной и в расчете на 1 больного составляла в среднем 2,2 посещения в год. Однако расходы государства на амбулаторное лечение возросли в 1,9 раза – с 3,9 млн руб. в 2007 г. до 7,5 млн руб. в 2010 г. – за счет повышения норматива финансирования 1 посещения.

5. Объемы и затраты на скорую помощь больным пневмонией за исследуемый период увеличились: в 2010 г. по сравнению с 2007 г. количество выездов скорой помощи к пациентам с пневмонией возросло в 1,9 раза, затраты на скорую помощь по поводу пневмонии в целом увеличились в 2,6 раза и составили в 2010 г. 9,8 млн руб.

6. Прямые медицинские затраты на пневмонию в Самарской области возросли за исследуемый период в 3,1 раза (с 110,2 млн руб. в 2007 г. до 350,9 млн руб. в 2010 г.), а расходы на 1 больного пневмонией – в среднем в 2,8 раза. В структуре прямых медицинских затрат превалируют затраты, связанные с госпитализацией; так, в 2010 году они составили 95 % от всех затрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 Suppl 2: 27-72.
2. Информационный бюллетень ВОЗ. 2011; июнь; № 310.
3. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь - ноябрь 2011. URL: <http://rospotrebnadzor.ru/documen>
4. Niederman M. S., McCombs J. S., Unger A. N., Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clinical therapeutics.* 1998; 20: 820-837.
5. Bauer T. T., Welte T., Ermen C., et al. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest.* 2005; 128: 2238-2246.
6. Jacobs P., Marrie T. J., Calder P. Private costs of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Can Respir J.* 2005; 12: 205-208.
7. Orrick J. J., Segal R., Johns T. E., Russell W., Wang F., Yin D. D. Resource use and cost of care for patients hospitalized with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of America guidelines. *PharmacoEconomics.* 2004; 22: 751-757.
8. Fine M. J., Pratt H. M., Obrosky D. S., et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Amer. J. Med.* 2000; 109: 378-85.
9. Алексанян Л. А., Шамуилова М. М. Основы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого возраста. *Лечащий врач.* 2001; № 2: 20-23.
10. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика. 1999; 459 с.
11. Перьков А. В. ABC- анализ фармакотерапии в двух отделениях интенсивной терапии педиатрического профиля. *Пробл. стандартизации в здравоохранении.* 2000; № 4: 31-33.
12. Раков А. А., Хохлов А. Л., Федоров В. Н. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. *Качественная клин. практика.* 2003; № 2: 40-44.
13. Рачина С. А., Козлов С. Н. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей. *Фарматека.* 2006; № 11: 32-39.
14. Клинико-экономические исследования. Общие положения. Приказ Минздрава России, № 163 от 27 мая 2002 г. М., 2002; 39 с.

15. Авксентьева М. В., Воробьев П. А. Учет и оценка затрат. В кн. «Клинико-экономический анализ» /ред. П. А. Воробьева. М: Ньюдиамед, 2004; 176-201.
16. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр. Женева. 1993; т. 2: 107.
17. Руководство по анализу деятельности учреждений здравоохранения муниципального уровня. М.: ЦНИИОИЗ. 2008; 97 с.

Сведения об авторах:

Оськина Елена Александровна

научный сотрудник Национального центра по оценке технологий в здравоохранении, Российское отделение ISPOR по оценке медицинских технологий, г. Москва, канд. мед. наук

Жестков Александр Викторович

заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, алергологии и иммунологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, д-р. мед. наук, профессор

Сиротко Илья Иванович

главный терапевт министерства здравоохранения Самарской области, д-р. мед. наук, профессор

Сивакова Ольга Дмитриевна

кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, аспирант

Адрес для переписки:

119002, Москва, переулок Сивцев Вражек, д.26/28

Телефон: +7(495) 620-8101

E-mail: Oskina.alena@gmail.com

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Management and Health Economics

Methodological and Practical Aspects of Assessing the Direct Medical Costs of Pneumonia in a Single Region

E. A. Oskina¹, A. V. Zhestkov², I. I. Sirotko³, O. V. Sivakova²

¹ National Center for Health Technology Assessment, 117335, Moscow, post-office box 88, Russia

² The Samara State Medical University, 443099, Samara, Chapaevskaya St., 89, Russia

³ Ministry of Health of the Samara Region, 443086, Samara, Leninskaya St., 73, Russia

Pneumonia is a leading cause of morbidity and mortality from infectious diseases among adults in developed countries and a social, economic and medical problem of vital importance. The high prevalence of pneumonia entails a very significant economic loss to the state. The economic burden of pneumonia and the cost of its treatment are under-researched in Russia, partly because the data on morbidity and mortality are not reliable and partly because it is hard to estimate the amount of consumed resources and their cost. In this study we calculate the direct medical costs of pneumonia at the regional level.

KEYWORDS: pneumonia, direct medical costs, social and economic burden, cost-of-illness analysis.

Оригинальные препараты и дженерики: качество, возможные пути решения проблемы

А. В. Соколов

Москва, Россия

В соответствии с федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» производство отечественных лекарств (в том числе и дженериков) в нашей стране должно существенно вырасти. Статья посвящена системному подходу повышения качества исследований биоэквивалентности.

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

Создание оригинального препарата – длительный процесс, который занимает более 10 лет. Из синтезированных 5-10 тыс. молекул лишь одна доходит до рынка в качестве нового препарата. После открытия лекарственного вещества оно несколько лет проходит доклинические испытания безопасности и биологической активности, затем следует процесс клинических испытаний, который продолжается несколько лет. Далее проводится регистрация лекарственного средства, после которой продолжается исследование различных аспектов его безопасности и эффективности. Суммарные затраты на разработку и синтез молекулы и длительный этап доклинических и клинических испытаний определяют высокую стоимость брендового препарата. Другое дело – применение дженериков. Под дженериком подразумевается препарат, который является терапевтическим эквивалентом бренда и выпускается только после истечения срока действия патента на оригинальный препарат.

Ни для кого не секрет, что более 80 % рынка лекарственных препаратов в нашей стране составляют дженерики. В соответствии с федеральной целевой программой (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» производство отечественных лекарств (в том числе и воспроизводимых) в нашей стране должно существенно вырасти.

Считается, что основное достоинство дженериков – относительно низкая стоимость при той же терапевтической эффективности, что и у оригинального препарата [1-4]. Стоимость дженериков понижена за счет того, что в нее не входят затраты на синтез оригинального лекарства, разработку лекарственной формы и стоимость доклинических и клинических

испытаний. Это обуславливает появление и развитие во всем мире компаний, которые воспроизводят оригинальные лекарственные препараты после истечения срока патентной защиты на бренд. Врач, назначающий дженерик вместо оригинального препарата, должен быть уверен в терапевтической эквивалентности лекарства. Чаще всего дженерики применяются при социально значимых заболеваниях, имеющих высокую распространенность (артериальной гипертонии, хронической сердечной недостаточности, туберкулезе, сахарном диабете и др.). Вполне очевидно, что благоприятного влияния на течение и исход социально значимых заболеваний можно добиться только при использовании относительно доступных и высококачественных дженериков. Европейское сообщество предъявляет очень строгие требования к качеству и безопасности дженериков. Их регистрация длится в течение 1-3 лет. Правила регистрации дженериков в Европейском союзе (ЕС) включают обязательное информирование о полном составе препарата (активное вещество и добавки), описание методов производства и контроля, используемых производителем, результаты фармакологических тестов активной субстанции и конечного продукта, а также сертификации GMP (Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика) на все звенья производства.

Для обеспечения взаимозаменяемости при фармакотерапии дженерики должны быть фармацевтическими, фармакокинетическими и терапевтическими эквивалентами оригинального препарата или препарата сравнения. Фармацевтическими эквивалентами считаются лекарственные препараты (ЛП), содержащие одинаковое количество одной и той же субстанции в одной и той же лекарственной форме, которая отвечает одинаковым или сопоставимым

стандартам качества, и предназначенные для одного и того же пути введения [5].

Для обеспечения терапевтической эквивалентности существуют несколько подходов. Наиболее полную информацию могут дать полномасштабные многоцентровые сравнительные клинические исследования воспроизводимого лекарственного препарата. Однако этот путь обладает существенными недостатками – большой длительностью и значительной стоимостью проводимых исследований. Еще в 1970-х г. для решения подобной проблемы было предложено использовать фармакокинетические подходы – проводить **исследования биоэквивалентности**. Фармакокинетика – составная часть клинической фармакологии, изучающая процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарства из организма. Основа получения корректных данных – определение истинных значений концентраций лекарства в различных биологических материалах, как правило в крови пациента. Фармакокинетический подход базируется на следующем постулате: если фармакокинетические параметры, полученные при приеме оригинального препарата здоровым добровольцем, оказываются такими же, как и при приеме воспроизводимого лекарства (дженерика) тем же добровольцем, иными словами, если активный компонент одного лекарства (инновационного) всасывается, распределяется и подвергается биотрансформации с той же скоростью, что и активный компонент другого лекарства (дженерика), – то мы вправе полагать, что и терапевтический эффект инновационного препарата и дженерика должен быть одинаков. Однако так бывает далеко не всегда. Проблема качества воспроизводимых препаратов продолжает оставаться актуальной, и у многих возникает сомнение, что дженерики, находящиеся на прилавке аптек, обладают тем же терапевтическим действием, что и оригинальные препараты [6]. В некоторых случаях эти сомнения отражают реальную ситуацию, и причиной ее могут быть некачественно проведенные исследования биоэквивалентности. Это можно объяснить отсутствием четких правил проведения этих исследований. За рубежом такие правила существуют [7-10]. Тут надо отметить, что в нашей стране определенные правила тоже есть и они постоянно совершенствуются [11-12]. Но дело в том, что существование правил еще не означает их неукоснительное выполнение. У нас практически отсутствуют профессиональные центры, основной задачей которых были бы сравнительные исследования фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности, выборочный контроль лекарственных средств уже находящихся в аптечной сети и т.д. Далее, до сих пор отсутствует практика обязательной публикации результатов подобных исследований. Здесь необходимо пояснить, что полученные результаты ИБЭ явля-

ются собственностью спонсора этого исследования. Кроме того, во всех редакциях отечественных методических рекомендаций отсутствует пункт о мониторинге исследования с требованием подробного описания процесса мониторинга и указания на то, кто проводит этот мониторинг. Причем, на наш взгляд, подвергаться мониторингу должна как клиническая, так и аналитическая части всего исследования. И, наконец, до сих пор непонятно, какой объем сведений должна содержать отчетная документация. Мы полагаем, что здесь нельзя ограничиваться только конечными результатами, представленными в виде таблиц с основными фармакокинетическими параметрами, данными статистической обработки и заключением о биоэквивалентности исследуемых препаратов. Отчетная документация должна включать всю первичную документацию, касающуюся работы с волонтерами, все критерии включения, исключения и не включения добровольцев, результаты необходимых первичных анализов, причины исключения из исследования, план рандомизации, отмеченные нежелательные побочные эффекты и многое другое, отраженное в протоколе исследования. Кроме того, в отчете должна присутствовать вся первичная документация, касающаяся аналитических процедур: описание процессов доставки и хранения проб, первичной и окончательной обработки проб, определения концентраций с указанием результатов валидации аналитического метода; наконец, в отчете должны быть представлены не только наиболее характерные хроматограммы (в случае применения хроматографических методов), а вообще все полученные хроматограммы, включая необходимые повторы, причем современная аппаратура дает возможность указывать название прибора, условия разделения, наименование пробы, точное время определения, характеристики хроматограммы, имя оператора и т.д. Поскольку первичная документация занимает довольно большой объем, ее можно представлять в виде приложений к окончательному отчету. Таким образом, к тексту отчета должны быть добавлены следующие приложения: клиническая часть, аналитическая часть и статистические расчеты. Все аналитические процедуры должны проводиться в соответствии с современными требованиями GLP (Надлежащая лабораторная практика). В основном тексте отчета в части, касающейся аналитики, должно присутствовать подробное описание метода с указанием достигнутой чувствительности определения, стандартных ошибок, диапазона измерения, а также подробное описание валидационных процедур.

При соблюдении указанных правил проведения аналитических исследований вполне реально рассчитывать на получение корректных данных, пригодных для дальнейших фармакокинетических и статистических расчетов.

По окончании работы ее результаты должны проходить чрезвычайно мелкое «сито» контроля. До недавнего времени функцию этого «сита» выполняла экспертная фармакологическая комиссия, возглавляемая выдающимся отечественным фармакологом акад. РАМН В. Г. Кукесом. В состав комиссии входили практически все ведущие специалисты в области фармакокинетики. В настоящее время такой комиссии не существует. Не совсем понятно, кто выполняет ее функции и кто из специалистов в данной области входит в состав экспертной группы в Министерстве здравоохранения РФ.

Как указывалось выше, для решения подобных задач требуются хорошо оснащенные современным аналитическим оборудованием и укомплектованные высокопрофессиональным составом сотрудников фармакокинетические центры. В настоящее время эти задачи решаются, как правило, силами кафедральных лабораторий, а также лабораторий, организованных при наиболее известных научных центрах (имеющих свои научные задачи). Однако эти несколько лабораторий не могут полностью решить проблему контроля качества дженериков из-за своей малочисленности, недостаточной оснащенности необходимым для этого оборудованием, а также из-за низкой зарплаты сотрудников. Кроме того, для качественного решения таких задач требуются лаборатории, результаты которых признавались бы научным сообществом не только в нашей стране, но и за рубежом. Однако вопрос аккредитации подобных лабораторий остается до сих пор открытым. Дело в том, что в настоящий момент существует процедура аккредитации аналитических лабораторий, например лабораторий фармацевтического контроля; для них разработаны практически все нормативные документы, и определены организации, проводящие их аккредитацию. Фармакокинетические лаборатории должны быть оснащены во многом схожим оборудованием и находиться в помещениях, требования к которым тоже хорошо известны. Существенным отличием может являться лишь то, что фармакокинетические лаборатории имеют дело с биологическими объектами (кровью, образцами тканей и т.п.), а потому должны соответствовать требованиям, которые предъявляются к подобным учреждениям. Эти требования касаются организации приема биологических образцов, их первичной и окончательной обработки, утилизации отходов, а также обработки информации, контроля качества измерений и некоторых других важных составляющих работы. Аккредитация фармакокинетических лабораторий должна проходить не только в нашей стране, но и за рубежом, где эти вопросы достаточно полно и качественно решены. Проблема разработки соответствующих нормативных документов для аккредитации таких исследовательских лабораторий и центров и последующего внедре-

ния этих документов должна стать первоочередной для регуляторных органов – либо для Министерства здравоохранения РФ, либо для Росздравнадзора.

Существующий опыт создания лабораторий клинической фармакокинетики с точки зрения оснащения измерительным оборудованием говорит о том, что здесь возможны разные подходы. Очень хорошо, если подобная лаборатория снабжена самым совершенным аналитическим оборудованием (высокоэффективными жидкостными и газовыми хроматографами, хромато-масс-спектрометрами, морозильными камерами с соответствующим диапазоном рабочих температур, центрифугами и т.д.). Однако можно использовать и приборы, применяемые для – проведения различных анализов в клинико-диагностических лабораториях. Здесь вопрос лишь в цене проведения анализов. Приборы, которыми сегодня оборудовано большинство клинико-диагностических лабораторий, предназначены в основном для выполнения анализов иммуноферментными методами. Работа на этих приборах требует приобретения соответствующих готовых наборов реактивов, которые имеют свой срок годности и свою цену. В настоящее время разработаны наборы для большинства препаратов, применяемых в широкой медицинской практике. Это значит, что и для большинства дженериков такие наборы существуют. Необходимо только правильно рассчитать потребность в таких наборах. Задача не простая, но разрешимая при серьезной постановке вопроса. При правильном подсчете необходимого количества наборов можно рассчитать себестоимость проведения анализа. Однако, стоит отметить, что применение современной хроматографической техники существенно расширяет возможности проведения как ТЛМ, так и любых фармакокинетических исследований. Дело в том, что хроматографические методы определения концентраций охватывают практически весь диапазон лекарственных препаратов как новых, так и воспроизведенных. Неслучайно за рубежом такие лаборатории оснащаются хроматографическим оборудованием в первую очередь. Обслуживанием данной техники могут заниматься лишь высококвалифицированные сотрудники, имеющие опыт работы с биологическими объектами. Хроматографические методы определения ЛП не только более универсальны, чем иммунологические, но и во многих случаях оказываются существенно дешевле. Кроме того, переход от определения концентрации одного препарата к определению концентрации другого часто не требует применения каких-либо новых наборов («китов»): часто бывает достаточно использовать аналогичную хроматографическую колонку, лишь немного изменив условия анализа. В современных приборах имеется так называемый автосэмплер – устройство для автоматического ввода пробы, позволяющее существенно ускорить весь процесс. Справедливости ради надо отметить, что во

многих случаях при использовании хроматографических методов необходим больший объем пробы, чем при использовании иммунологических методов. Однако этот недостаток не является критичным, т.к. в любом случае в пересчете на цельную кровь объем пробы не превышает 5 мл.

В любом случае для решения задачи, поставленной в ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», требуется системный подход. Прежде всего, на наш взгляд, необходимо организовать несколько федеральных фармакокинетических центров, контролирующих обеспечение страны качественными дженериками. Как правильно организовать испытательный центр (лабораторию) и какие затраты при этом могут возникнуть? При создании подобных лабораторий важно соблюсти несколько условий.

1. РАСПОЛОЖЕНИЕ. Испытательный центр, состоящий из клинической части и аналитического блока, должен быть расположен (оптимальный вариант) на базе какого-либо лечебного учреждения; это создаст возможность оказания экстренной помощи при возникновении нежелательных явлений и обеспечит оперативную доставку биологических проб в аналитический блок. Персонал центра должен состоять из двух групп, работающих в тесном контакте – клинической и аналитической. Работа клинической группы будет проходить в основном в клиническом блоке, который должен иметь в своем распоряжении: палаты для добровольцев; блок питания; помещение для отдыха; процедурный кабинет; реанимационный кабинет; санузел; помещение для предварительной подготовки проб.

2. ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ. К основным задачам этой группы относятся: подбор групп добровольцев, проведение физикального и инструментального обследования, проведение всех необходимых анализов (отбор первичных биообразцов), организация и проведение исследования, отбор проб крови, маркировка полученных образцов, первичная подготовка образцов, подготовка образцов для транспортировки, ведение документации и т.п.

В состав клинической группы должны входить: врачи-исследователи 2-3 чел. (клиницисты, фармакологи, имеющие опыт проведения клинических исследований); операционные сестры 2-3 чел; санитары 1-2 чел.; биохимик для предварительной подготовки проб.

3. ОБОРУДОВАНИЕ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ. Зависит от поставленных задач. По нашему мнению, лаборатория, рассчитанная на проведение *двух исследований биоэквивалентности в месяц*, должна быть оснащена примерно следующим оборудованием: высокоэффективными жидкостными хроматогра-

фами, снабженными необходимыми типами детекторов; высокоэффективным жидкостным хроматографом, снабженным масс-спектрометрическим детектором; УФ-спектрофотометром; вытяжными шкафами, лабораторными холодильниками, морозильными камерами от -18°C до -80°C ; центрифугами различного назначения; рН-метрами, концентраторами проб; лабораторной посудой; помещениями для хранения реактивов; несгораемыми шкафами и т.д.

4. СТОИМОСТЬ ПРОЕКТА. В общую стоимость проекта прежде всего входит стоимость аналитического оборудования. По нашим расчетам, такие затраты составят примерно от 20 до 50 млн. рублей. Далее нужно правильно подготовить клиническую базу и обеспечить ее всем необходимым для проведения исследований (палаты для добровольцев, процедурный кабинет, пищеблок, комнаты отдыха, санузел, камеры хранения и пр.). Важным представляется вопрос достойной оплаты труда высококвалифицированного персонала. Очевидно, что человек, управляющий техникой стоимостью несколько сот тысяч долларов, не может получать нищенскую зарплату.

Все изложенное можно принять за очередной проект человека, витающего в облаках, однако такие центры уже давно существуют в развитых странах (Канада, Германия, Нидерланды, Великобритания, США); они существуют также в Индии, Китае, Словении и др. странах, производящих дженерики. Такие центры организуются в Казахстане, Украине и Белоруссии. Таких центров нет только в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003; 4–9.
2. Вольская Е., Коковин К. Сила и слабость дженериков: российский рынок воспроизведенных препаратов. Ремедиум. 2003; № 82: 10–13.
3. EMEA. The rules governing medicinal products in the European Union, Investigate Bioavail Bioequiv 1998; 3C: 231-Meredith P. Generic drugs. Therapeutic equivalence. Drug Saf. 1996; 15: 4: 233–242.
4. WHO. 2006. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Technical Report Series. № 937. Annex 7.
5. Марцевич С. Ю., Шальнова С. А., Якусевич В. В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003; № 2: 33–37.
6. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23th Edition, 2003.
7. Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence for orally administered drug products general considerations. FDA (U. S. Food and Drug Administration), CDER (Center for Drug Evaluation and Research); 2004.
8. European Medicines Agency (EMA), CPMP Efficacy Working Party Therapeutic Subgroup on Pharmacokinetics (EWP-PK), July 2006. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/403260en.pdf>.
9. Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К., Галицкий А. А., Соколов А. В. и др. Оценка эквивалентности оригинальных и генерических лекарственных препаратов: российский опыт. Лекарственное обеспечение в России. 2011; № 2: 28–35.

10. Методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств», утв. Министерством здравоохранения и социального развития РФ от 30 августа 2004 г.
11. Методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств». Под ред. В. Г. Кукуца, В. П. Фисенко. М., 2008. 34 с.

Сведения об авторе:**Соколов Андрей Владимирович**

доктор биологических наук

Адрес для переписки:

115193, Москва, ул. Сайкина, д.19, кв. 42

Телефон: 8(903)128-1206**E-mail:** sokol.pharm@mail.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE**Upgrading Healthcare****Original drugs and Generics: Quality, the Possible Methods of Solution of the Problem****A.V. Sokolov**

115193, Moscow, Sajkina St., 19, fl. 42, Russia

In accordance with the federal special-purpose program "The development of the pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period until 2020. and further prospect" the production of original drugs (including generic drugs) in our country must substantially grow. Article is dedicated to the systems approach of an improvement in the quality of studies of bioequivalence.

KEYWORDS: original drugs, generics, clinical trials, pharmacokinetic, bioequivalence, good clinical practice, good manufacturing practice.

Использование мирового опыта в построении системы финансирования лечебных учреждений

В.Е. Вязников

Филиал ООО «СК «Ингосстрах–М», Иркутск, Россия

В статье рассматривается исторический опыт внедрения системы финансирования больниц по так называемому глобальному бюджету. Учитывая использование подобного метода финансирования в 2012 году в России, рассматриваются положительные и отрицательные результаты работы больниц с использованием глобального бюджета. Описываются методы финансирования больничных учреждений, основанные на реальном объеме их деятельности, представлены классификации больных на группы, однородные по уровню требуемых больничных затрат на лечение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глобальный бюджет, системы классификации больных на группы (Case Mix), финансирование больничных учреждений.

В одном из приложений к Правилам обязательного медицинского страхования, утвержденных приказом Минздравсоцразвития России от 28 февраля 2011 г. № 158н приводится положение о деятельности Комиссии по разработке территориальной программы обязательного медицинского страхования (ОМС). Сообщается, что Комиссия распределяет объемы предоставления медицинской помощи (в денежном выражении) между страховыми медицинскими организациями и между медицинскими организациями. Фактически, каждому лечебному учреждению в рамках обязательного медицинского страхования рассчитывается так называемый глобальный бюджет, за пределы которого оно не имеет право выходить.

В индустриально развитых странах уже решались вопросы оптимизации финансирования больниц путем введения глобального бюджета. В связи с чем, имеет смысл еще раз, на основе исторического опыта, рассмотреть вопросы рационального использования денежных средств в больничных учреждениях, а также внедрения единой и обоснованной методики расчета стоимости лечения больных.

В начале 80-х гг. двадцатого века во многих западных странах, за исключением США, перешли к системе финансирования больниц по так называемому глобальному бюджету или глобальному отчислению (global budget, dotation globale). Первой страной, предложившей эту систему финансирования больниц, стала Канада. Затем, начиная с 1983 г., вышеуказанный способ финансирования стали использовать большинство стран, в том числе Австралия, Тайвань и Новая Зеландия [1-5]. Каждая больница при этом получала фиксированный бюджет

и всю свою деятельность реализовывала в рамках этого бюджета.

В странах, где существует система ОМС, в формировании глобального бюджета участвовали как государственные ассигнования, так и средства медицинского страхования. При этом 35-50 % средств ОМС выделялись глобальному бюджету для покрытия расходов на стационарное лечение [6].

Учитывая, что первоначальный глобальный бюджет устанавливался по так называемому историческому подходу, т.е. с учетом достигнутого уровня реальных затрат прошлого года (до установления бюджета), в более благоприятных условиях оказывались те больницы, которые имели до этого наибольший (но не всегда оправданный) уровень затрат.

Внедрение глобального бюджета, в силу ограниченности финансовых средств, действительно привело к лучшему управлению ресурсами. Но вместе с тем оно явилось препятствием на пути внедрения новых методик диагностики и лечения в тех больницах, которым был установлен низкий бюджет [3]. Подобная ситуация привела к процветанию частного больничного сектора, не связанного с глобальным бюджетом, который стал постепенно вытеснять государственный сектор здравоохранения.

Из опыта использования канадскими специалистами глобального бюджета для финансирования больниц известно, что эта система привела к резкому увеличению сроков ожидания больными необходимого лечения. Так, в 1983 г. в провинции Онтарио к Рождеству закрылись все больницы, в связи с тем, что был полностью исчерпан их глобальный бюджет [7]. По причине указанных недостатков правительст-

во Швейцарии в 1999 г. отказалось от такой системы финансирования учреждений здравоохранения [8], а в Норвегии постепенно стал осуществляться переход от финансирования по глобальному бюджету к финансированию по законченному случаю (по диагностически связанным группам, ДСГ) [9].

С учетом всех отрицательных моментов, сопровождающих централизованное выделение бюджета каждой больнице, в настоящее время во многих странах глобальный бюджет распределяется не по отдельным учреждениям, а по регионам с максимальным учетом их реальных потребностей. Так, например, во Франции с этой целью в каждом регионе создано региональное агентство госпитализации (РАГ), которому поручено анализировать и координировать деятельность больничных учреждений и осуществлять финансирование больниц в зависимости от конкретного объема их деятельности, в частности от характеристики контингента госпитализированных больных. В соответствии с принятым во Франции законодательством, объем глобального бюджета ежегодно пересматривается с учетом возрастания расходов, после чего он распределяется по регионам в виде региональных глобальных ассигнований [10]. При этом, обусловленная сумма годового глобального бюджета выплачивается каждой больнице в виде ежемесячных взносов [11]. Подобная система индексации и выплаты глобального бюджета принята и во многих других странах.

Таким образом, возникла необходимость разработки и использования методов финансирования больничных учреждений, основанных на реальном объеме их деятельности, определении затрат для каждого госпитализированного больного, т.е. по так называемому законченному случаю госпитализации. Такой подход используется в условиях существования глобального бюджета в Италии, Франции, Австралии, Норвегии, Финляндии, Швеции, Канаде, Перу и других странах [12-15].

Для реализации указанного подхода были созданы различные классификации больных на группы, однородные по уровню требуемых больничных затрат на лечение. Подобные системы получили название Case Mix, или системы типологии больных.

Case Mix в буквальном переводе с английского означает «смесь случаев» и используется в большинстве стран мира для характеристики по определенным параметрам - таким, как сложность ведения пациента, степень тяжести его состояния, ресурсопотребление контингента больных, находящихся или находившихся в лечебном учреждении.

Case Mix представляет собой классификационную систему для определения структуры контингента больных в соответствии с поставленными целями. Этими целями являются характеристика патологического процесса, оценка общего состояния больных,

прогнозирование исхода лечения, степень использования ресурсов больницы и др[16].

Впервые понятие Case Mix было введено в 1960 г. в США для проведения исследований по «измерению» деятельности больниц с целью прогнозирования их потребностей в персонале, контроля качества лечения и определения его стоимости. Под этим понятием подразумевалась процедура классификации предоставленных больницей услуг, основанной на различных обобщенных критериях – диагнозах, состоянии больного, характере ведения пациента, тип лечения и т.д.

Во франкоязычной медицинской литературе понятие Case Mix обозначается как «типология больных».

Таким образом, понятие Case Mix, или типология больных может, в известном смысле, трактоваться как метод классификации стационарных больных в однородных группах по характеру патологического процесса, по степени сложности заболевания, по тяжести общего состояния пациента, или же в зависимости от требуемых финансовых и материальных средств для ведения больного.

К наиболее известным классификациям относятся:

- Индекс стадийности болезни (Disease Staging);
- Индекс тяжести состояния больного (Severity of Illness Index);
- Система оценки физиологического состояния больного (APACHE II) – Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation;
- Система дифференциации больных по тяжести болезни (MedisGrps – Medical Illness Severity Grouping System);
- Категории ведения больных (Patient Management Categories);
- Диагностически связанные группы (Diagnosis Related Groups).

Классификация по стадиям болезни (Disease Staging) подразумевает определение уровня тяжести патологического процесса по риску летального исхода или получения инвалидности. Описывается 5 стадий болезни [17]:

- стадия 0 - нет явных признаков болезни или диагноз не известен;
- стадия 1 - болезнь определена, нет ни местных, ни системных осложнений;
- стадия 2 - патологический процесс ограничен в пределах одного органа или системы, существует значительный риск осложнений;
- стадия 3 - значительно более тяжелая, чем стадия 2: вовлечение других органов, генерализация процесса, плохой прогноз;
- стадия 4 - терминальная стадия болезни.

Первоначально стадии болезни были разработаны для онкологической практики при проведении клинических испытаний с целью оценки эффективности новых методов лечения на относительно гомогенных

группах пациентов. Впоследствии эта система была распространена и на другие заболевания.

Стадия является продуктом суждения врача о биологической эволюции данной патологии, и зачастую трудно связать стадию болезни с необходимыми ресурсами, требуемыми для лечения больного. Известно, что далеко зашедшие стадии рака требуют, как правило, существенно меньше ресурсов для лечения, чем начальные стадии. Кроме того, для определения стадии нужно проводить анализ достаточно большого количества различных показателей, в том числе физиологических, которые могут отсутствовать в истории болезни.

Индекс тяжести состояния больного (Severity of Illness Index) создан в качестве измерителя тяжести общего состояния пациента, а не тяжести основного заболевания. Этот индекс, разработанный Хорном в 1983 г. в Университете Джона Хопкинса, классифицирует больных по 4 степеням тяжести, от 1-й – наименьшей, до 4-й – наибольшей. Классификация проводится на основании 7 основных параметров, каждый из которых оценивается по четырех балльной шкале. К ним относятся: стадия основного заболевания; осложнения основного диагноза; сопутствующие заболевания; степень превышения лечебных пособий по сравнению с минимумом, требуемым для данного основного диагноза; результаты диагностических исследований; ответная реакция больного на лечение; исчезновение острых симптомов болезни к моменту выписки из больницы [17, 18].

В сочетании с другими классификационными системами, например с системой диагностически связанных групп, индекс тяжести состояния позволяет получать более однородные группы больных по уровню потребления ресурсов.

В известной степени индекс тяжести состояния основывается на показателях, используемых в системе оценки физиологического состояния организма АРАСНЕ II, которая применяется в реаниматологии и при острой хирургической патологии [19-21]. Система АРАСНЕ позволяет достаточно точно определить вероятность летального исхода и стоимость лечения больных в реанимационном отделении, но не имеет практического значения для больных, находящихся в других отделениях больницы.

Система группировки больных по степени медицинской тяжести заболевания (MedisGrps – Medical Illness Severity Grouping System) основывается на оценке по трехбалльной системе 200 общеклинических ключевых признаков, независимо от патологии, и группирует больных по 5 степеням тяжести [22]. В основном эта система преследует цель оценки качества лечения.

Классификация по категориям ведения больных (Patient Management Categories) была разработана

Юингом с соавторами [23, 24]. Для каждой категории, учитывающей причину госпитализации и клинический диагноз, группа экспертов определяет требуемый объем ресурсов (диагностических, лечебных, койко-день и т.д.) для эффективного ведения пациента. Таким образом, каждая категория сопровождается «оптимальным маршрутом» ведения больного и стоимостью его стационарного лечения. В этом смысле категории ведения больных очень похожи на разработанные в нашей стране стандарты ведения больных и имеют те же недостатки.

Наиболее известной и используемой сегодня системой типологии больных для определения требуемых ресурсов по каждому законченному случаю является классификация по диагностически связанным группам (ДСГ).

Начиная с 1960-х гг., в связи с внедрением государственной системы медицинского обеспечения пожилым людям (программы «Medicare») и малоимущим слоям населения (программы «Medicaid»), Финансовая администрация Департамента здравоохранения США (Health Care Financing Administration – HCFA) вплотную соприкоснулась с проблемой оценки медицинской и экономической эффективности помощи больным, оказываемой в больницах, привлеченных к реализации указанных программ. Существовавшая (и поныне еще широко распространенная) система компенсирования расходов медицинских учреждений по видам оказанных услуг («по акту») не могла удовлетворять требованиям экономической эффективности из-за постоянного и искусственного завышения количества оказанных услуг для увеличения доходов больницы. С другой стороны, проведение расчетов по койко-дню никак не компенсировало истинных расходов, т.к. не учитывало степени сложности ведения больного.

Таким образом, возникла задача создания классификационной системы распределения больных по группам, содержащим одинаковых (или примерно одинаковых) пациентов по характеру патологического процесса и по уровню потребления больничных ресурсов (и, следовательно, по стоимости лечения). Такая система была создана в конце 1970-х гг. под руководством профессора Роберта Фиттера в Йельском Университете США. Система получила название диагностически связанных групп – ДСГ (Diagnosis Related Groups – DRG) [25-27].

Огромная разновидность «выходных продуктов» больницы в виде получивших лечение самых разнообразных больных обуславливает большие трудности, которые встречаются на пути руководителей и администраторов здравоохранения для анализа деятельности и установления эффективной и справедливой системы возмещения затрат больничных учреждений.

В течение последних четырех десятилетий были проведены множественные исследования с целью разработки метода количественного измерения выпускаемой из больницы «продукции», т.е. для определения типологии выбывших из стационара пациентов. Как было указано выше, некоторые из разработанных систем типологии имели основной своей целью «измерение» тяжести состояния больного. Такими являются системы типологии по стадиям болезни и по индексу тяжести состояния пациента. Другие же системы, а именно категории ведения больных и диагностически связанные группы, были предназначены для оценки уровня оказываемой в больнице медицинской помощи, количественного определения степени потребления ресурсов для получения данного «продукта», т.е. для лечения данного пациента.

Целью системы ДСГ является совершенствование управления больничными учреждениями, и она отличается от традиционных подходов тем, что фокусируется на конечном «продукте» больничной деятельности, т.е. на комплексе товаров и услуг, предоставленных отдельному пациенту с определенной болезнью, а не на отдельные услуги сами по себе. Это означает, что принимается во внимание как медицинская эффективность выполненных услуг (т.е. корректное их исполнение), так и экономическая эффективность (и, следовательно, необходимость) использования этих услуг.

Основная функция больницы состоит в обеспечении диагностическими и лечебными услугами, назначенными врачами в процессе обслуживания своих пациентов. Наряду с этим, больница предоставляет и некоторые гостиничные и социальные услуги. В отличие от многих других типов предприятий, больничная деятельность делится на две раздельные функции.

Первая функция заключается в превращении «сырья» (груд, материалы и др.) в стандартные «выходные продукты» (пища, лабораторные анализы, лечебные процедуры и т.д.). Однако они не являются истинной деятельностью больницы по лечению пациентов.

Вторая и приоритетная функция больницы заключается в поочередном приеме людей, обратившихся с определенной медицинской проблемой или болезнью, и в оценке с помощью врачей и других специалистов медицинской проблемы каждого пациента. Под руководством указанных профессионалов больница «производит» серию «товаров» и «услуг», четко соответствующих диагнозу и состоянию пациента. Этот комплекс произведенных услуг собственно и расценивается как продукт больничной деятельности.

Основная задача при управлении больницей заключается в четком разделении экономической эффективности производства промежуточных продуктов от медицинской эффективности использования этих продуктов. Для компетентного управления учреждением оценка и измерение дифференцированной

экономической эффективности и дифференцированной медицинской эффективности должны быть четко разделены. Известно, что 80-90 % наблюдаемых различий в рациональной деятельности больниц зависят от различий в эффективности использования услуг, хотя эти различия практически не зависят от относительной эффективности, с которой каждый промежуточный продукт произведен.

На основе изложенного подхода была создана система ДСГ, которая распределяет всех стационарных больных на 477 групп, примерно однородных по клинической картине и по степени ресурсопотребления (в различных версиях системы, обновляемой ежегодно, количество групп варьирует от 460 до 639).

Каждой ДСГ был присвоен стоимостный коэффициент (Cost Weight – CW), который выражает степень сложности лечебно-диагностического процесса и, следовательно, уровень потребляемых ресурсов для данной группы больных по отношению к среднему уровню сложности ведения стационарных больных⁷ в условиях больниц США.

С 1 октября 1983 г. в США был дан старт новому методу финансирования больниц, который получил название «системы перспективной оплаты» – СПО (Prospective Payment System – PPS), или системы заранее установленной оплаты. СПО предусматривает заранее установленную стоимость «товара», т.е. до момента его производства. Иными словами, речь идет об определении стоимости лечения пациента до оказания медицинской помощи. В соответствии с этой системой была назначена единая для всей страны стоимость пребывания больного в стационаре на основании причины его госпитализации. Таким образом, впервые стоимость специфического типа лечения в общественной больнице была заранее определена на национальном уровне посторонней от больницы организацией, а именно Финансовой Администрацией Департамента здравоохранения США.

Основная цель подобной системы заранее фиксированной оплаты заключалась в стимулировании больниц к минимизации затрат для лечения госпитализированных пациентов. Если для данного заболевания больницы используют больше ресурсов, чем те, которые предусмотрены заранее обусловленной суммой, они теряют денежные средства. Зато, стационары, стоимость «продукции» которых ниже предусмотренной суммы, от этого выигрывают. СПО, таким образом, побуждает лечебные учреждения контролировать использование своих ресурсов: оплата возмещает затраты за проведенное лечение как таковое (т.е. производство продукта), а не за использование некоторого количества ресурсов [28].

Теоретически СПО может иметь ряд преимуществ и ряд недостатков. К числу возможных преимуществ относятся:

- предложенная тарификация не адаптирована к экономической структуре затрат каждого лечебного учреждения а, наоборот, стимулирует его к большей производительности;
- в противовес фиксированному (глобальному) бюджету эта система дает больнице полную свободу для проведения своей производственной деятельности.

Вместе с тем, этот способ оплаты может привести к отрицательным стратегическим шагам со стороны больницы:

- больница выбирает более «легких» больных, фактическая стоимость лечения которых будет ниже, чем предусмотренная для данной категории заболеваний сумма;
- с целью компенсирования финансовых ограничений больницы могут принимать некоторые решения, противоречащие здоровью больных, например, снижать качество лечения [29]. Однако, предложив разное качество лечения, больницы могут отторгнуть от себя больных [30].

В качестве базисной основы для СПО HCFA использовала систему классификации по ДСГ [31]. Сначала система использовалась для проведения взаиморасчетов с больницами по государственным программам «Medicare» и «Medicaid», а затем постепенно и для всех больниц неотложного (острого) лечения страны, в том числе и частных. При этом необходимо учесть, что оплата по ДСГ покрывает только прямые затраты, связанные с предоставленными больному услугами. Помимо этого, существуют значительные поправочные коэффициенты к основной оплате для длительно пребывающих в стационаре пациентов (по независимым от больницы причинам), для больниц, расположенных в северных районах страны и с повышенной заработной платой сотрудников, а также для покрытия дополнительных затрат в клинических больницах, где проводится обучение студентов [32].

На практике, опыт США в использовании СПО на базе ДСГ, т.е. оплаты за законченный случай госпитализации на основе ДСГ, показал следующее.

В течение первых двух лет больницы, работающие в системе перспективной оплаты с ДСГ, в 2 раза сократили темп увеличения своих расходов по сравнению с больницами, не использующими эту систему [33]. Однако затем темп увеличения расходов больниц стал сравнимым для обеих категорий. Таким образом, американский опыт показал, что СПО, как впрочем все остальные системы регулирования больничных расходов, не привела к стабильной поддержке затрат [34].

Первоначально СПО была задумана как способ сокращения затрат на каждого госпитализированного пациента, но вовсе не для сокращения количества поступающих больных. И, казалось бы, больницы

должны были принять стратегию повторных госпитализаций для увеличения числа поступлений и, следовательно, своих доходов. На самом деле оказалось, что в течение первых 8 лет эксплуатации системы количество госпитализаций сократилось на 11 % [15]. Таким образом, сокращение расходов не привело к компенсаторному увеличению числа госпитализаций.

Другим важным аспектом внедрения СПО было сокращение среднего срока пребывания больных в стационаре. С 1982 по 1985 гг. средний койко-день в больницах системы «Medicare» сократился на 14,6 % [35, 36].

Наряду с перечисленными положительными аспектами, опыт эксплуатации СПО с применением классификации по ДСГ показал и некоторые негативные стороны.

Так, после внедрения системы тарификации по патологиям, некоторые больницы были обвинены в том, что они классифицируют пациентов в «более выгодные» группы, чем те, которые соответствуют истинному заболеванию пациента. В других случаях больницы отказывались принимать наиболее сложных пациентов, и во избежание этого правительство США приняло закон, запрещающий больницам отказываться от госпитализации «слишком тяжелых» больных. Кроме того, фиксированная оплата входит в определенном смысле в противоречие с действительно оказанными услугами, характеристики и количество которых выражают в конечном итоге качество лечения [37].

Из всего изложенного следует вывод о необходимости установления адекватной системы контроля над деятельностью больниц с целью предотвращения возможных негативных явлений, связанных с внедрением СПО.

Таким образом, мы видим, что внедрение глобального бюджета без дополнительных механизмов, к которым относится, в первую очередь, внедрение методики расчета стоимости лечения больных для возмещения затрат больничных учреждений, может привести к определенным проблемам в работе лечебных учреждений и, соответственно, негативно сказаться на получении больными необходимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Australian National Telehealth Committee. Overview of Funding Arrangements for Health Services in Australia. URL: <http://www.telehealth.org.au>.
2. Fabre D., Calmes D., Vinemann N., Juchet H., Ducassez J.L. PMSI et urgences. URL: <http://www.urgence.net/lurgentiste/7edition>
3. Le financement des hopitaux. 2002. URL: <http://www.med.univtours.fr/santepub/economie/inhosp>.
4. Kriebler T.A. Health Policy. New Zealand. J.of Health Politics, Policy and Law. 2000; 25(5): 925-930.
5. Public Health. Health Insurance. The Republic of China Yearbook - Taiwan 2002, chpt 15-2.
6. Les depenses d'Assurance Maladie en 1998 en Poitou-Charentes. URL: <http://www.poitou-charentess.assurance-maladie.fr>

7. Bandow D. Canadian-Style Plan Would Worsen America's Medical System. Democrat's Health-Care Demagoguery. Human Events, 08.01.2003. URL: <http://www.humanevents.org/articles>.
8. Guinchart J. M. Demain, j'arrete de soigner! Revue Medecine Hygiene. 1999; 57: 967.
9. Skeie B., Mishra V., Vaaler S., Amlie E. A comparison of actual cost, DRG-based cost and hospital reimbursement for liver transplant patients. Transp.Intern. 2002. 15(9-10): 439-445.
10. Code de la securite sociale. Livre 1, Titre 7, Chapitre 4, Section 1: Budget global et forfait journalier. Loi 2001-1246-2001-12-21.
11. Decret n° 2001-656 du 20 juillet 2001 relatif au financement par forfait global de l'activite de soins, d'accueil et de traitement des urgences des etablissements mentionnes a Particle L.6114-3 du code de la sante publique. SS 1 134. Bulletin officiel n° 2001-29. Journal officiel du 22 juillet 2001.
12. Cocchi C., Gallina G., Monelli F. et al. Utilisation of an outmoded Patient Classification System for evaluating hospital performance. Proceedings of the 18-th International Case Mix Conference. Innsbruck. 2002: 209-223.
13. Hindle D., Duckett S. Reforming NHS financial flows: introducing payment by results. Department of Health. Annex 2 - Summary of international experience of casemix payment. URL: <http://www.doh.gov.uk/nhsfinancialreforms>.
14. Van Roekel K. Peru Pilots Hospital Financing Reform November 1998. URL: <http://www.phrproject.com/publicat>.
15. Jacobsen J., Amlie E. How to use DRGs as an integrated part of an internal hospital budget process? Proceedings of the PCS/E 11th International Working Conference. Oslo. 1995: 144-152.
16. Fetter R. B. Application of the DRGs in Utilization Review. Med. Care. 1980; 18: 23-26.
17. Hornbrook M.C. Hospital Case Mix: Its definition, Measurement and Use. Medical Care Review. 1982; 39(2): 73-123.
18. Horn S.D., Horn R.A. The Computerized Severity Index: a new Tool for Casemix Management. J.Med.Syst. 1986; 10: 73-78.
19. Knauss W., Draper E., Wagner D., Zimmerman J. Apache II: a Severity of Disease Classification System. Critical Care Med. 1985; 13(10): 818-829.
20. Kruse J. A., Thill-Baharozian M. C., Carlson R. W. Comparison of clinical assessment with APACHE II for predicting mortality risk in patients admitted to a medical intensive care unit. JAMA. 1988; 260: 1739-1742.
21. Vassar M. J., Holcroft J. W. The case against using the APACHE system to predict intensive care unit outcome in trauma patients. Crit.Care Clin. 1994; 10: 117-126.
22. Habicht T., Habicht J. DRG implementation process in Estonia - failure or success? Abstracts Proceedings 19-th PCSE Conference. Washington 9-11 October 2003. Preprint.
23. What has gone wrong with health care restructuring? Ontario Health Coalition. 1999. URL: http://www.web.net/ohc/fact_hospitalpolicy.
24. Young D. W. Privatizing Health Care: caveat emptor. Intern. // J. Health Planning Management. 1990; 5: 237-270.
25. Fetter R. B. et al. Application of the DRGs. Med.Care, 1980, 18: 33-36.
26. Fetter R. F. Les DRG, le prix et l'experience DRG dans le monde. J. Economie med. 1986; 4(5): 265-273.
27. Fetter R. B., Shin Y., Freeman J. L., Averill R. F., Thompson J. D. Casemix Definition by DRGs. Med.Care. 1980; 18 (suppl.): 1-53.
28. Moschetti K. Paiement prospectif a la pathologic Elements de bibliographie. URL: <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/pathologie/pathol13>.
29. Ellis R., McGuire T. G. Provider Behavior under Prospective Reimbursement: colt sharing and supply. J. Health Economics. 1986; 1(5): 129-151.
30. Hodkin, McGuire T. Payment Levels and Hospital Response to Prospective Payment. J. Health Economics. 1994; 13: pp. 1-29.
31. Coffey R. M., Louis D. Z. Case Mix in the USA: Fifteen Years of DRG-based Hospital Financing in the United States. Case Mix Global Views, Local Actions. Evolution in twenty Countries. IOS Press. 2001: 159-172.
32. Medicare Hospital Prospective Payment System. How DRG Rates are Calculated and Updated. August 2001, Office of Inspector General, Region IX. OEI-09-00-00200.
33. Feder J., Hadley J., Zuckerman S. How did Medicare's prospective payment system: the victim of aggravation bias? Review Economics ans Statistics, 1987.
34. Здравоохранение России: вчера, сегодня и через 10 лет. Сестринское дело. 2001; № 3.
35. Salkever D., Steinwacks D., Rupp A. Hospital costs and efficiency under per-service and per-case payment in Maryland : a tale of the carrot and the sick. Inquiry. 1986; 23: 56-66.
36. Register C.A. Hospital performance under the medicare prospective reimbursement system. Atlantic Economic J. 1988; 16(4): 62-76.
37. Nabarette H. La tarification par pathologic MEDCOST, 1999. URL: <http://www.medcost.fr/html/pmsi pm>.

Сведения об авторе:

Вязников Вадим Евгеньевич

директор филиала ООО «СК «Ингосстрах-М», д-р эконом. наук, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

664007, Иркутск, ул. Красноказачья, д. 21

Телефон: +7 (395) 253-4943

E-mail: igs_baza@mail.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Medical Care

Drawing on the International Experience in Setting up a System for Funding Medical Centers

V. E. Vyaznikov

The Irkutsk branch of the specialized company "Ingosstrah-M", 664007, Irkutsk, Krasnokazachiya St., 21, Russia

The article reviews the historical experience in implementing systems for funding hospitals through a so-called global budget. Some successful and unsuccessful attempts to introduce the global budget in hospitals are considered in the light of using this funding method in Russia in 2012. We describe the methods of hospital funding based on the actual amount of activity and present classifications of patients into groups that are homogeneous in relation to the level of treatment expenses.

KEYWORDS: global budget, patient classification systems (Case Mix), hospital funding.

Опыт внедрения инновационной модели управления в медицинском учреждении Самарской области

О. В. Тюмина

Клинический центр клеточных технологий (ГБУЗСО «Клинический центр»), Самара, Россия

В работе представлен опыт внедрения инновационной модели управления процессом разработки и внедрения инноваций в государственном медицинском учреждении Самарской области. Интегрированная модель системы управления была разработана и внедрена с использованием методологии организационного моделирования, реинжиниринга процессов, на основе принципов менеджмента качества стандарта ИСО 9001-2008 и матрично-штабной организационной структуры. Доказана эффективность её функционирования на примере разработки новых клеточных и лабораторных технологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инновационный процесс, система менеджмента качества, интегрированная модель системы управления.

ВВЕДЕНИЕ

Инновации в здравоохранении являются конечным результатом внедрения новшеств (открытий, результатов НИОКР) с целью получения экономического и социального эффектов. Инновационный подход должен стать точкой роста отрасли, именно технологические улучшения позволят сделать прорыв в развитии отечественной медицины [1]. Однако управление инновационной деятельностью в системе здравоохранения изучено недостаточно, особая сложность состоит в многообразии методов и приёмов. В Российской Федерации нет единого методологического подхода по управлению процессом разработки и внедрения новых медицинских технологий, не разработана методология оценки эффективности управления инновационным процессом в медицинском учреждении. Существует необходимость создания унифицированного для медицинских организаций алгоритма процесса разработки инноваций с учётом специфики отрасли, чем и обусловлена актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: оптимизация системы управления процессом разработки и внедрения новых медицинских технологий для повышения её эффективности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – система управления процессом разработки и внедрения новых медицинских технологий. Предмет исследования – эффективность внедрения инноваций в медицинском учреждении (на примере клеточных и лабораторных технологий). Единицы наблюдения: структурные и функциональные элементы системы управления инновационным

процессом, экспертизы качества медицинской услуги (24 860), анкеты социологического опроса пациентов (1960 анкет) и врачей (106 анкет), карты расчёта коэффициентов результативности (51). В исследовании использованы следующие методы: структурный анализ и функциональное моделирование процессов, метод экспертных оценок, организационное моделирование, графический метод формализованного представления систем управления, метод реинжиниринга процессов, т.е. радикальное переосмысление и перепроектирование бизнес процессов организации для достижения резких, скачкообразных улучшений главных показателей деятельности учреждения, а также параметрические, социологические, статистические методы.

Клинической базой для проведения настоящего исследования являлось государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Клинический центр клеточных технологий» (далее КЦКТ), работает с 2003 г. и является уникальной формой инновационной организации. Деятельность КЦКТ направлена на удовлетворение потребности населения в новых клеточных, лабораторных и репродуктивных технологиях и включает заготовку, обработку и длительное криогенное хранение пуповинной крови, предоставление ее донорских образцов для применения, а также лабораторную диагностику и лечение бесплодия. За период работы с 2003 г. проведена заготовка 6 236 публичных образцов пуповиной крови и 1 630 образцов пуповинной крови для персонального (именного) хранения, проведено 18 884 HLA - типирований образцов крови, 1 563 определений резус-фактора плода по крови матери, более 40 000 гематологических лабораторных анализов, а также проведено 2 240 циклов экстракорпорального оплодотворения.

Организационная структура управления КЦКТ является линейно-функциональной и представляет собой совокупность производственных, специализированных по выполняемым функциям (линейные подразделения), и административно-хозяйственных (функциональных) отделов. Для разработки новой организационной структуры учреждения использовались такие методы, как организационное моделирование и реинжиниринг процессов. Оценка эффективности системы управления инновационным процессом в организации проводилась параметрическим методом ежеквартально и ежегодно по трём наиболее значимых для системы здравоохранения параметрам – по медицинской, социальной и экономической эффективности. Для оценки медицинской эффективности мы использовали коэффициент качества (K_k) новой медицинской технологии (услуги), вычисляемый по данным экспертизы первичных документов (сплошным методом), а также анализа жалоб и претензий пациентов, получающих медицинские услуги в КЦКТ. Для оценки социальной эффективности медицинской технологии мы использовали коэффициент социальной удовлетворенности (K_o), который определяли путём проведения социологических опросов пациентов (сплошным методом) по специально разработанной анкете с балльной системой оценки от 1 (очень плохо) до 5 (очень хорошо); средний возраст анкетированных составил $34 \pm 3,2$ года (от 18 до 47 лет).

Для оценки экономической эффективности мы рассчитывали коэффициент объема (K_o) выполненных новых медицинских услуг и коэффициент экономичности ($K_{эк}$) (отношение фактических расходов к плановым). На основании этих четырех коэффициентов рассчитывался интегральный коэффициент эффективности инновационного процесса:

$$K_{эф} = K_k \times K_o \times K_c \times 1 / K_{эк}$$

оптимальное значение $K_{эф}$ равно 1.

Для оценки удовлетворенности персонала системой управления в организации использован метод анализа «важность-исполнение» в сочетании с теорией мотивации труда Герцберга [2]. В специальной анкете персонал КЦКТ просили оценить по пятибалльной шкале Лайкерта каждый из шестнадцати атрибутов Герцберга (сначала в контексте их важности для персонала, затем – в контексте удовлетворенности ими).

Для анализа динамики определяемых коэффициентов (K_k , K_o , K_c , $K_{эк}$, $K_{эф}$) использовался метод построения интервальных динамических рядов, выравнивание которых проводилось способом наименьших квадратов, что позволяло наиболее объективно выявить тенденцию развития изучаемого явления. Результаты исследования были подвергнуты обработке методами параметрической и непараметрической статистики с использованием программ STATISTICA FOR WINDOWS

версии 6.0 и MS Office Excel 2003. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95 % и более ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инновационный процесс для медицинской организации мы представили в виде схемы (рис.1). Входным элементом, началом данного процесса является новшество (открытие, изобретение, новая технология), далее идут такие этапы, как «Разработка», «Регистрация» и «Внедрение» новации, на выходе – широко используемая новая медицинская услуга, заканчивается полный инновационный цикл снижением спроса на медицинскую услугу (технологии) в связи с её устареванием.

Новшество – оформленный результат фундаментальных, прикладных исследований, разработок в виде открытий, изобретений, патентов, товарных знаков, рационализаторских предложений, ноу-хау, новый или усовершенствованный продукт (технологический процесс). *Новация* – это новшество, основанное на использовании достижений науки и передового опыта, обеспечивающее повышение эффективности производственной системы или качества продукции. *Инновация* – конечный результат внедрения новшества (нововведение) с целью изменения объекта управления и получения экономического, социального, экологического или другого вида эффектов. Основные компоненты инновационного процесса: 1) наличие новшества (новации); 2) нововведение (результат внедрения новой продукции или процесса); 3) диффузия инновации (применение новых продуктов, услуг, технологий в новых местах и условиях).

Новые медицинские технологии (НМТ) – это впервые предлагаемые к использованию на территории РФ или усовершенствованные совокупности методов (приемов, способов) лечения, диагностики, профилактики, реабилитации, с помощью которых данные методы осуществляются. Выдача разрешений на применение НМТ до 1 января 2012 г. проводилась на основании результатов соответствующих исследований, испытаний и экспертиз, подтверждающих эффективность и безопасность медицинской технологии. Документом, подтверждающим факт разрешения на применение НМТ, являлось разрешение, подписанное руководителем Росздравнадзора, при этом медицинская технология переставала считаться новой и могла использоваться без ограничений всеми лицами, осуществляющими медицинскую деятельность в соответствии с законодательством РФ [3]. Письмо Росздравнадзора от 16 ноября 2007 г. № 01И-773/07 разъясняло, какое обоснование на применение новой технологии необходимо иметь медицинскому учреждению: до 2004 г. – методические рекомендации, утверждённые Минздравом России, с 2007 г. – подлинник или нотариально заверенную копию Разрешения на применение НМТ с приложением и полным описанием

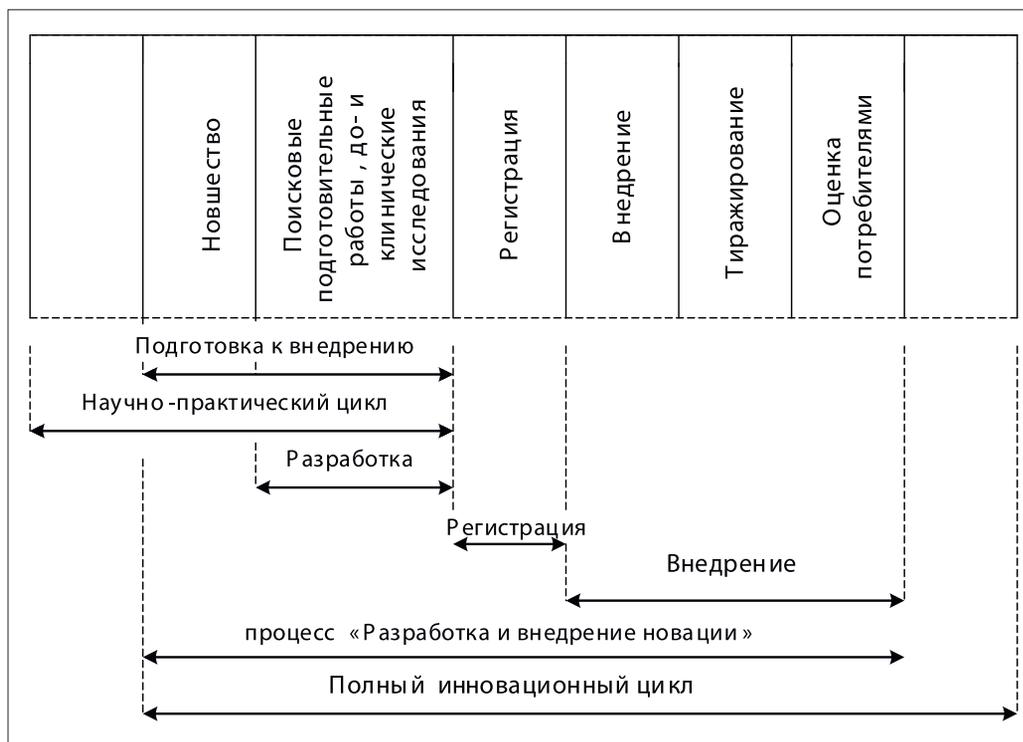


Рис. 1. Схема инновационного процесса

технологии [4]. Данное положение резко снижало внедрение и тиражирование НМТ в лечебных учреждениях, так как организация-разработчик несла ответственность за использование инновации в других организациях и потому разрешение и описание НМТ третьим лицам не выдавала. Таким образом, распространение инноваций в РФ становилось практически невозможным. Вступивший в силу с 1 января 2012 г. Федеральный закон №323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» вопросы разработки и внедрения медицинских технологий не регулирует, в ст.2. закона, где перечислены основные понятия, отсутствует определение медицинских технологий [5]. Кроме того, установленные ранее требования об использовании в практике здравоохранения методов профилактики, диагностики и медицинских технологий, разрешённых к применению в установленном порядке, признаны утратившим силу в связи с принятием нового закона. Таким образом, с 1 января 2012 г. осуществление функции по выдаче разрешений на применение новых медицинских технологий полностью прекращено, поэтому в настоящее время для применения новых медицинских технологий получать разрешение не требуется, если иное не установлено законом (планируется регистрация биомедицинских клеточных технологий в проекте нового ФЗ «О биомедицинских клеточных технологиях») [6]. После существовавшей в 2007-2011 гг. процедуры обязательной государственной регистрации новых медицинских технологий произошла полная отмена действовавшего регламента, сняты имевшиеся административные барьеры для внедрения инноваций

в здравоохранении. В настоящее время требуется приведение в соответствие новому ФЗ действующих нормативно-правовых актов, вступающих в противоречие с этим законом в вопросе разработки и регистрации новых технологий.

В КЦКТ в 2007-2011 гг. проходила разработка инновационных лабораторных технологий и клеточных технологий; были разработаны и внесены в государственный реестр следующие новые медицинские технологии: «Диагностика резус-фактора плода по крови матери»; «Диагностика пола плода по крови матери»; «Генетическое типирование HLA системы методом SSO с использованием xMAP технологии»; «Заготовка, обработка и хранение плацентарной/пуповинной крови». Это позволило рекомендовать данные технологии для внедрения в медицинских учреждениях.

В 2009 г. мы провели оценку сильных и слабых сторон инновационной деятельности КЦКТ за предшествующие 2 года (2007-2009 гг.). На основе параметрического и экспертного метода были выявлены узкие места функционирования линейно-функциональной системы управления (рис.2), разработаны варианты решения организационных проблем для повышения эффективности управления.

Проведенный комплексный анализ показал, что линейно-функциональный тип организационной структуры является неэффективным для управления процессом разработки и внедрения новаций и требует коренной перестройки. Это подтвердили и результаты исследования, а именно: низкие показате-

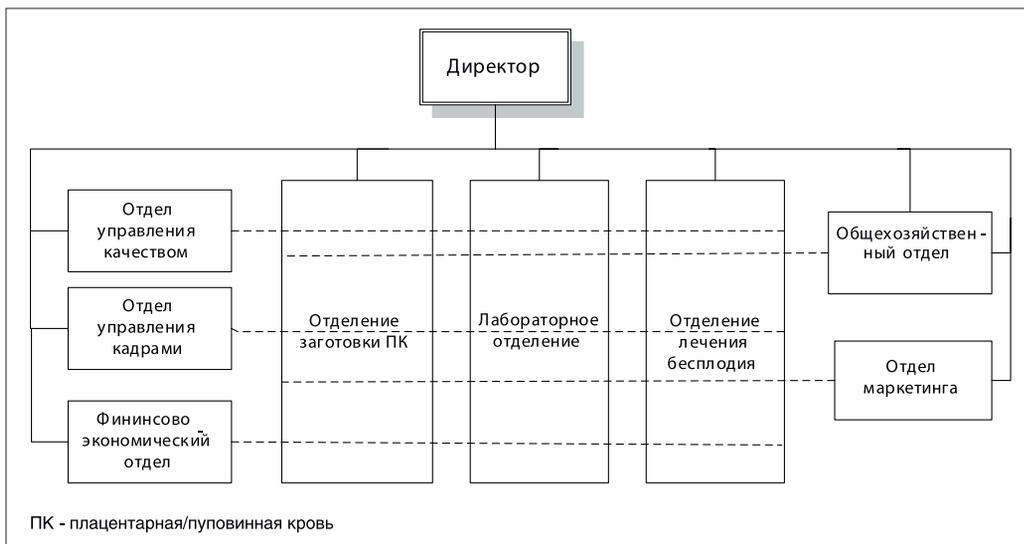


Рис. 2. Схема линейно-функциональной структуры управления КЦКТ

ли удовлетворенности пациентов ($K_c = 0,65 \pm 0,07$); низкая оценка персоналом степени удовлетворенности своей работой (от 2,7 до 3,3 баллов по пятибалльной шкале); низкие показатели качества ($K_k = 0,64 \pm 0,01$); низкие показатели экономической эффективности ($K_{эк} = 1,19 \pm 0,02$); несоответствия, выявленные в результате диагностического аудита (отсутствие установленных регламентов процессов и четкого распределения ответственности персонала, отсутствие управления как процессами, связанными с потребителями, так и процессами сбора и анализа данных и постоянного улучшения качества услуг).

Данная ситуация потребовала проведения в 2010 г. реинжиниринга всех процессов для совершенствования системы управления с целью повышения качества новых медицинских услуг и эффективности деятельности организации. Для решения данных вопросов было проведено организационное моделирование новой структуры управления. За основу (эталон) был принят матрично-штабного тип организационной структуры, позволяющий обеспечить необходимую гибкость в управлении при соблюдении принципов системы управления качеством на основе международного стандарта ISO 9001:2008 (ГОСТ Р ИСО 9001-2008, далее «стандарт»). Матрично-штабная структура управления предполагает увеличение степени децентрализации, появление тематического (руководитель инновационного проекта) и координационного уровней управления (координатор инновационного проекта), увеличение количества горизонтальных связей, вовлечение большего количества сотрудников в процесс выявления проблем и в управление (рис. 3).

Интеграция системы менеджмента качества на основе стандарта в общую систему управления происходит через внедрение процессного подхода в управление и выполнение основных 8 принципов стандар-

та ИСО 9001-2008, а также выделения тематического уровня (ответственное лицо, принимающее решения) и координационного уровня (уполномоченный по качеству в организации), который координирует, анализирует всю деятельность организации в области системы менеджмента качества.

Эффективность разработанной и внедренной интегрированной модели системы управления подтверждается положительной динамикой в сравниваемых периодах до и после начала внедрения инноваций в КЦКТ, т.е. в 2007-2009 гг. и 2010-2011 гг., следующих коэффициентов: качества (до внедрения $K_k = 0,64 \pm 0,01$, после внедрения $K_k = 0,89 \pm 0,03$; различие достоверно: $p < 0,05$), социальной удовлетворенности (до: $K_c = 0,65 \pm 0,07$; после: $K_c = 0,90 \pm 0,01$; $p < 0,05$), экономической (до: $K_{эк} = 1,19 \pm 0,02$; после: $K_{эк} = 0,90 \pm 0,01$; $p < 0,05$). Положительный средний темп прироста (4,6 %) (2010-2011 гг.) коэффициента эффективности внедрения новых технологий наблюдался с момента внедрения интегрированной системы управления, что свидетельствует о достоверном влиянии проводимых преобразований на эффективность управления инновационным процессом, направленным на повышение качества медицинских услуг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышения эффективности инновационных процессов в медицинской организации можно достигнуть, используя методы организационного моделирования и реинжиниринга процессов. Внедрение интегрированной модели системы управления на основе принципов менеджмента качества стандарта ИСО 9001-2008 и матрично-штабной организационной структуры позволяет оптимизировать порядок взаимодействия подразделений, увеличить их саморегулируемость, установить порядок управления, планиро-

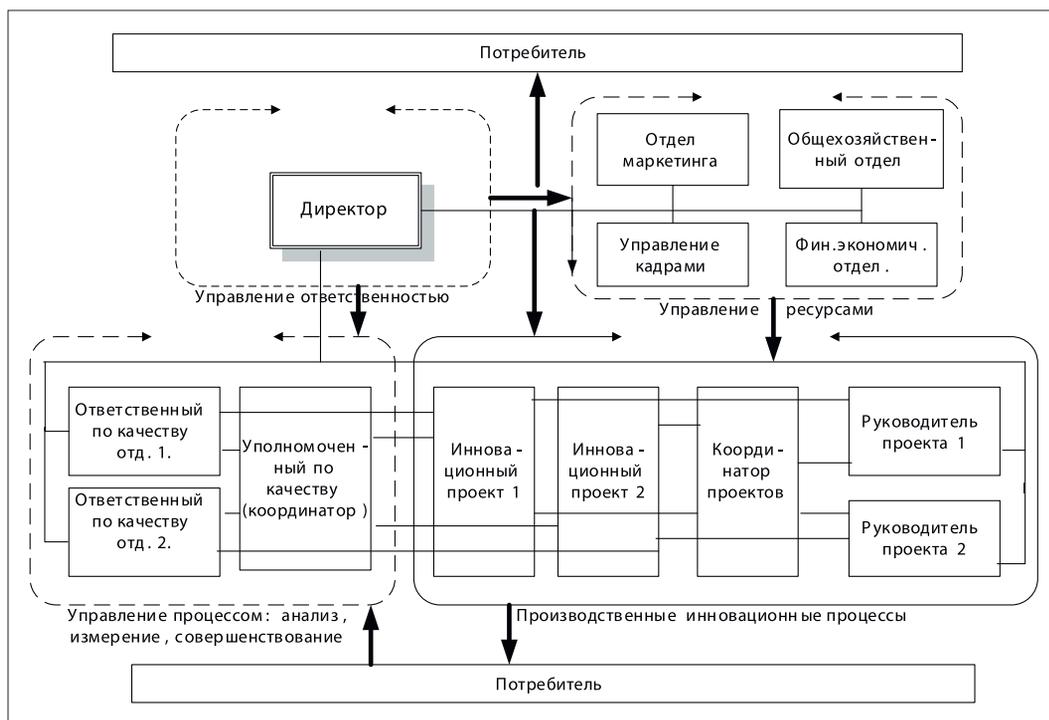


Рис. 3. Модель интегрированной системы управления

вания, обеспечения, контроля и улучшения качества работы, создать заинтересованность в качественных медицинских услугах для всех сотрудников, что в итоге повышает эффективность разработки и внедрения новых технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пилипенко П. И. Нормативно-правовые аспекты применения медицинских технологий. Вестник Росздравнадзора. 2009; № 4: 4–9.
2. Herzberg F. The Motivation to Work, New York. JohnWiley and Sons. 1959; ISBN 978-1-56000-634-3.
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 20.07.2007 № 488 “Об утверждении административного Регламента Федеральной Службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по выдаче разрешений на применение новых медицинских технологий”.

4. Письмо Росздравнадзора от 16.11.2007 № 01И-773/07 «Об использовании медицинских технологий». URL: <http://lawru.info/base06/part2/d06ru2458.htm>.
5. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
6. Проект Федерального закона «О биомедицинских клеточных технологиях». URL: http://www.minzdravsoc.ru/docs/doc_projects/535.

Сведения об авторе:

Тюмина Ольга Владимировна

директор ГБУЗСО «Клинический центр клеточных технологий», канд. мед. наук

Адрес для переписки:

443095, Самара, ул. Ташкентская, д.159
Телефон: 8(846) 956-4455, с. т. 8(902)2912788,
E-mail: director@cordbank.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Regions of Russia

The Implementation of an Innovative Management Model in a Medical Center in the Samara Region

O. V. Tumina

State Budget Healthcare Institution «Clinical Center of Cell Technologies», 443095, Samara, Tashkentskaya St., 159, Russia

The article presents the experience of implementing an innovative model for managing the development and implementation of innovations at a state medical institution in the Samara region. This model of integrated management system was created and implemented using the methods of organizational modeling, process reengineering, the principles of quality management standard ISO 9001-2008, and matrix organizational structure. The efficacy of this approach is illustrated with the example of developing new cellular and laboratory technologies.

KEYWORDS: innovative process, quality management system, model of integrated management system.

Международное сотрудничество в области оценки технологий здравоохранения

Л. В. Максимова

Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении (НЦОТЗ), Москва, Россия

В статье анализируются вопросы гармонизации и стандартизации на транснациональном уровне методологических аспектов оценки технологий здравоохранения (ОТЗ), включая клинико-экономическую оценку; рассматриваются предпосылки и формы международного сотрудничества, деятельность транснациональных ассоциаций в области ОТЗ и новейшие методологические разработки Европейской сети оценки технологий здравоохранения (European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Международная сеть агентств по ОТЗ (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INANTA), Международное общество фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR), Международное общество оценки технологий здравоохранения (Health Technology Assessment International, HTAi), Европейская сеть оценки технологий здравоохранения (European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA), стержневая модель ОТЗ (HTA Core Model), база данных EVIDENT, оценка сравнительной эффективности лекарственных препаратов (relative effectiveness assessment, REA).

Последние десятилетия характеризуются ужесточением требований к обоснованию необходимости широкого практического применения и финансирования тех или иных медицинских технологий¹ из общественных средств. В настоящее время оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) политически признана и структурно оформлена практически во всех экономически развитых и многих развивающихся странах [1]. В России института ОТЗ пока нет, но предпосылки формирования собственной системы клинико-экономической экспертизы с учетом лучших мировых практик назрели давно. Международное сотрудничество в области ОТЗ позволяет избежать дублирования усилий, наладить взаимовыгодный обмен методическими разработками в целях улучшения доступности высокоэффективных лекарственных средств, медицинских изделий и других технологий.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМ ОТЗ РАЗЛИЧНЫХ СТРАН

Активный процесс создания национальных агентств и институтов по ОТЗ в большинстве ведущих стран мира наблюдался уже в 1980-1990-е гг. Однако он и сегодня далек от завершения. Ежегодно создаются новые агентства, институты и структуры по ОТЗ в странах Центральной и Восточной Европы, ближнего зарубежья, Латинской Америки, Азии и

Африки. В одних странах агентства по ОТЗ являются государственными структурами и входят в состав министерства здравоохранения (например, в Польше). В других – это независимые организации, обеспечиваемые финансированием из государственного бюджета (например, в Великобритании). Есть структуры по ОТЗ, которые имеют комбинированное финансирование или финансируются из региональных и частных источников. В ряде стран одновременно существует несколько агентств и структур, занимающихся ОТЗ (Германия, Швеция). При всем разнообразии организационных форм их объединяет главная цель – готовить надежные клинико-экономические данные для информирования лиц, принимающих решения (ЛПР) и обоснования решений о перераспределении ограниченных ресурсов системы общественного здравоохранения. Неслучайно ОТЗ называют «мостиком между политиками и экспертами».

Программы ОТЗ нацелены на выполнение нескольких функций – от координации проведения оценок и составления и распространения экспертных заключений (Шведский совет по оценке технологий здравоохранения, SBU) до консультирования ЛПР по вопросам доступа на рынок и возмещения стоимости медицинских технологий (Институт проблем качества и эффективности Германии, IQWIG). В ряде государств организации по ОТЗ участвуют в принятии решений о ценообразовании (Франция, Австралия).

В целом, налицо возрастающая роль ОТЗ в политике здравоохранения [2]. Но в каждой стране ОТЗ – это независимый процесс, а его влияние на принятие политических решений имеет свои особенности

¹ Под медицинскими технологиями в данном контексте подразумеваются все существующие методы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов, включая применение вакцин, лекарственных препаратов (ЛП) и медицинских изделий, а также программы и системы, используемые для охраны и поддержания здоровья человека.

(табл. 1). Ключевые решения по доступу медицинских технологий на рынок, возмещению их стоимости, а также ценообразованию принимаются на национальном и региональном уровнях. Зачастую такие решения по одним и тем же технологиям различаются от страны к стране.

Методы и инструменты, применяемые в разных странах при подготовке экспертных заключений по новым и уже используемым технологиям, имеют тенденцию к сближению и унификации. Недавний обзор руководств по экономической оценке технологий в здравоохранении, проведенный на примере пяти стран (Канада, Нидерланды, Швеция, Англия и Австралия), показал, что по большинству положений ОТЗ руководства разных стран применяют одинаковые подходы, включая выбор технологий сравнения, временные горизонты, использование показателя приращения эффективности затрат и выбор метода анализа. Различия в методах, по мнению авторов обзора, не столь принципиальны и позволяют сделать вывод о гармонизации руководств указанных стран по ключевым аспектам ОТЗ [3].

Однако, несмотря на близость методологических подходов и принципов, используемых в разных странах, наблюдаются значительные различия в стандартах подготовки отчетов по ОТЗ, что затрудняет процесс обмена информацией и удлиняет сроки внедрения новых технологий [4].

В практической политике ряда ведущих стран эти вопросы решаются посредством применения современных методик переноса фактических клинико-экономических данных, полученных в одной стране, в другую страну, нуждающуюся в обосновании решений о внедрении новой технологии. При этом переносятся не только клинические и эпидемиологические данные, которые обладают относительной независимостью от специфики конкретной страны, но и экономические данные. Использование таких методик позволяет ускорить подготовку адекватной доказательной базы, обеспечивая своевременный доступ новых технологий на рынок.

ПРЕДПОСЫЛКИ МЕЖДУНАРОДНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА В ОБЛАСТИ ОТЗ

Сближение функций и процедур контрольно-разрешительных систем отдельных стран, в первую очередь европейских, способствовало стандартизации клинической экспертизы и привело к созданию в середине 1990-х гг. Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА). ЕМА – наднациональный орган, уполномоченный на базе единой методологии проводить предрегистрационную экспертизу лекарственных препаратов (оценку их безопасности и клинической эффективности) и принимать решения об их допуске на рынки

стран-членов Европейского Союза и ряда других государств Европы. Основные положения, касающиеся стандартизации клинической экспертизы, взаимного признания данных клинических исследований и лицензирования лекарственных препаратов (ЛП), получили отражение в Директиве 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета Евросоюза от 6 ноября 2001 г. «О своде законов в отношении лекарственных препаратов для человека» и других документах ЕС. Стандартизация правил предрегистрационной экспертизы способствовала существенному уменьшению времени, необходимого для выхода ЛП на рынок, повышению их доступности в Европе и мире.

Однако предрегистрационная экспертиза и лицензирование (получение разрешения на маркетинговую авторизацию), или так называемый первый этап экспертизы, не обеспечивают полноценного доступа технологии на рынок и ее включения в программы финансирования из средств системы здравоохранения. Это решается в ходе второго этапа экспертизы, т.е. проведения оценки сравнительной клинической и экономической эффективности медицинской технологии по отношению к используемым в реальной практике альтернативам и выбора оптимального варианта.

Наднационального органа, подобного ЕМА, ответственного за проведение второго этапа экспертизы перед включением новой технологии в программы возмещения и принятием решений о ценообразовании, не существует. Исполнительные органы ЕС придерживаются мнения, что для обеспечения доступности ЛП необходимо продолжать практику, при которой проведение ОТЗ и принятие окончательного решения о допуске и внедрении ЛП на рынок, должны реализовываться на национальном уровне. Считается особенно важным, чтобы результаты ОТЗ в каждой стране имели самостоятельный характер и никоим образом не препятствовали решениям о лицензировании. Регулирующие органы и агентства по ОТЗ и плательщики должны быть институционально отделены друг от друга. Таким образом, стратегия развития ОТЗ исключает гармонизацию решений о допуске на рынок, возмещении стоимости и ценообразовании [6]

Вместе с тем нужно подчеркнуть огромную важность таких достижений, как обмен методологическими подходами, создание усилиями многих стран стандартизированных моделей подготовки и представления результатов экспертизы, охватывающих не только ЛП, но и медицинские изделия, а также использование этих моделей для повышения качества и достоверности оценки в рамках отдельных стран. Малые государства, которые не могут вкладывать значительные финансовые ресурсы в развитие систем ОТЗ, благодаря сотрудничеству получают уникальную возможность пользоваться наработками в этой области ведущих стран.

Таблица 1. Роль ОТЗ в политике здравоохранения различных стран [5]

Страна	Название главного национального агентства по ОТЗ	Цель оценки			Устранение региональных различий	Статус агентства		На какие управленческие решения влияет ОТЗ	Количество подготовленных заключений, 2009.
		Оценка терапевтической ценности	Эффективность расходов средств	Влияние на бюджет		Часть организации, уполномоченной принимать решения по возмещению стоимости и ценообразованию	Самостоятельная структура		
Австралия	PBAS	+	+	+			Цена и доступ на рынок	228	
Бразилия	CITEC	+	+			+	Только доступ на рынок	14	
Канада	CADTH	+	+		+	+	Только доступ на рынок	28	
Англия	NICE	+	+		+	+	Только доступ на рынок	17	
Франция	HAS (комиссия по транспарентности)	+				+	Цена, возмещение и доступ на рынок	657	
Германия	IQWiG	+	+			+	Возмещение и доступ на рынок	6	
Италия	AIFA	+	+			+	Цена и возмещение (ограниченное влияние)	Нет данных	
Нидерланды	CVZ	+	+			+	Цена, возмещение и доступ на рынок	41	
Новая Зеландия	PHARMAC	+	+			+	Цена и доступ на рынок	58	
Польша	AOTM	+	+			+	Цена и доступ на рынок	66	
Шотландия	SMC	+	+		+	+	Только доступ на рынок	82	
Южная Корея	HIRA	+	+			+	Цена и доступ на рынок	53	
Испания	SANIAQ (Каталонское агентство по ОТЗ)	+	+			+	Только доступ на рынок	6	
Швеция	TVL	+	+			+	Цена и доступ на рынок	30	
Турция	SSK	+	+			+	Цена и доступ на рынок	Нет данных	

В настоящее время унификация методологии и инструментов ОТЗ происходит благодаря двум факторам. Во-первых, углубляются интеграционные процессы «снизу», появляются более рациональные и эффективные методы оценки технологий и формы практического использования ее результатов, а также передовые системы подготовки организационного и кадрового потенциала. Во-вторых, имеется поддержка «сверху», т.е. наличие политической воли. Так, Евросоюз и Европейская комиссия активно поддерживают интеграционные процессы, способствуя снижению постлицензионных барьеров и ускорению решений по возмещению стоимости и ценообразованию*. Важная роль в продвижении ОТЗ принадлежит и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всемирному банку, взаимодействующим с министерствами здравоохранения различных стран и профессиональными объединениями в этой области.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЪЕДИНЕНИЯ В ОБЛАСТИ ОТЗ. ЕВРОПЕЙСКИЙ ПРОЕКТ EUnetHTA

Углубление интеграционных процессов в области ОТЗ привело в 1990-е гг. к появлению международных ассоциаций и сетей агентств и организаций по оценке технологий в здравоохранении. Их членами становились государственные и независимые национальные агентства, университеты, исследовательские организации и центры, представители пациентских организаций и индустрии, т.е. те, кто участвует в проведении исследований в области ОТЗ, и те, кто готовит экспертные заключения и оказывает влияние на окончательные решения. Деятельность международных объединений нацелена на повышение прозрачности, эффективности и практической значимости ОТЗ посредством разработки, внедрения и совершенствования стандартизированных методических рекомендаций и руководств, отражающих самый передовой международный опыт.

Первым объединением в области ОТЗ стала Международная сеть агентств по ОТЗ – INАHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment; www.inahta.org), созданная в 1993 г. Ее членами являются главным образом формальные (в основном государственные) агентства по ОТЗ, свыше половины финансирования которых осуществляется из средств системы здравоохранения. В настоящее время членами INАHTA являются 53 агентства по ОТЗ из 29 стран, расположенных в Северной и Южной Америке, Европе, Азии и Австралии.

* Директива ЕС 89/105 о прозрачности ценовой политики и возмещении стоимости ЛП предписывает обязательность принятия решения по указанным вопросам соответствующими органами государств-участников в течение 180 дней с момента получения лицензии на ЛП при наличии доказательных данных клинических исследований

В 1995 г. было создано Международное общество фармакоэкономических исследований и оценки исходов – ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; www.ispor.org). Хотя основная цель ISPOR – способствовать развитию фармакоэкономики и оценке исходов, оно уделяет большое внимание совершенствованию методологии ОТЗ как инструмента политики здравоохранения. ISPOR насчитывает свыше 11000 членов и имеет более 60 отделений в различных странах мира. ISPOR проводит ежегодные конференции своих членов в США, Европе, странах Азии и Латинской Америки, является мощной платформой для обмена научными разработками в области фармакоэкономики и ОТЗ, обладает колоссальным образовательным ресурсом и, в целом, представляет собой форум для обобщения опыта и выработки рекомендаций в области политики здравоохранения. ISPOR издает научно-практический журнал «Экономическая оценка в здравоохранении» (Value in Health).

В 2003 г. было учреждено Международное общество оценки технологий здравоохранения – HTAi (Health Technology Assessment International; www.htai.org), членами которого являются организации и отдельные представители из 59 стран. В фокусе внимания HTAi – разработка инструментария проведения ОТЗ на уровне ЛПУ и создание моделей оказания интегрированной медицинской помощи и повышения ее доступности. HTAi подписаны меморандумы о сотрудничестве в продвижении ОТЗ с такими организациями, как ВОЗ и ее региональные отделения, INАHTA, Европейская комиссия и американское Агентство по исследованиям в здравоохранении и его качеству (Agency for Health Research and Quality, AHRQ). HTAi издает «Международный журнал по оценке технологий в здравоохранении» (International Journal of Technology Assessment in Health Care).

Особой интенсивностью отличаются процессы интеграции в области ОТЗ в Европе. Уже на начальных этапах становления систем ОТЗ в европейских странах на передний план выдвинулись вопросы сотрудничества и обмена информацией, стала очевидной необходимость формализации сотрудничества между растущим числом европейских учреждений и институтов, занятых в этой сфере. Начиная с 1990-х гг., стали последовательно реализовываться проекты в области ОТЗ: EUR-ASSESS (1994-1997), HTA-Europe (1997-1999), ECHTA (1999-2001), которые привели к созданию в 2006 г. Европейской сети оценки технологий здравоохранения – EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment; www.eunethta.eu). Сеть явилась ответом на решение ЕС и Европейской комиссии учредить официальную, постоянно действующую и эффективную организацию, объединяющую структуры по ОТЗ в Европе.

Она объединяет не только ведущие агентства, но и отделы министерств здравоохранения и группы исследователей, специализирующихся в области оценки технологий здравоохранения в странах, где формальных агентств не создано. В сеть входят 64 организации из 34 стран, в ней представлены все государства-члены Европейского союза, а также другие страны Европы (Исландия, Норвегия, Сербия, Швейцария, Россия). Среди неевропейских стран-членов сети – США, Канада, Австралия и Израиль. Главная цель EU net HTA – способствовать повышению значимости ОТЗ в политике здравоохранения в Европе и внедрению ОТЗ в странах с ограниченным опытом в этой области.

Первый проект Европейской сети ОТЗ в 2006-2008 гг. был посвящен анализу стандартов отчетности в области ОТЗ, условий для взаимодействия при подготовке отчетов и для обмена результатами оценки технологий здравоохранения между странами Европы. В настоящее время в рамках сети реализуется совместный проект 2010-2012 гг. (Joint Action 2010-2012 гг.), сфокусированный на трех важнейших направлениях:

- 1) выработка единых методологических руководств,
- 2) проведение ОТЗ с участием организаций-членов сети,
- 3) распространение результатов оценок в Европе.

Важным направлением деятельности Европейской сети ОТЗ является разработка коммуникационных инструментов для обеспечения взаимодействия между членами сети на основе использования интернет-технологий, позволяющих аккумулировать и хранить большие объемы информации и лишенных недостатков низкоэффективных и затратных по времени способов коммуникации посредством обмена электронными посланиями или прямого общения.

В рамках проекта 2010-2012 гг. функционирует 8 рабочих групп. Особого внимания заслуживают результаты работы рабочей группы № 4 по созданию стержневой модели ОТЗ (HTA Core Model). С помощью этой модели можно адаптировать данные клинико-экономической оценки, полученные совместными усилиями органов по ОТЗ в разных странах, к условиям отдельной страны. Применение стержневой модели позволяет внедрять инновационные подходы при подготовке экспертных заключений, существенно упростить процесс их подготовки на европейском уровне и улучшить их качество.

Модель представляет собой стандартизованный высокоструктурированный метод подготовки и представления данных клинико-экономической экспертизы с применением вэб-технологий. Она состоит из девяти мультидисциплинарных доменов, которые подразделяются на темы и подтемы. Различные комбинации доменов, тем и подтем формируют элементы ОТЗ, которые делятся на существенные и несущественные в зависимости от степени важности с позиций политики здра-

воохранения и возможности переноса данных оценки из страны в страну. Для каждой технологии производится оценка релевантности каждого ее элемента, и по каждому релевантному элементу формулируется конкретный вопрос исследования. В стержневой модели оцениваются только существенные элементы. С помощью модели на основе систематического обзора литературы готовятся отчеты по существенным (стержневым) элементам ОТЗ (Core HTAs), содержащие обзор результатов оценки по каждому домену.

Подготовка отчетов по существенным элементам ОТЗ или более упрощенных (либеральных) вариантов отчетов, когда оценкой охвачены только один или несколько (но не все девять) доменов (liberal use), ведется группами исследователей из разных стран, деятельность которых координируется из одного центра. В первых двух пилотных проектах по построению стержневых моделей ОТЗ – для хирургических и диагностических медицинских изделий – в качестве координатора выступало финское агентство по ОТЗ (FINOHTA). При этом стержневая модель не может подменять процесс ОТЗ в конкретной стране или регионе. Она не содержит рекомендаций относительно внедрения тех или иных технологий (табл. 2).

Еще одно важное направление деятельности Европейской сети ОТЗ, реализуемое рабочей группой № 7, – это создание и поддержание структурированной и стандартизированной онлайн базы данных EVIDENT, позволяющей обмениваться информацией по новым технологиям для устранения пробелов доказательной базы, выработки совместных рекомендаций по проведению дальнейших исследований или получения дополнительных сведений о новой технологии до ее выхода на рынок. Интернационализация технологий здравоохранения вынуждает органы по ОТЗ разрабатывать способы обмена доказательствами и результатами оценки. Большим препятствием для внедрения новых высокочрезвычайно затратных технологий и принятия решений о возмещении затрат является недостаточность данных о клинической эффективности, полученных в реальной практике или прагматических клинических исследованиях. В ряде стран созданы политические механизмы, обеспечивающие временный доступ на рынок перспективных технологий при условии, что в последующем будут предоставляться дополнительные данные в поддержку решения (доступ с генерацией дополнительных доказательств, access with evidence generation, AEG). Цель EVIDENT – аккумулировать доказательные данные по перспективным технологиям и облегчать принятие обоснованных решений по их своевременному внедрению в международном масштабе.

Новым направлением деятельности Европейской сети ОТЗ, реализуемым рабочей группой № 5, является сотрудничество в области совершенствования и стандартизации методологии оценки сравнительной эффек-

Таблица 2. Структура отчетов по ОТЗ на базе стержневой модели (HTA Core Model) [7]

Домены модели*	Отчет по оценке существенных элементов ОТЗ		Локальный отчет по ОТЗ	
1. Проблема здравоохранения и технология для ее решения, используемая на данный момент 2. Описание и технические характеристики технологии 3. Безопасность 4. Эффективность (включая точность) 5. Затраты и экономическая оценка 6. Анализ этических аспектов	↔	Мультидисциплинарная оценка с помощью HTA Core Model Все существенные элементы Обзор результатов оценки Отсутствие рекомендации по применению технологии	↔	Оценка технологии для локального применения Информация из отчета по существенным элементам ОТЗ и/или из совокупности структурированных данных по ОТЗ
7. Организационные аспекты 8. Социальные аспекты 9. Юридические аспекты	Возможность упрощенного варианта HTA Core Model		Учитываются местные данные и потребности	

* Жирным шрифтом выделены наиболее существенные из 9 доменов.

тивности ЛП (Relative Effectiveness Assessment, REA). Согласно определению Фармацевтического форума, созданного по инициативе Европейской комиссии по содействию качеству и инновациям в здравоохранении посредством совершенствования механизмов ОТЗ, REA представляет собой методологию сравнения – в условиях реальной практики – безопасности и эффективности двух или нескольких альтернативных технологий здравоохранения, используемых для достижения одного и того же желаемого результата лечения [8]. В 2007 г. Фармацевтический форум выступил с инициативой наладить открытый и надежный обмен данными по сравнительной клинической эффективности между регулирующими органами, структурами по ОТЗ и компаниями-производителями на протяжении жизненного цикла ЛП, включая период до принятия решений о маркетинговой авторизации и постлицензионный период. Главная цель такого обмена – снизить барьеры доступа на рынок инновационных препаратов и усилить контроль над ценами [9].

В настоящее время работа в рамках рабочей группы № 5 Европейской сети ОТЗ ведется по двум направлениям. Во-первых, идет подготовка единого руководства по методологии оценки сравнительной эффективности ЛП, базирующегося на анализе методик, применяемых в 29 странах, и предстоит интеграция этой методологии в стержневую модель ОТЗ. Во-вторых, разрабатывается облегченная модель оценки сравнительной эффективности (на базе оценки только ограниченного числа существенных элементов ОТЗ) для ускорения решений по возмещению стоимости и расширения доступности ЛП.

Методология оценки сравнительной эффективности (REA) позволяет преодолеть узкие места национальных систем оценки, устранить несогласованность между стандартами подготовки отчетов по ОТЗ различных стран и минимизировать ее негативное влияние на принятие окончательного решения о вне-

дрении инновационных технологий. С помощью REA появляется также возможность добиться контроля над ростом цен на ЛП. Эта методология помогает устранить дублирование усилий, которое, в частности, имеет место при оценке высокочрезвычайно затратных препаратов, например, онкологических, когда в процесс оценки одновременно вовлечены сразу несколько отдельных национальных и региональных агентств по ОТЗ, между которыми нет должного обмена информацией.

Европейская сеть ОТЗ – это устойчивая структура для постоянного международного сотрудничества, координации совместных проектов в области ОТЗ, облегчения обмена стандартизированной информацией между учреждениями-партнерами, передачи знаний и опыта новым государствам, регионам и организациям, желающим создать собственную систему ОТЗ для формирования политики здравоохранения на основе научных данных. На сегодняшний день Европейская сеть ОТЗ – одно из самых эффективных с точки зрения влияния на политику здравоохранения международных объединений в области ОТЗ, опыт которого может служить моделью при построении сотрудничества в области стандартизации клинико-экономической экспертизы на территории ближнего зарубежья.

Сегодня страны бывшего СССР предпринимают шаги по гармонизации и унификации контрольно-разрешительных и надзорных функций. Так, в рамках Таможенного союза и единого экономического пространства России, Белоруссии и Казахстана предполагается ввести взаимное признание результатов клинических исследований и регистрационных удостоверений лекарственных средств, медицинских изделий и техники для повышения их доступности. Эти шаги дадут ожидаемый результат при соблюдении важного условия – гармонизации регуляторной практики государств-участников с лучшими мировыми образцами, в первую очередь европейскими. Другим ключевым условием улучшения качества медицинской помощи

и увеличения доступности ЛП и прочих технологий здравоохранения может стать гармонизация методологических подходов и руководств по ОТЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня ОТЗ – признанный во всем мире инструмент повышения эффективности расходования ограниченных средств, способствующий прозрачности и обоснованности решений по включению ЛП и других медицинских технологий в ограничительные перечни и целевые программы, финансируемые из средств системы здравоохранения. В разных странах ОТЗ по-разному влияет на политику здравоохранения. Каждая страна самостоятельно решает вопрос о финансировании или возмещении стоимости лекарственных средств и других медицинских технологий. Международный опыт показывает, что такие ключевые решения должны оставаться исключительной прерогативой суверенных государств. Однако без устойчивой и развивающейся кооперации в области ОТЗ невозможно добиться совершенствования ее методологических принципов и инструментов, стандартов подготовки руководств и отчетов, повысить их качество и надежность, обеспечить своевременный и беспрепятственный приход новых перспективных технологий на рынок. Активно развивающееся в Европе и мире международное сотрудничество в области ОТЗ, создание интернациональных ассоциаций, обществ, сетей, несомненно, будет способствовать решению перечисленных выше задач. Одновременно страны, только начинающие свой путь в ОТЗ, такие как Россия, получают отличную возможность использовать результаты обобщенного международного опыта и избежать необходимости учиться на собственных ошибках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Омеляновский В. В., Авксентьева А. М. Предпосылки и перспективы формирования национальной институциональной системы оценки медицинских технологий в России. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; 1 (7): 54-56.
2. Sorenson C. The role of HTA in coverage and pricing decisions: A cross-country comparison. Euro Observer. The Health Policy Bulletin of the European Observatory on Health Systems and Policies. 2009; 11 (1): 1-4.
3. Обзор руководств по оценке технологий в здравоохранении: основные условия построения экономических моделей. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; 1 (7): 35-41.
4. Kristensen F.B., Lampe K., Chase D., Lee-Robin S. H., Wild C., Moharra M., Garrido M. V., Nielsen C. 3., Rottingen J., Neikter S. A., Bistrup M. L. Practical tools and methods for health technology assessment in Europe: Structures, methodologies, and tools developed by the European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2009; 25: Supplement 2, 1-8.
5. Wildson T., Serota A. Comparative analysis of the role and impact of Health Technology Assessment. Charles River Associates, May 2011, 2.
6. Boehm J. Long-term perspective on HTA in the European Union. Presentation at the International Conference "International experience of Health Technology Assessment and prospects of its implementation in Russia", Moscow, May 21, 2012.
7. Kristensen F. B., Marjuka M., Garrido M. V., Anttila H., Autti-Ramo, Ilona, Hicks N. J., Hofmann B., Koivisto J., Kunz R., Karki P., Malvivaara A., Meiesaar K. The HTA Core Model: A novel method for producing and reporting health technology assessments. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2009; 25: Supplement 2: 9-20.
8. URL: http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/rea_principles_en.pdf
9. URL: http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/rea_data_en.pdf

Сведения об авторе:

Максимова Людмила Валериевна

руководитель отдела международного сотрудничества и стратегического развития НЦОТЗ, канд. эконом. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Тел.: +7 (495) 545 09 27

E-mail: maksimova@hta-rus.ru

www.hta-rus.ru

INTERNATIONAL EXPERIENCE

International Cooperation in the Field of Health Technology Assessment

L. V. Maksimova

National Center for Health Technology Assessment, 117335, Moscow, post-office box 88, Russia

The article discusses problems of cross-border harmonization and standardization of the methodological aspects of health technology assessment, including clinical and economic evaluation, factors and forms of international cooperation, activities of transnational associations in HTA, as well as the latest methodological developments of the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).

KEYWORDS: International Network of Agencies for Health Technology Assessment, (INAHTA), International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Health Technology Assessment International, (HTAi), European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA, HTA Core Model, EVIDENT database relative effectiveness assessment (REA).

Как наладить эффективные коммуникации с лицами, принимающими решения

В. К. Федяева

Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос», Москва, Россия

Современная социальная психология для подготовки к проведению важных встреч с лицами, принимающими решения, предлагает использовать специально разработанные технологии и методы влияния. Один из таких методов основан на типологии темперамента человека, упрощенной для определенного практического использования, а именно для диагностики личности при непосредственном взаимодействии и выбора приемов поведения с этой личностью. В статье приведены конкретные практические рекомендации по взаимодействию с разными типами темперамента с учетом специфики лица, принимающего решения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: темперамент; лица, принимающие решения; меланхолик, холерик, сангвиник, флегматик.

Современные технологии **доступа на рынок (Market Access, МА)** широко используются фармацевтическими компаниями и производителями медицинской техники.

Любая попытка дать определение понятию Market Access сводится к описательным конструкциям, каждая из которых может быть признана приемлемой. В соответствии с одним из таких определений, Market Access – это учет возможностей применения продукта в условиях ограниченного бюджета, оценка того влияния, которое быстро изменяющаяся система здравоохранения может оказать на продвижение той или иной медицинской технологии. Это формирование среды, способствующей диалогу индустрии, власти, страховщиков и других влиятельных игроков в целях принятий управленческих решений в системе здравоохранения.

Данное определение дает наиболее полное и конкретное понимание обсуждаемого термина. При этом не следует рассматривать это понятие исключительно в качестве технологии, позволяющей фармацевтической компании обеспечить доступ своего препарата на рынок на протяжении всего жизненного цикла продукта. В случае с плательщиками (лицами, принимающими решения (ЛПР) на разных уровнях, держателями бюджета, страховыми компаниями) МА-среда предлагает им инструменты, позволяющие рационально расходовать национальные, региональные, муниципальные бюджеты, тем самым совершенствуя систему здравоохранения. В современных условиях для принятия управленческих решений в пользу той или иной технологии плательщикам приходится учитывать не только безопасность и клиническую эффективность препаратов, но и другие аргументы, о которых пойдет речь в данной статье.

Традиционно МА зависит от степени изученности новых лекарственных препаратов и технологий, уров-

ня доказательности их клинической эффективности и экономической приемлемости. Создание так называемых досье на продукты (value dossier), в которых представлены документы и материалы, отражающие эффективность и безопасность новых лекарственных средств и медицинских технологий, данные относительно эпидемиологии, новых способов диагностики, стандартов ведения заболевания; а также данные об экономической приемлемости и влиянии лекарства или технологии на стоимость заболевания – подразумевает следующее: наличие данных по сравнительной эффективности новых технологий и их эффективности в реальной практике, социальный статус заболевания и возможность технологии менять характер течения заболевания и затраты на него. Именно подобного рода аргументы, подготовленные и адаптированные для различных целевых аудиторий (плательщики, другие лица, принимающие решения (ЛПР), представители законодательной власти, страховщики, медицинское сообщество и пациенты), и определяют степень успешности МА-стратегии продвижения новых препаратов.

МА-стратегии подразумевают не только экспертную подготовку по новым технологиям, но и умение правильно донести данные по их преимуществам до различных целевых аудиторий, а также построение коммуникаций с ЛПР. Этот навык приобретает особую ценность в виду особенностей российской ментальности в плане общения с чиновниками и прочими высокопоставленными лицами.

Хорошо известно, что возможности организации встреч с ЛПР, как правило, ограничены. Это определяет необходимость повышения результативности предстоящих коммуникаций и создания условий для того, чтобы каждый контакт был «отработан» максимально эффективно. Для этого лю-

бая встреча с ЛПР, должна готовиться и строиться, исходя из сильных и слабых сторон этого лица и с учетом того, что для него более ценно как с профессиональной, так и с личной точки зрения и какие факторы для него наиболее существенны при принятии решений.

ЛПР – это чиновники, держатели и распорядители бюджетных и внебюджетных фондов, политики, топ - менеджеры крупных компаний, т.е. авторитарные, влиятельные, часто не терпящие возражений люди.

Для подготовки к проведению важных встреч современная социальная психология предлагает использовать специально разработанные технологии и методы влияния. Именно потому что количество таких встреч ограничено, ценность подготовки к каждой из них существенно повышается и требует применения таких технологий. С этой точки зрения основные положения теории о темпераментах могут быть упрощены для определённого практического использования: диагностики личности и выбора правильного стиля поведения с этой личностью, а также для адекватного изложения подготовленного материала и аргументов.

В основу классификации темпераментов положена античная теория Гиппократ о типологии человека. Гиппократ полагал, что тип человека определяется соотношением четырёх жидкостей в организме, индивидуальным для каждого человека: у сангвиника преобладает кровь, у холерика – желчь, у меланхолика – чёрная желчь, у флегматика – слизь [1]. Теоретическое обоснование этого подхода уже неактуально, однако практическая значимость деления по типам темперамента, предложенного Гиппократом, осталась неизменной.

Наиболее удобным с точки зрения практического применения оказался подход Ганса Юргена Айзенка, создателя известного теста для определения уровня интеллекта (IQ).

Для разделения людей по типам темперамента Айзенк предложил две характеристики, каждая из которых имеет 2 полюса:

- 1) Шкала эмоциональной устойчивости – отражает эмоциональную восприимчивость и раздражительность. На поведенческом уровне:
 - Низкая устойчивость проявляется в увеличении числа соматических жалоб (головные боли, нарушения сна, склонность к колебаниям настроения, внутреннее беспокойство, переживания и страхи), частой смене эмоциональных состояний, тревоге, низкой самооценке. Такой человек внутренне беспокоен, озабочен, склонен к импульсивным действиям.
 - Высокая устойчивость – отсутствие проявления таких признаков.

2) Шкала экстраверсии - интроверсии.

- Типичный экстраверт общителен, оптимистичен, имеет широкий круг знакомств, легко находит контакт с людьми и не может жить без общения.
- Типичный интроверт спокоен, застенчив, отдалён от всех, кроме близких людей, планирует свои действия заблаговременно, любит порядок во всём и держит свои чувства под строгим контролем.

Сочетание полюсов и определяет темперамент человека. Возможны четыре сочетания:

- 1) нестабильность / интроверсия,
- 2) нестабильность / экстраверсия,
- 3) стабильность / интроверсия,
- 4) стабильность / экстраверсия.

Для того чтобы установить, к какому типу темперамента относится тот или иной человек, Айзенк предложил тест, определяющий количество баллов по каждой из шкал, и систему координат, которая наглядно представляет сочетание полюсов шкал и соответствующие им баллы (рис. 1) [2].

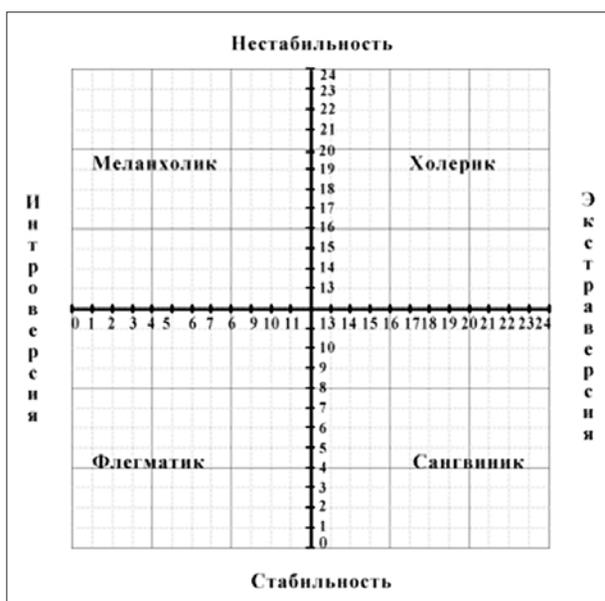


Рис. 1. Система координат, предложенная Айзенком для определения типа темперамента.

Таким образом, психологическая наука сегодня предлагает следующее деление темпераментов:

- меланхолик – нестабильный интроверт;
- флегматик – стабильный интроверт;
- холерик – нестабильный экстраверт;
- сангвиник – стабильный экстраверт.

Умение диагностировать и распознавать доминирующий тип позволяет более эффективно подготовиться к предстоящей встрече – определить стиль поведения, продумать аргументы и собрать представляемые материалы.

Ниже приведены краткие характеристики указанных четырех типов личности, для каждого из которых можно выделить ведущие черты [3].

1. Меланхолик – низкая эмоциональная устойчивость в сочетании с интроверсией. Эмоции меланхолика обычно крайне подвижны, он склонен к необоснованным страхам, мнительности и злопамятности. Легко возбудим – часто даёт сильную реакцию на незначительный стимул. Отличается непостоянством во всём, кроме эмоций, нерешителен и легко утомляется. Нервная система меланхолика крайне чувствительна, но нервное возбуждение проявляется не ярко, даже если внутри он переживает целую бурю. При этом сильные воздействия часто вызывают у меланхолика продолжительную тормозную реакцию – у него опускаются руки. Для меланхоликов характерен низкий уровень психической активности, замедленность движений, сдержанность моторики и речи. *Определим меланхолика как подверженный влиянию, слабый тип.*

2. Флегматик – высокая эмоциональная устойчивость в сочетании с интроверсией. Типичный флегматик кажется уверенным в себе, при этом ленивым и безразличным, его отличает неторопливость и уравновешенность, он редко выходит из себя, не склонен к аффектам. Он инертен и медлителен. Долго думает и долго колеблется, однако если он что-либо решил, это решение непоколебимо. Флегматик — это субъект, обладающий низким уровнем психической активности, медлительный, с невыразительной мимикой. Он с трудом переключается с одного вида деятельности на другой и медленно приспосабливается к новой обстановке. У флегматика преобладает спокойное, ровное настроение; его чувства обычно отличаются постоянством. Характерно, что новые стили поведения вырабатываются у флегматика медленно, но долго сохраняются. Настойчивый и упорный, рассчитав свои силы, он доводит дело до конца, ровен в отношениях, меру общителен, не любит попусту болтать. Экономит силы. *Определим флегматика как сильный, уравновешенный, инертный тип.*

3. Холерик – высокий нейротизм в сочетании с экстраверсией. Возбуждение у таких людей преобладает над торможением. Эмоции холерика крайне неустойчивы, легко сменяются с положительных на отрицательные и обратно, причем внешних причин эти изменения часто не имеют – настроения возникают ниоткуда, и сам холерик обычно с трудом может объяснить, отчего это он вдруг разошелся или, наоборот, сник. Холерический темперамент усиливает все проявления активности человека. Холерик — это субъект, характеризующийся высоким уровнем психической активности, энергичностью действий, резкостью, стремительностью, силой движений, их быстрым темпом, порывистостью. Он вспыльчив, нетерпелив, подвержен эмоциональным срывам, иногда бывает агрессивным. Вследствие неуравновешенности, увлекшись делом, склонен действовать изо всех сил, напрягаться больше, чем следует, однако может не довести

дело до конца, потеряв интерес. *Определим холерика как сильный, неуравновешенный, возбудимый тип.*

4. Сангвиник – низкий нейротизм в сочетании с экстраверсией. Производит впечатление добродушного, активного и жизнерадостного человека. Беспокоеен внешне, но уравновешен внутри. Обладает сильными, но уравновешенными эмоциями, при этом положительные эмоции доминируют над негативными. Сангвиник — это субъект, характеризующийся высокой психической активностью, энергичностью, работоспособностью, быстротой и живостью движений, разнообразием и богатством мимики, быстрым темпом речи. Сангвиник стремится к частой смене впечатлений, легко и быстро отзывается на окружающие события, общителен. Он быстро приспосабливается к новым условиям и быстро сходится с людьми. Его чувства легко возникают и сменяются новыми, ему свойственна выразительность, но иногда и непостоянство. Несколько непоседлив, нуждается в новых впечатлениях, недостаточно контролирует свои импульсы, не умеет строго придерживаться выработанного распорядка жизни, системы в работе. *Определим сангвиника как сильный, уравновешенный, «живой» тип.*

Как распознать эти типы по внешним проявлениям – по тому, как они выглядят и как себя ведут?

Чтобы распознать, с каким типом темперамента предстоит общаться на деловой встрече, предлагаем обратить внимание на следующие черты, проявляющиеся во внешнем облике и поведении человека:

Отличия экстраверта от интроверта

1. Энергетика личности.

От экстраверта исходит сильная энергия, он заряжается ею в процессе общения; экстраверты подвижны, много жестикулируют.

У интроверта слабая энергетика, и он теряет ее в процессе общения (если человек «сник», пока разговаривал с вами, то, скорее всего, он интроверт); интроверты молчаливы и спокойны.

2. Стилль общения.

Экстраверты захватывают инициативу в общении, мало обдумывают вопросы, не переносят молчания, шумливы, в основном много и быстро говорят, им свойственно говорить «мы».

Интроверты разговаривают спокойным голосом, предпочитают обдумывать вопросы, слушать, нежели говорить, однако если разговор затронул жизненно важный вопрос, захватят инициативу и будут «педалировать» эту тему, не обращая внимания на собеседника, больше внимания обращают на себя, в разговоре обычно употребляют слово «я».

3. Внешний вид, манера одеваться.

Особых различий во внешнем виде нет, однако если человек одевается в «кричащие» цвета, носит вычурную, блестящую одежду, «пижонит», приобре-

тает самые престижные аксессуары, то, скорее всего, он является экстравертом.

Интроверты предпочитают выглядеть менее вызывающе и быть менее заметными.

4. Коммуникабельность.

Экстраверт будет стремиться сообщить как можно больше сведений, как полезных, так и посторонних; экстраверты более склонны вступать в разговор.

Интроверты предпочитают больше говорить по делу, более долгие и основательные, глубокие разговоры и отношения, стремятся свести к минимуму количество контактов.

Степень эмоциональной устойчивости

Эмоциональная устойчивость – это способность сохранять организованное поведение и ситуативную целенаправленность как в обычных, так и в стрессовых ситуациях.

Эмоциональная неустойчивость (нейротизм) выражается в чрезвычайной нервозности, плохой адаптации, склонности к быстрой смене настроений (эмоциональная лабильность), чувстве вины и беспокойства, озабоченности, депрессивных реакциях, рассеянности внимания, неустойчивости в стрессовых ситуациях. Нейротизму соответствует эмоциональность, импульсивность; неровность в контактах с людьми, изменчивость интересов, неуверенность в себе, выраженная чувствительность, впечатлительность, склонность к раздражительности. Нейротическая личность характеризуется неадекватно сильными реакциями по отношению к вызывающим их стимулам.

В качестве вспомогательного инструмента можно использовать особенности телосложения каждого из типов.

Впервые связь между телосложением и типом темперамента попытались установить независимо друг от друга Э. Кречмер и У. Г. Шелдон, однако использованные ими типологии отличаются от общепринятой, о которой идёт речь в этой работе. Тем не менее прослеживается определенная связь между предложенными этими учеными так называемыми соматотипами и описываемой здесь типологией [1].

Можно выделить две тенденции в телосложении – склонность к худобе у неустойчивых типов (что связано с высокой скоростью их обмена веществ) и склонность к полноте у устойчивых типов (что связано, соответственно, с низкой скоростью их обмена веществ).

1) Неустойчивые типы. Меланхолики и холерики склонны к худобе, иногда к худощавости, хрупкости внешнего облика; у них вытянутые части тела и конечности, невыраженная мускулатура, тонкие кости. Черты лица утончённые, нос крупный, заострённый, удлинённый, у холериков часто с горбинкой. Скулы умеренно или сильно выражены, заострены. Верхняя часть головы больше по объёму, чем нижняя, нижняя

челюсть у многих заметно сужается. Затылок чаще с выступающими, имеет резкий переход к шее. Шея длинная, на вид голова заметно отделена от туловища.

2) Устойчивые типы. Флегматики и сангвиники предрасположены, наоборот, к полноте, акцент их фигуры – на грудной клетке и округлом животе. Склонны к ожирению – имеется явно или умеренно выраженная жировая прослойка. У них развитая, массивная мускулатура, короткие или средней длины «округлые» конечности, замедленные движения, плывущая походка. Черты лица мягкие. Нос неострый, даже мясистый, у флегматика обычно более выдающийся, чем у сангвиника. Скулы тоже неярко выражены, причем у сангвиника иногда совсем не выражены, а у флегматика могут немного выступать, хотя и не будут заострёнными. У обоих – флегматика и сангвиника – шарообразный контур головы, слабо-выраженный переход от затылка к шее, шея короткая, почти не видна.

Однако этот способ определения темперамента «на глазок» является неточным, несовпадения встречаются довольно часто, особенно в отношении телосложения. Характеристику черт лица можно считать более надёжным ориентиром, чем характеристику особенностей телосложения, но и она не всегда совпадает полностью.

Тактика продуктивного взаимодействия с каждым типом личности

При общении с ЛПР важно учитывать тип темперамента собеседника; это позволит успешно «подстроиться» под его потребности и качества, избежать отторжения на подсознательном уровне и даже вызвать у него симпатию, что всегда способствует принятию решения в пользу просителя. Ниже приведены практические советы по выстраиванию взаимодействия с различными типами личности.

Коммуникации с меланхоликом:

- общаться приветливо, но спокойно, сдержанно;
- ни в коем случае не лицемерить и не стараться его задобрить, так как меланхолик это, скорее всего, заметит и разозлится;
- не провоцировать его на сильные реакции – быть умеренным;
- нельзя давать меланхолику увидеть своё раздражение/недовольство, любые негативные эмоции, а также показывать излишнюю радость;
- нельзя давить, упорствовать;
- отвечать на вопросы подробно и спокойно, следить за тем, чтобы формулировки были исчерпывающими и недвусмысленными;
- стараться как можно меньше занимать времени меланхолика, так как он быстро утомляется;
- меланхолик обидчив, поэтому следует старательно подбирать выражения, не давать негативных оценок;

- меланхолика нужно правильно мотивировать, иначе при малейшей неудаче он опустит руки и скажет «я же говорил» или же будет сомневаться и откладывать решение до последнего момента;
- общаться с меланхоликом «тет-а-тет», не привлекая третьих лиц;
- стоит учитывать медлительность меланхолика, поэтому назначать сроки заранее и давать ему возможность подготовиться к встрече, если он того захочет.

Коммуникации с флегматиком:

- вести чёткую, обоснованную, логичную, хорошо аргументированную беседу, строго по делу, не вдаваясь в маловажные детали – флегматика они не интересуют;
- не торопить (даже если сроки поджимают) – он и так сделает всё в срок, но вряд ли раньше;
- не проявлять бурных эмоций в беседе, никакой фамильярности, так как флегматик сочтёт это неприемлемым в абсолютно любой ситуации;
- не нарушать оговоренных сроков, не опаздывать;
- давать только обдуманную информацию, которая не будет изменена впоследствии;
- несмотря на внешнюю уверенность в себе, флегматики весьма ранимы, это стоит учитывать, а значит, тщательно выбирать выражения;
- на протяжении одной встречи лучше обсуждать как можно меньше различных тем, стараться свести их к одной или двум, так как флегматики довольно тяжело переключаются и могут просто не уловить нить беседы или что-то потом забыть;
- после подведения итогов следует убедиться, что флегматик «отложил» в голове результаты встречи: записал дату следующей встречи, записал то, что надо к ней подготовить, и т.п. – в противном случае он просто может всё это забыть;
- флегматики бывают мстительны, однако перемену их настроения заметить бывает трудно, поэтому сдержанность представляет собой основное правило.

Коммуникации с сангвиником:

- важно максимально структурировать свои требования/предложения, так как сангвиник может легко «соскользнуть» с темы;
- он может терять нить разговора, поэтому стоит стараться возвращать его к ней, однако так, чтобы ему не показалось, что вы считаете его «недалёким»;
- следует держаться своей цели максимально крепко, имея в виду, что сангвиники могут обладать даром убеждения и способны сдвинуть собеседника с нежелательной для себя позиции;
- поскольку эмоциональные переживания сангвиника неглубоки, нужно стараться затронуть его чувственную сторону, но делать это максимально незаметно для самого сангвиника;

- использовать такую черту сангвиника, как тяга к новому, к новым впечатлениям, – объяснить ему, что нового вы предлагаете;
- нельзя сидеть с «каменным» лицом, нужно адекватно реагировать на мимику и жесты сангвиника. Не находя эмоционального отклика, он может «потухнуть», однако этот эмоциональный отклик должен быть довольно сдержанным;
- поддерживать общительность человека, не отвечать односложно;
- сангвинику можно назначать не самые длительные сроки, так как он деятелен и многое успевает сделать.

Коммуникации с холериком:

- чтобы холерик довёл дело до конца, его надо мотивировать – рассказать о выгодах и преимуществах (желательно лично для него), достигаемых в результате договоренностей, а также объяснить, что данный проект «самый важный на свете» и потому заслуживает особого внимания; такой подход в беседе с холериком повысит его продуктивность;
- холерик любит перемены, поэтому нужно рассказывать ему, что данный вопрос очень важен для позитивных изменений всего на свете;
- следить за выражениями лица, так как на нём написаны все эмоции холерика – если он недоволен, стоит сменить тему или выйти на позицию, приемлемую для него;
- если холерик теряет интерес, можно попробовать вновь побудить его, а если не получится, лучше вернуться к этому при следующей встрече – холерик «неустойчив», поэтому в следующий раз может отреагировать абсолютно по-другому;
- холерик всегда поощряет нестандартные решения;
- в общении с холериком нужно стараться выглядеть спокойным и уравновешенным – он «заразится» вашим спокойствием.

Отдельное внимание следует уделять причинам, которые могут спровоцировать агрессию у ЛПП, поскольку такая реакция однозначно сводит на нет результат любой встречи. Как не вызвать агрессию у человека, от которого зависит исход дела, как обойти все «подводные камни» – важная часть навыка общения с ЛПП, также основанная на разделении этих лиц по типам темперамента и соответствующей психологической устойчивости.

1) Типы личности, у которых легко вызвать агрессию, – это типы, склонные к низкой устойчивости.

Меланхолик: как правило, склонен к «застреванию на теме». Эта черта, к сожалению, сильно осложняет дело, потому что если у меланхолика что-то вызвало агрессию, он запомнит это надолго. Также усложняет дело то, что он может забыть, ЧТО ИМЕННО вызвало его недовольство, и распространить негативное отношение и на собеседника как такового, и на тот вопрос, который требует решения. Чтобы избежать агрессии меланхолика (а её проще избежать, чем

подавлять впоследствии), действовать нужно крайне аккуратно и принимать правила игры, предложенные меланхоликом. Если ему что-либо не понравилось в предложенном проекте, лучше тут же это исправить или предложить другой вариант. Если всё же меланхолик разозлился, ему требуется много времени, чтобы остыть – до этого лучше его не тревожить.

Холерик: склонен к повышенному самолюбию, поэтому агрессию может вызвать любая критика. Кроме того, холерики довольно легко нарушают правила и договорённости, а упреки по этому поводу тоже легко вызывают агрессию. Будничность, шаблонность и посредственность, отсутствие интереса лично для холерика также могут заставить его выйти из себя. Агрессия холерика может приобретать серьёзные масштабы – все проявления этого типа являются сильными. Чтобы справиться с агрессией, следует помнить об отходчивости и «лёгкости» холерика – нужно дать ему остыть. Часто это занимает не так много времени.

2) Типы личности, которых трудно вывести из себя, – устойчивые типы.

Сангвиник: самый «простой» в общении тип. Однако агрессию сангвиника может вызвать слишком «замкнутый» собеседник. Однако если все-таки у сангвиника развилась агрессия, надо помнить, что сангвиник является «поверхностным», т.е. быстро отходчивым, а значит, его агрессия тоже будет поверхностной. В этом случае лучше либо сменить тему на время, либо отложить решение вопроса до следующей встречи – скорее всего, сангвиник в силу своей отходчивости просто забудет, что именно его разозлило, и даже может не вспомнить и того, что вообще злился.

Флегматик: агрессию флегматика может вызвать быстро меняющаяся реальность (ваши предложения, требования и т.п.), а также излишние нагрузки, поэтому не стоит на него давить, многого требовать и предоставлять за одну встречу много информации – следует давать ему время на обдумывание проблемы, время для принятия решения перед постановкой новой задачи. Также флегматика могут раздражать

крайние проявления: излишняя напористость или полная вялость. Сказать что-либо определенное об отходчивости флегматика трудно, так как в этом плане он мало предсказуем. Однако если до инцидента он относился к вам хорошо, то велика вероятность того, что он забудет о нем достаточно скоро, но если ранее он относился к вам лишь формально, то, скорее всего, восстановить хорошее впечатление будет непросто.

В заключении напомним, что любая типология – лишь основа для принятия решения относительно реального положения дел. «Чистых» типов практически не существует, однако в каждом человеке можно заметить тенденцию к доминированию того или иного типа темперамента. В случаях коммуникации с ЛПР ситуация осложняется тем, что сама встреча происходит в условиях формальных взаимоотношений и жёстких временных рамок; тем не менее предложенные рекомендации могут оказаться полезными и могут облегчить задачу нахождения контакта с важными собеседниками. Однако, как указывалось выше, рассмотренные технологии несут лишь вспомогательную функцию, и достижение результата, как правило, невозможно без наличия обоснованных, правильно собранных, отвечающих требованиям ЛПР данных и обоснований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Психология индивидуальных различий. Под редакцией Ю. Б. Гиппенрейтер, В.Я. Романова. М.: АСТ. 2008: 217, 396-424.
2. Айзенк Г. Ю. Структура личности. - М.: КСП+, 1999;
3. Лаборатория гуманитарных технологий. URL: <http://www.ht.ru>
4. Никандров В. В. Методологические основы психологии. Учебное пособие. СПб.: Речь, 2008.

Сведения об авторе:

Федяева Влада Константиновна

статистик-аналитик, Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос», Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90.

Телефон: +7 (495) 921-10-89

E-mail: vlada.fedyeva@gmail.com

MASTER CLASS

Establishing Effective Communication with Decision-Makers

V.K. Fedyeva

Foundation for the Development of Social Policy and Healthcare "Helios", 117335, Moscow, post-office box 90, Russia

Modern social psychology offers specially developed techniques and methods of exerting influence that can be used in preparation for important meetings with decision-makers. One of these methods is based on a typology of human temperaments, simplified in order to be of practical use in identifying the personality type in the course of direct interaction and choosing the appropriate behavior for this personality. The article contains practical recommendations for interaction with various personality types that take into account the particularities of each decision-maker.

KEY WORDS: temperament; decision-makers; melancholic, choleric, sanguine, phlegmatic.

Ответ на рецензию профессора Власова В.В.

И снова поле чудес. Прочитать все буквы, но не угадать слова

Н. В. Жуков^{1, 2}

¹ Федеральный научно–клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва Россия

Глубокоуважаемая редакция!

Со смешанными чувствами прочел отзыв на свою статью, написанный профессором В.В. Власовым от имени редакции журнала.

С одной стороны, меня поразило, что отзыв на мою статью дал ни много ни мало сам Президент Общества специалистов доказательной медицины. Это, безусловно, льстит самолюбию.

Однако, с другой стороны, содержание отзыва вызвало у меня чувство глубокого разочарования в своих способностях при помощи печатного слова донести собственную мысль до окружающих. И, да простит меня редакция, в способностях членов редакционной коллегии выбраковывать столь неудачные по форме изложения статьи, не позволяющие даже столь уважаемым специалистам понять содержание написанного. Хотя, вполне возможно, на моем примере члены редакционной коллегии просто решили раз и навсегда показать, что врачам «с улицы» не стоит лезть в области им неизвестные и относящиеся не к рутинной лечебной работе, а к материям высшим и малопонятным для простого врачебного разума. И если уж решится «уличный врач» затронуть проблемы доказательной медицины, то должен делать это лишь методом благоговейного восприятия спускаемых свыше «потребителям с улицы или из больницы» «простых индексов, вроде доверительного интервала и числа пациентов, подвергаемых лечению на один предотвращенный исход (ЧПЛП, NNT)».

И ведь во многом это абсолютно справедливо – нельзя быть специалистом во всех областях медицины. Однако я все же попытаюсь пояснить, то, что так неудачно и непонятно изложил в своей статье, пусть даже для этого мне придется вновь залезть со своим свиным рылом в калачный ряд доказательной медицины.

Начать хотелось бы с банальных вещей. Кто, как не Президент Общества специалистов ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ

МЕДИЦИНЫ, должен относиться к доказательствам любого утверждения с особой трепетностью. И понимать, например, что приведенное в рецензии утверждение об отсутствии в Регистре лекарственных средств России показаний к применению доксорубицина гидрохлорида, может быть легко проверено любым умеющим читать человеком. Показания к использованию доксорубицина можно без особого труда найти на сайте Регистра лекарственных средств России (http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_99.htm#primenenie--veshhestva-doksorubicin). Если же глубокоуважаемый Василий Викторович имел в виду другой перечень лекарственных средств, относящийся к ведению Минздрава России (<http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>), действительно не приводящий обобщенных рекомендаций, а предоставляющий лишь сканы инструкций к отдельным препаратам, то необходимо было бы указывать правильное название этого источника: «Государственный РЕЕСТР лекарственных средств» (хотя и в этих сканах с легкостью можно найти показания для использования доксорубицина гидрохлорида). Именно для этого в научных публикациях обычно и указываются источники информации, за обилие ссылок на которые меня пожурил рецензент (никогда раньше не думал, что ссылки на источник информации являются недостатком научной статьи). Внимательный читатель, как нам кажется, самостоятельно увидит и другие области рецензии, которые критикуют статью за то, чего в ней на самом деле нет или содержат легко проверяемые утверждения, не совсем соответствующие действительности.

Мы же перейдем к привычному в отечественной практике разделу благодарности за работу, проделанную рецензентом при изучении статьи (диссертации, доклада и т. д.).

Я, безусловно, благодарен профессору Власову за разъяснение различий между качественными и количественными показателями. И так же, безусловно,

восхищен утверждением о том, что если в хорошо организованном (с точки зрения доказательной медицины) клиническом исследовании препарат хоть немного (но статистически значимо) улучшил результаты лечения, измеряемые временными величинами, то он обязательно помог всем больным, его получавшим: «Так, если мы рассматриваем исходы как качественные, то получается, что если на одном лечении более 10 лет выживают 60 %, а на втором – 70 %, то пользу получают только 10 %. В действительности в таких ситуациях пользу получают все пациенты на втором лечении. Просто у одних выживание увеличивается с 6 до 8 лет, у других – с 4 до 9, а у 10 % - до 10 лет. Предполагать, что остальные пациенты (90 %!) на лечении вторым препаратом пользы не получают будет большим упрощением». Однако хотелось бы подтверждений подобному высказыванию!

В противном случае я не знаю, что делать с этой информацией, рассматривая, например, исходы при проведении сердечно-легочной реанимации - СЛР (кстати, такие же «качественно – количественные» – больной либо жив спустя определенное время после начала СЛР, либо признан умершим спустя определенное время после ее начала). Без проведения СЛР медиана выживаемости составит 0, при проведении – дни. Если подходить из вышеизложенного утверждения, то при наличии доказанного выигрыша на всю группу каждый пациент, подвергшийся СЛР, выигрывает от этой манипуляции, хотя бы чуть-чуть... Поэтому можно проводить СЛР и лицам, найденным спустя неделю или месяц после смерти – ведь «на круг» выигрыш все равно будет статистически значимым. Главное, чтобы в основе заключения лежало исследование, проведенное по всем формальным правилам доказательной медицины – рандомизация, слепой анализ результатов, анализ по намерению лечить, соответствие критериям отбора и т.д. Хотя, уж простите, как подсказывает простой врачебный опыт, лица с явными признаками трупного окоченения от проведения СЛР не выигрывают ни секунды. Возможно, есть заболевания, при которых лечение любым потенциально эффективным препаратом в той или иной мере действительно помогает всем или почти всем – чесотка, ринит, даже сахарный диабет или, например, эссенциальная артериальная гипертензия, где лекарственные препараты, подходящие европейцам, хуже помогают африканцам, но все же помогают. Но то, что хорошо подходит для чесотки и насморка, иногда неприменимо к другим болезням.

Еще раз хотелось бы выразить свое восхищение познаниями рецензента в области онкологии, позволяющими ему сделать столь блестящий и далеко идущий вывод: «Препараты с избирательным действием, т.е. помогающие одним пациентам, и не помогающие другим, конечно, есть, в том числе и среди онколо-

гических. Однако, такие препараты – не правило, а исключение». Однако, как ни странно, большинство специалистов в области онкологии придерживаются другого мнения (прошу прощения, что не привожу ссылки, но они заняли бы по объему больше, чем вся эта публикация).

Для онколога это утверждение звучит, пожалуй, примерно так же, как утверждение о том, что антибиотики помогают при пневмонии. Безусловно, можно давать всем больным с диагнозом «пневмония» меропенем и в больших доказательных исследованиях препарат будет однозначно эффективнее, например, триметоприм-сульфаметоксазола. И если наша цель – сбыт меропенема или очередное подтверждение незыблемости принципов доказательной медицины, то обе цели можно считать достигнутыми. Жаль, что этому иногда будут мешать врачи, которые, несмотря на наличие доказательств I уровня достоверности, будут спрашивать о том, нет ли возможности как-то повлиять на судьбу больных с пневмоцистной пневмонией, «выздоровливающих» на фоне терапии меропенемом как мухи.

Именно поэтому, в показаниях к противоопухолевым препаратам не звучит просто диагноз «рак» или «злокачественная опухоль». Оказывается, что препараты, эффективные у больных с одними опухолями совершенно не эффективны у больных с другими. Разумеется, если включить в большое, хорошо организованное, рандомизированное, контролируемое, двойное слепое исследование III фазы тысяч 50 (а лучше 100) больных «любым раком» и сравнить в рамках этого исследования, например, доксорубин и 5-фторурацил, то окажется, что доксорубин эффективнее. С точки зрения доказательной медицины в вышеприведенной трактовке об универсальности выигрыша от лечения подобное исследование будет свидетельствовать о том, что все больные хоть немного выиграли от применения доксорубина, и он должен занять место 5-фторурацила, как препарат более эффективный. Безусловно – ФОРМАЛЬНЫЕ причины для принятия такого решения будут соблюдены неукоснительно – критерии отбора, рандомизация, ослепление, анализ по намерению лечить, информированное согласие, репортирование побочных эффектов и т.д. «Наилучший» препарат получит максимально широкий из возможных рынков сбыта – «рак всего, чего только можно себе представить». Однако с точки зрения здравого смысла врача это будет неправильное применение правильного метода оценки эффективности (рандомизированного, контролируемого, двойного слепого и прочее, и прочее, и прочее исследования) - просто среди «всех раков» больных, отвечающих на 5-фторурацил меньше. Но при этом есть больные, абсолютно не выигрывает от применения доксорубина, но отвечающие на 5-фторурацил.

Разумеется, это весьма упрощенный пример, иллюстрирующий последствия рекомендаций не гоняться за «золотыми пулями» и не проводить исследования «на группах пациентов, подвергнутых тщательному отбору для того, чтобы показать максимально большой эффект и быстрее получить одобрение на маркетинг», в результате которых «получаются результаты, которые неприложимы к большинству больных (обобщаемость или внешняя валидность мала)». Хотя, здесь глубокоуважаемый рецензент, как нам кажется, несколько лукавит и смешивает два совершенно разных понятия – сужение группы больных до близкой к однородной (это как раз относится к формальным критериям, необходимым для маркетинга, регистрации т.д.) и отбор больных по признакам, предсказывающим эффективность или неэффективность лечения. Возможно, это обусловлено желанием рецензента максимально упростить представление о проблеме, дабы сделать его понятным простым врачам, но как говорил А. Эйнштейн: «Всё следует упрощать до тех пор, пока это возможно, но не более того». Даже простому уличному врачу на уровне бытовой логики понятно, что не стоит рассматривать как величины одного порядка прецизионно узкие критерии отбора в исследование (возраст, общее состояние, сопутствующие заболевания, число детей, тембр голоса, цвет глаз и диаметр лысины) и, например, необходимость наличия сахарного диабета I типа при проведении исследования по сравнению двух видов инсулина. Наличие инсулинзависимого диабета – критерий выбора «золотой пули», обеспечивающий возможность лекарства «инсулин» работать эффективно, а вот цвет глаз, количество детей и размер лысины – это «сужающие критерии отбора», так необходимые для создания однородной группы и получения быстрых результатов и регистрации.

Но, к сожалению, многие специалисты в области доказательной медицины зачастую видят лишь ту самую формальную сторону «золотой пули», придумывая все новые и новые (хотя, как показывает практика, не очень эффективные) барьеры, ограничивающие возможность экстраполяции данных исследований с «зауженными» критериями отбора на генеральную популяцию. И это абсолютно правильно – так и должно быть, нельзя огульно применять препараты, эффективность которых показана в группе абсолютно сохраненных молодых больных, в популяции тех, кому «за 90» и «за 2 инфаркта и 3 инсульта». Но, увы, они не видят или не хотят замечать того, что абстрактный инсулин начинают использовать и испытывать «при повышении сахара в целом». Ведь больных с «повышенным сахаром» на порядок больше, чем больных с инсулинозависимым диабетом.

Впрочем, не буду трогать другие области медицины, в которых не являюсь специалистом, т.к. при-

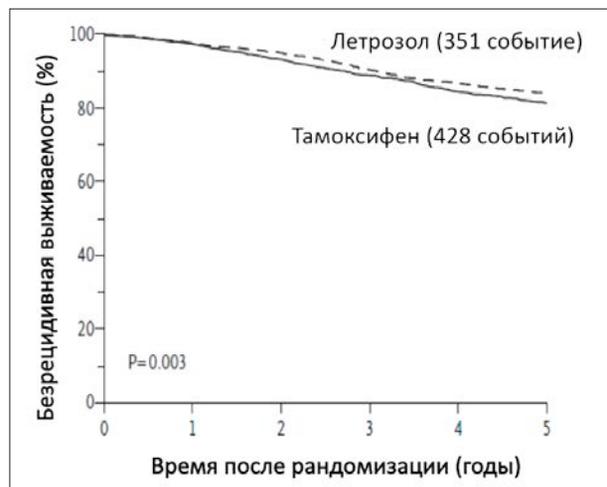
меров достаточно и в онкологии. С одной стороны, несмотря на огромный штат контролеров и регистраторов от правительства и медицины, узкие критерии отбора как применялись, так и применяются при проведении клинических исследований (что не мешает в последующем официально или не официально расширять показания к применению). А с другой, факторы, позволяющие действительно предсказать эффективность препарата и отобрать на лечение именно тех больных, которые от него выиграют, ищутся и используются крайне неохотно. И это абсолютно понятно – кому же (кроме больных и врачей) хочется, чтобы диагноз «рак молочной железы» с заболеваемостью только по РФ в 55 тыс. новых случаев в год «распался» на 100 или даже 1000 редких заболеваний, схожих между собой лишь анатомической локализацией опухоли (молочная железа), но требующих терапии разными препаратами. Ведь в результате рынок сбыта препарата снизится с 55 тысяч «универсальных» раков молочной железы, до 55–550 раков молочной железы с конкретными мишенями для противоопухолевой терапии. И пусть даже выигрыш от лечения в селектированной группе больных окажется в десятки раз выше, чем от лечения усредненного рака «универсальным» препаратом, при нынешней системе и цене клинических испытаний этим препаратам не суждено будет появиться – их цена, во многом обусловленная именно вложениями в клинические испытания, будет неподъемной. Одно дело «разложить» миллиарды долларов, затраченных на испытания, на десятки и сотни тысяч «потребителей», другое – просто на десятки и сотни.

И усилия специалистов доказательной медицины, исповедующих лишь формальный подход к оценке исследований, к нашему огромному сожалению превращаются в громкий «пшик», т.к. при современной стоимости клинических испытаний массовое внедрение орфанных препаратов представляется маловероятным. Зато подмена понятий в рамках общепринятых правил игры происходит постоянно. Вы хотите широкие критерии отбора – пожалуйста! Мы включим в наше исследование наиболее широкую группу пациентов, т.к. ожидаем, что кому-нибудь из них лечение поможет (при этом правда, все равно обговорив размер лысины и общее состояние в критериях включения, дабы получить ожидаемый результат побыстрее). Но мы не будем обговаривать, что наш новый препарат с известным механизмом действия будет применяться только у больных, у которых есть предпосылки для реализации этого механизма. Мы будем исследовать наш препарат при раке молочной железы «в целом» (а не при раке молочной железы, несущем мишень для препарата), при раке толстой кишки, раке легкого. Если мы правильно рассчитали, то среди общей популяции больных ра-

ком молочной железы (легкого, толстой кишки или желудка) найдутся те, кто ответит на наш препарат. Мы будем исходить как раз из того, что если в исследовании соблюдены все ФОРМАЛЬНЫЕ критерии, то даже небольшой выигрыш является доказательством эффективности НА ВСЮ ГРУППУ. Во всяком случае, пока не доказано обратное (т.е. не выделены больные, которые от нашего чудесного лечения не выигрывают). Но кто же будет это обратное доказывать – ведь для этого нужно провести еще одно (а может быть и не одно) исследование, которое будет стоить еще дороже. Правда проведение такого исследования может быть инициировано грозным окриком со стороны регуляторов, сенсibilизированных в том числе и специалистами в области доказательной медицины. Но, увы, пока их усилия ограничиваются как раз попытками сохранить существующую систему клинических испытаний, регистрации и доказать врачам «с улицы», что новое лечение, одобренное на основании разработанных ими же критериев, помогает всем «но по чуть-чуть».

Вот, например, исследование, доказавшее преимущества адьювантной терапии одним из ингибиторов ароматазы (летрозолом) по сравнению с тамоксифеном при раннем раке молочной железы. Между прочим - регистрационное исследование. Блестящее (действительно блестящее) с точки зрения доказательной медицины: включено более 8 000 больных, двойное ослепление, четкие критерии включения и исключения, хорошая прослеженность и т.д. Но давайте посмотрим на результаты (рисунок).¹ Возможно, кто-то и увидит здесь очевидный и четкий выигрыш у ВСЕХ больных, получавших летрозол. Но я, увы, этого выигрыша не вижу. Я вижу лишь, что >80 % больных, медиана возраста которых на момент начала лечения составляла 61 год, на терапии более дешевым препаратом предыдущего поколения (тамоксифен) живы без признаков возврата заболевания или рака второй молочной железы. Учитывая, что бессмертие пока еще не включено в список достижений медицины, очень многие из них умрут так и не дожив до возврата болезни. В исследовании, включившем 8000 больных, в группе тамоксифена было отмечено лишь на 77 неблагоприятных событий больше, чем в группе летрозола. И это при том, что под отрицательным событием понимались не только смерть или рецидив болезни, но и развитие другой опухоли или рака второй молочной железы. Так сколько же больных выиграли от назначения новой терапии? С $p = 0,003$ трудно спорить – результат научно доказан, летрозол дей-

ствительно эффективнее тамоксифена в отношении безрецидивной выживаемости. Более того, в редакционной статье, предваряющей данное исследование, было сказано, что ингибиторы ароматазы явились триумфом трансляционной онкологии! Но помогли ли он всем больным без исключения жить дольше, чем на терапии тамоксифеном? И куда же девать внутреннее ощущение того, что статистическая значимость и соблюдение всех принципов доказательной медицины расходятся с тем, что ты видишь собственными глазами.



Безрецидивная выживаемость больных ранним раком молочной железы, получающих адьювантную терапию летрозолом и тамоксифеном (исследование BIG I-98).

Но, может быть, что-то поменялось, ведь это исследование было инициировано еще в 1998 г., да и летрозол даже в лучшие годы (до снятия патентной защиты) не стоил более 100 долларов на месяц лечения. Да, поменялась цена. Современные препараты, применяемые с той же целью и дающие сопоставимый по магнитуде выигрыш в выживаемости, стоят уже 3-4-5 тысяч долларов на месяц лечения. С учетом того, что технология их производства не стала значимо дороже, возникает вопрос - откуда же берется такая цена.

С 1999 по 2005 гг. средняя стоимость R&D для выведения одного лекарства на рынок возросла со 100 миллионов до 1,3 миллиардов долларов США (при приведении покупательной способности доллара к единой величине 2000 года).² При этом если брать совокупные расходы компаний на R&D всех препаратов, разработывавшихся компаниями, входящими в организацию Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, цена исследований III фазы составляла 40 %

¹ The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 353:2747-2757

² Growing protocol design complexity stresses investigators, volunteers. Tufts Center for the Study of Drug Development, Impact Report 10, No. 1 (2008)

от затрат на R&D.³ С учетом того, что до III фазы доходят в среднем лишь 1-2 препарата из 10, то стоимость III фазы для успешных препаратов составляет >90 % от всех вложений в их R&D. Напрашивается неприятный вывод – при не сильно изменившейся стоимости поиска и разработки препарата, его производства и т.д. львиную часть расходов забирают «регуляторные» испытания. И их стоимость постоянно растет, а вот «эффективность» остается прежней. Научный поиск заменяется соревнованием команды статистиков и специалистов в области планирования исследований. Побеждает та команда, которая смогла точно просчитать, сколько же нужно пациентов и каковы должны быть критерии отбора, чтобы показать заветные $p < 0,05$ статистической значимости для нескольких процентов различия в выживаемости.

Разумеется, ни врачи, ни наши пациенты, ни государство не хотят, чтобы препараты с недоказанной эффективностью и безопасностью попадали на наш рынок (или на рынок любого другого государства). Рассказы о корвалоле, валокордине, вобензине и т.д. кочуют из выступления в выступление, и всякий раз убедительно демонстрируют необходимость клинических испытаний (хотя все эти препараты так и остаются на прилавках наших аптек, несмотря на titanic усилия отечественных специалистов в области доказательной медицины). Однако является ли сложившаяся система клинических испытаний оптимальной? И не слишком ли дорого мы стали платить за то, чтобы очередной корвалол или эссенциальные фосфолипиды не попали на прилавки аптек (а они, кстати, все равно появляются).

Было бы очень интересно провести фармакоэкономический анализ эффективности применения доказательной медицины в текущей ее редакции. Стали ли мы, благодаря этим гигантским вложениям «больше лучше одеваться», как говорила небезызвестная Светлана Курицына из г. Иваново. Стоимость исследований возросла более чем в десять раз (при этом, наибольшую часть этой стоимости составляют расходы именно на формализованные исследования III фазы, несущие в основном лишь регистрационную роль). Насколько безопаснее и эффективнее стали препараты, допускаемые на рынок, за это время? Насколько снизился отзыв препаратов на постмаркетинговом этапе, насколько удалось избежать появления данных о токсичности лекарств, получаемых уже после их запуска на рынок (т.е. не распознанных на этапе многотысячных исследований III фазы). На что же идут эти миллиарды долларов и сопоставимы ли затраты «на форму» с получаемым результатом «по содержанию»? И если бы сейчас, в эпоху про-

должающегося расцвета доказательной медицины, появилась бы организация, контролирующая контролеров, то было бы очень интересно прочитать фармакоэкономический анализ «затраты/эффект» современной системы клинических исследований. Какой же прирост QALY был получен благодаря повышению стоимости клинических исследований примерно в 10 раз? И проходит ли он границу в 3 подушевых ВВП за QALY?

Однако суть даже не в этом...

О чем же была моя статья? О том, что доказательная медицина – лженаука и ее нужно запретить? Я никоим образом не покушаюсь на тезис о том, что эффективность любого лечения должна быть исчерпывающе доказана. Вопрос в том – что и как мы доказываем. Можно привести пример моей статьи. Судя по заключению редакции, по форме она абсолютно подходит критериям журнала – правильно расставлены запяты, оформлены ссылки и т.д. Однако, по сути она оказалась абсолютно не эффективна, если даже в столь образованном и безусловно уважаемом рецензенте вызвала лишь заключение о том, что клиницисты никогда не дорастут до возможности говорить со специалистами доказательной медицины на одном языке.

Может быть о том, что клиницисты знают больше об организации и интерпретации клинических исследований? Опять же - нет.

Статья была о том, что мы решаем одну задачу, но обладаем разными частичками пазла. И необходимо собираться за одним столом, где каждый внесет свою толику знаний. О том, что ни форма, ни содержание не могут обойтись друг без друга – главное, чтобы они друг другу не мешали. Увы, пока подобного стремления не наблюдается. Так же яростно, как фармацевтические компании отстаивают свою возможность работы «по площадям» для обеспечения максимального рынка сбыта, многие специалисты в области доказательной медицины отстаивают свое исключительное право быть лишь контролерами и надзирателями, определяющими правила игры, а не участниками процесса, называемого борьба за жизнь и здоровье пациентов.

В конце-то концов, если говорить на понятном для всех языке, система клинических испытаний – это инструмент. Как, например, микроскоп – это инструмент диагноста в области патоморфологии или микробиологии. Но тот же микроскоп можно использовать и для забивания гвоздей в стены палаты инфекционного или патологоанатомического отделения (формально, это ведь тоже использование в рамках системы здравоохранения). Однако если вдруг после такого использования микроскоп ломается, так и не улучшив результаты лечения больных, то из этого можно сделать три различных вывода:

³ Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA Annual Member Survey, 2011.

1. Микроскопы не эффективны и не должны использоваться в медицине

2. Для повышения эффективности и надежности микроскоп должен быть электронным и из чистого золота (чем сложнее и дороже, тем лучше)

3. Необходимо изменить метод использования микроскопа в медицине (например, начать применять его для изучения гистологических или микробиологических препаратов)

На протяжении всей своей рецензии Василий Викторович не без успеха пытается представить меня противником использования микроскопов в медицине. Увы, вынужден разочаровать, я абсолютно ЗА использование микроскопов (и клинических исследований, и доказательной медицины). Вполне возможно, что я недостаточно хорошо понимаю устройство микроскопа, правила шлифовки линз и подгон-

ки механизмов, фиксирующих стекло, но, поверьте, пользоваться микроскопом и данными, получаемыми с его помощью, меня все же обучили. И именно поэтому мне кажется, что забивание гвоздей не лучшая область применения этого устройства, а золотое исполнение не повысит его ценность для медицины, если продолжить использовать этот инструмент для забивания гвоздей.

И, как мне кажется, за рубежами нашей Родины, застрявшей на этапе героической борьбы с корвалолом, это начинают потихоньку понимать (во всяком случае, в области онкологии). Например, все чаще начинают использовать адаптивные исследования, которые еще лет 10 назад воспринимались бы с точки зрения доказательной медицины как абсолютная ересь.

С надеждой на понимание и сотрудничество,
Жуков Н. В.

Клиническая фармакогенетика: исторический очерк

К. В. Герасимова, Д. А. Сычев

Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва,
Россия

Исследования отдельных генов, влияющих на действие определенных лекарственных средств привели к возникновению фармакогенетики, которая в 50-х гг. XX столетия приобрела статус отдельной дисциплины. Выявление генетических особенностей пациентов позволило персонализировать лекарственную терапию и, как следствие, повысить ее эффективность и безопасность. История фармакогенетики непосредственно связана с развитием генетики и геномики человека, молекулярной фармакологии и современной медикаментозной терапии. В настоящее время фармакогенетические исследования ведутся наиболее интенсивно и накоплено много данных в этом направлении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакогенетика, полиморфизм генов, эффекты лекарственных средств.

«Если бы пациенты не были такими разными,
медицина вполне могла бы быть наукой,
а не искусством».
Сэр Уильям Ослер, 1892

Приведенное высказывание сэра Уильяма Ослера отражает представление о медицине прошлых лет. Когда работу врачей, требующую принятия необходимых решений при назначении лекарственных средств (ЛС), называют искусством, имеют в виду недостаток объективных данных при назначении препаратов с учетом индивидуальных особенностей пациента [1]. Однако исследования последних примерно ста лет показали, что терапевтические неудачи, а также серьезные неблагоприятные побочные эффекты лекарственных препаратов, развивающиеся у некоторых пациентов, могут быть обусловлены наследственной изменчивостью (генетическими особенностями). Признание того, что часть особенностей передается по наследству и, следовательно, предсказуемы, привело пятьдесят лет назад к созданию фармакогенетики.

Фармакогенетика представляет собой раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ [2]. До недавнего времени использовался именно термин «фармакогенетика», но экспоненциальный рост клинической и медицинской генетики неизбежно привел к переоценке генетически детерминированных ответов на лекарства и вызвал необходимость создания новой дисциплины — фармакогеномики [3]; это прикладное направление исследований генома человека, изучающее взаимодействие отдельного гена с лекарствами [4].

Выявление генетических особенностей пациентов позволяет персонализировать лекарственную те-

рапию и избежать терапевтических неудач и серьезных побочных эффектов. Все чаще с такими неблагоприятными реакциями связывают потерю здоровья и даже жизни пациентов, а также увеличение затрат здравоохранения. Новейшие разработки и технологические инновации в области геномики активизировали рост числа исследований в этой области [5]. Так, поиск в PubMed за 2004 г. выявил 538 публикаций, содержащих термин «фармакогенетика», и 2503 публикации, содержащих термин «фармакогеномика» [6], а в 2011 г. таких публикаций было уже, соответственно, 9 922 и 11 868. Столь быстрый рост числа публикаций отражает повышенный интерес к этим дисциплинам со стороны врачей, генетиков и фармацевтической промышленности.

История фармакогенетики непосредственно связана с развитием генетики и геномики человека, молекулярной фармакологии и современной медикаментозной терапии. Эта область имеет своих провидцев и отцов-основателей, которые осознали ее важность еще в самом начале ее истории и положили начало значительным открытиям, формирующим основы современных концепций и подходов [5] (таблица).

СТАНОВЛЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Archibald Garrod, перспективный врач и ученый

Примерно в 1898 году британский врач Арчибалд Гаррод (Archibald Garrod) занимался исследованием мочевых пигментов и в больнице Св. Варфоломея в Лондоне изучал пациентов с алькаптонурией и порфирией, вызванными приемом сульфонала (снотворное) [7,8]. Гаррод был, вероятно, первым, кто понял наследственную предрасположенность отдельных

Таблица. Важнейшие события и открытия в области фармакогенетики

Год	Событие
1902	Введен термин «генетика» (Bateson, 1902)
1902–1909	Развитие концепции «химической индивидуальности» (Garrod, 1902)
1932	Описание моногенного наследования потери вкуса фенилтиокарбамида (Snyder, 1932)
1932	Описание семейных случаев гемолитической анемии, вызванной применением примахина (Cherman, 1932)
1952	Описание семейного случая акалатаземии (Takahara, 1952)
	Описание случая повышенной чувствительности к суксаметонию (Bourne, 1952)
1953–1954	Описание быстрого и медленного ацетилирования изониазида (Bönicke, Reif, 1953; Hughes, 1953)
1957	Выдвинуто предположение, что повышенная чувствительность к суксаметонию обусловлена сниженной активностью бутирилхолинэстеразы (Kalow, Genest, 1957)
	Выдвинуто предположение, что «повышенная чувствительность к отдельным лекарственным средствам вызвана генетическими особенностями и дефицитом ферментов, ничем другим себя не проявляющими» (Motulsky A.G., 1957)
1959	Выявлено, что причиной гемолиза при применении некоторых ЛС является наследственный дефицит глюкозо–6–фосфатдегидрогеназы (Marks, Gross, 1959)
	Введен термин «фармакогенетика», означающий «изучение клинически значимых наследственных особенностей» (Vogel F., 1959)
1960	Выявлено, что вариабельность концентрации изониазида в плазме крови обусловлена различной скоростью его ацетилирования (Evansetal., 1960, Blumetal., 1990)
1962	Опубликована книга «Фармакогенетика — наследственность и ответ на лекарственные средства» (Kalow W., 1962)
1969	Обнаружено различие в частоте встречаемости «медленных» ацетилаторов среди европеоидов и монголоидов (Evans, 1969)
1970	Описана низкая активность параоксоназы в плазме крови (Humbertetal., 1970)
	Описано повышение частоты полиневритов при применении изониазида у «медленных» ацетилаторов (Karnow, 1970)
	Установлен тип наследования дефицита глюкозо–6–фосфатдегидрогеназы (Artus, 1970)
1975	Описан фенотип медленного метаболизма дебризохина (Eichelbaum, 1975)
1977	Установлено, что фенотип медленного метаболизма дебризохина связан с полиморфизмом гена CYP2D6 (Iddle, Mahgoub, 1977)
	ВОЗ выпускает серию технических докладов №524 «Фармакогенетика»
1980	Описан наследственный дефицит тиопуринметилтрансферазы, обуславливающий токсическое действие 6–меркаптопурина (Weinsilboum, Sladek, 1980)
1984	Описан полиморфизм гидроксирования мефенитоина (Küpfer, 1984).
1985	Описан генетический полиморфизм дигидропиримидиндегидрогеназы как причина повышенной чувствительности к 5–фторурацилу (Touchman, 1985)
1987	Создана первая номенклатура генов цитохромов P450
	Описан генетический полиморфизм гена CYP2C9 (Aithal, 1988)
1988	Охарактеризованы аллельные варианты гена CYP2D6 (Gonzalezetal., 1988)
1990–е годы по настоящее время	Исследовались ассоциации между носительством аллельных вариантов различных генов и изменениями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС
	Исследовались частоты аллелей и генотипов по аллельным вариантам различных генов, ответственных за изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в различных этнических группах
2000	Национальный институт здоровья (National Institute of Health — NIH) (США) объявил о создании исследовательской сети по фармакогеномике (Pharmacogenomics Research Network)
Начало 2000 годов	Разработка и внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов для выбора ЛС и режимов их дозирования
2003	Завершение проекта «Геном человека»
2004	Администрация по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) одобрила применение первого фармакогенетического чипа AmpliChip P450
2005 февраль	Совет международных организаций по научной медицине (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) (создан ВОЗ и ЮНЕСКО в 1949 г.) издал руководство «Фармакогенетика: предстоящее улучшение применения лекарственных средств»
2005 март	Администрация по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) утвердила руководство для фармацевтической отрасли по разработке и исследованиям фармакогенетических тестов (март 2005 г.)

лиц к алкаптонурии и другим аналогичным состояниям. Другой ученый – выдающийся биолог Уильям Бейтсон (William Bateson) в своей статье, популяризирующей менделевскую генетику в Великобритании [9], предложил интерпретировать результаты Гаррода

в контексте рецессивного типа наследования. В период между 1902 и 1913 гг. Бейтсон, по сути, ввел термин «генетика».

С особым предвидением Гаррод продолжал развивать концепцию химической индивидуальности че-

ловека; впервые эта концепция была представлена им на Крунианской лекции (Croonian Lecture) приблизительно в 1908 г., а затем в работах «The inborn errors of metabolism» («Врожденные нарушения метаболизма») [8] и «The inborn factors of disease» («Врожденные факторы заболевания») [10]. Его удивительно пророческое видение основных положений фармакогенетики представлено в следующем отрывке: «Даже от химических ядов, поступивших внутрь через рот или другим способом, есть некоторые средства защиты. Каждое эффективное лекарственное средство становится ядом, если принято в больших дозах; в некоторых случаях и безвредная для большинства людей доза обладает токсическим эффектом, в то время как у других проявляется исключительная толерантность к тому же препарату» [10].

Потеря вкуса: первый пример фармакогенетического исследования

Несмотря на проницательные наблюдения Гаррода, первое экспериментальное исследование, имевшее отношение к фармакогенетике, не было исследованием индивидуальных реакций на лекарственный препарат. Скорее, это было исследование индивидуальных особенностей, проявляющихся в неспособности почувствовать вкус незнакомого химического вещества, а именно вкус фенилтиокарбамида (ФТК). Синтезируя химические вещества в поисках сахарозаменителя, А. Л. Fox [11] обнаружил, что некоторые люди чувствовали горький вкус кристаллов ФТК, помещенных на язык, тогда как другие ощущали только очень слабый вкус либо, по словам испытуемых, «вкус песка». Л. Н. Snyder [12], проводивший невероятно большое исследование 800 семей, отметил, что эта потеря вкуса наследуется по аутосомно-рецессивному признаку и встречается с разной частотой в популяциях различной этнической или расовой принадлежности. Молекулярный механизм «потери вкуса» для ФТК и подобных веществ, например пропилтиоурацила, неизвестен. Тем не менее изучение «потери вкуса» послужило образцом для будущих фармакогенетических исследований. Оно стало первым исследованием общего генетического полиморфизма, в котором была также отмечена связь расовой или этнической принадлежности с реакциями организма на химические вещества.

Значительные открытия в первой половине 1950-х

В 1950-х фармакогенетика приобрела статус отдельной дисциплины. Новые технологии позволили более точно определять ферментативную активность, лекарственные метаболиты и реакции на лекарственные средства. Существовало три ярких примера (см. ниже), значение которых не признавалось до конца десятилетия и в которых было показано, что генетиче-

ски детерминированные изменения ферментативной активности лежат в основе неблагоприятных лекарственных реакций, как и предсказывал Гаррод.

Первый пример – исследование феномена, обнаруженного в период Второй мировой войны; по данным наблюдений, у приблизительно 10 % афро-американских солдат и только у очень небольшого числа солдат белой расы развивались острые гемолитические кризы при приеме средней дозы примаксина или других подобных противомаларийных препаратов [13]. Позднее было показано, что такая чувствительность была вызвана дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) в эритроцитах [14]. Тот же генетический дефект подозревался при примаксиновой анемии (фавизм: гемолиз после употребления бобов фава), встречающейся у некоторых лиц средиземноморского происхождения. Теперь уже известно, что локус Г6ФД на хромосоме X является одним из наиболее полиморфных генетических участков у людей. Более 400 миллионов человек, являющихся носителями одной из 135 выявленных разновидностей локуса Г6ФД, подвержены риску гемолиза при приеме лекарственных средств. Частота встречаемости дефицита Г6ФД тесно коррелирует с распространенностью малярии [15].

Вторым примером влияния генетических особенностей на фармакологический ответ стала неблагоприятная реакция на лекарственный препарат сукцинилхолин (также известный как суксаметоний; применяется в качестве дополнения к анестезии) в виде продолжительного апноэ [16]. Сукцинилхолин вызывает паралич, длящийся обычно от нескольких минут, но в исключительных случаях и до одного часа. Продолжительный эффект обусловлен изменением активности псевдохолинэстеразы (бутирилхолинэстеразы). Семейные исследования показали, что дефицит псевдохолинэстеразы наследуется как аутосомно-рецессивный признак [17].

Пожалуй, наиболее известным примером генетического дефекта, нарушающего биотрансформацию ЛС, является полиморфизм ацетилирования, впервые обнаруженный с появлением в 1952 г. изониазида для терапии туберкулеза [18-21]. Спустя 40 лет было доказано, что непереносимость изониазида обусловлена мутациями гена N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2) на хромосоме 8 [22, 23].

Лекарственные реакции, ферменты и генетика

В 1957 г. Arno Motulsky был первым, кто признал важность ключевых открытий, сделанных в первой половине 1950-х. Его основополагающая работа «Drug reactions, enzymes and biochemical genetics» («Лекарственные реакции, ферменты и биохимическая генетика») была написана по просьбе комитета Американской медицинской ассоциации [24]. Автор

выдвинул на первый план генетическую основу неблагоприятных реакций на примаксин и сукцинилхоллин (см. выше), и обсудил также природу приступов острой интермиттирующей порфирии, вызванных приемом барбитуратов, и наследственную гипербилирубинемию. Он высказал мнение, что эти реакции показывают, «как наследственные ген-контролируемые ферментативные факторы определяют, почему при одинаковом воздействии одни люди заболевают, тогда как другие нет». Эта статья четко обозначила возникновение фармакогенетики как отдельной дисциплины, признание которой быстро распространилось. В 1959 г. Friedrich Vogel в Гейдельберге, Германия, ввел термин «фармакогенетика» [25]. В 1962 г. W. Kalow опубликовал первую монографию по фармакогенетике [26], где рассматривал все известные к тому времени примеры генетических факторов, влияющих на фармакологический ответ. Вышедшая в 1956 г. книга «Biochemical Individuality» («Биохимическая индивидуальность») уже включала главу о разнообразии лекарственных реакций [27].

В последующие годы были опубликованы многочисленные описания генетически обусловленных особенностей реакций на ЛС и активно развивались сообщества исследователей, интересовавшихся этой областью. Первая международная конференция по вопросам фармакогенетики состоялась в Нью-Йоркской академии наук в 1967 г. На ней были представлены многие новые направления фармакогенетических исследований, включая изучение механизмов развития злокачественной гипертермии, семейной вегетативной дистонии, порфирии и медикаментозного гемолиза. Обсуждались и другие темы, в частности генетические и клинические аспекты дефицита таких ферментов, как Г6ФД в эритроцитах и алкогольдегидрогеназы в печени, а также наследственная устойчивость к кумариновым антикоагулянтам, неблагоприятные реакции (метгемоглобинемия и гемолиз) на препарат ацетофенетидин и генетические аспекты аллергических реакций на препараты. Таким образом, эта первая конференция продемонстрировала широкий диапазон и растущее значение фармакогенетических исследований.

Регулярные симпозиумы играли значительную роль в представлении фармакогенетики в других областях, и все больше фармакогенетических особенностей изучалось в последующие годы. Например, начиная с 1968 г., Vessell с коллегами использовали группы однояйцевых и разнойяйцевых близнецов для оценки генетического влияния на скорость выведения многих препаратов из плазмы крови [28]. Alexanderson и соавт. [29] тоже использовали этот подход, чтобы показать влияние генетических факторов на уровень нортриптилина в плазме. Эти два исследования дали наиболее убедительные доказательства того, что гене-

тические факторы лежат в основе различий в скорости метаболизма ЛС у разных людей. Современные статистические и генные технологии, используемые для анализа таких полигенных признаков, не были доступны в то время.

Осознание масштаба разнообразия фармакологических ответов пришло в 1980-е гг., на протяжении которых было описано более 100 дополнительных примеров неблагоприятных реакций на ЛС или недостаточной эффективности препаратов как проявлений индивидуальных генетических особенностей [30-33]. Эти примеры включали также ряд генетических отклонений или ферментативных дефектов, обуславливающих возникновение аномальных, неблагоприятных реакций на ЛС, а иногда и отсутствие какой-либо реакции (пример тому – варфаринорезистентность).

Экогенетика и токсикогенетика

Генетические особенности проявляются также и в реакциях на любые экологические и ксенобиотические воздействия (экогенетика). Вероятно, первым, кто обратил внимание на важность экогенетики был Brewer [34]. Экогенетика изучает генетические особенности человека, определяющие индивидуальные реакции на воздействие отдельных экологических факторов или ядовитых веществ, таких как промышленные химикаты, загрязнители, растительные и пищевые компоненты, пестициды и др. Примеры экогенетических особенностей включают индивидуальную чувствительность к этанолу, связанную с дефицитом ацетальдегидрогеназы; развитие эмфиземы легких у лиц с дефицитом $\alpha 1$ -антитрипсина; индивидуальные особенности метаболизма никотина, влияющие на курительное поведение [32,35]. Смежная область – токсикогенетика – изучает индивидуальную предрасположенность к канцерогенным, тератогенным и другим токсическим эффектам лекарственных препаратов и других химических веществ. Очевидно, что основные понятия фармакогенетики и экогенетики совпадают. В частности, к этим научным направлениям в равной мере относятся индивидуальные реакции на пищевые компоненты, например непереносимость молока из-за недостаточности лактазы.

Ферменты, метаболизирующие лекарственные средства

Если ранние фармакогенетические исследования касались лишь нескольких относительно общих случаев дефицита ферментов лекарственного метаболизма, таких как N-ацетилтрансфераза-2 и псевдохолинэстераза, то дальнейшее развитие этой области связано с открытием полиморфизма гена, кодирующего фермент окисления дебризохина / спартеина. В 1975 г. Robert L. Smith, директор лаборатории в Лондоне, исследовал действие антигипертензивного препарата,

симпатолитика дебризохина [36]. В то же время в Бонне Michel Eichelbaum и Hans Dengler проводили рутинное фармакокинетическое исследование антиаритмического препарата спартеина [37]. Несколько лет спустя два независимых наблюдения сошлись в одну точку, когда стало ясно, что исследуется один и тот же метаболический процесс. Последующие исследования показали, что оба препарата метаболизируются с участием одного и того же фермента – цитохром Р450-зависимой монооксигеназы, которая кодируется геном, обозначенным в последствии как CYP2D6 [38-41]. Этот фермент участвует в метаболизме многих других препаратов, включая антидепрессанты, антиаритмические препараты и опиоиды [42,43]. Было обнаружено, что часто развивающиеся побочные эффекты таких препаратов обусловлены индивидуальными различиями в активности CYP2D6. Актуальность проблемы побочных эффектов указанных классов ЛС и необычная молекулярная генетика фермента, участвующего в их метаболизме, сделали полиморфизм CYP2D6 одной из самых хорошо изученных фармакогенетических особенностей, что нашло отражение в более чем 2500 публикациях с момента его открытия. Появление метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило разработать в 1990 г. первый аллель-специфичный ПЦР-тест для идентификации наиболее распространенных генотипов слабых метаболиторов дебризохина [44].

В дальнейшем были открыты многочисленные дополнительные аллели CYP2D6, и изучены их частоты и функциональное значение. В настоящее время классификация комитета по номенклатуре аллелей генов CYP [Home Page of the CYP Allele Nomenclature Committee: <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>] насчитывает 44 аллеля, включая генные делеции и дубликации, общее количество различных вариантов которых составляет 78. Проводятся многочисленные исследования фенотипических проявлений этого полиморфизма, его межэтнической вариабельности и корреляции с заболеваемостью. Из всех генов, кодирующих цитохром Р450-зависимые ферменты, ген CYP2D6 является, видимо, самым вариабельным и наиболее хорошо исследованным. В первые годы после открытия полиморфизма CYP2D6, был обнаружен полиморфизм и других генов супер семейства цитохрома Р450, в частности CYP2C19, замедленный метаболизм которого приводит к усиленному эффекту противоязвенного препарата омепразола. Еще один пример – полиморфизм гена CYP2C9 [46], определяющий индивидуальные особенности метаболизма антикоагулянта варфарина и противосудорожного препарата фенитоина, а также некоторых других препаратов.

К важным примерам полиморфизма иных групп ферментов относятся: полиморфизм тиопуринов-S-метилтрансферазы (TPMT), связанный с повышением

токсичности противоопухолевых и иммуносупрессивных препаратов, (меркаптопурина и азатиоприна): полиморфизм UDP-глюкуронозилтрансферазы (UGT1A1), влияющий на метаболизм и токсичность противоопухолевого препарата иринотекана; наследственный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы, приводящий к увеличению токсичности противоопухолевого препарата фторурацила [47]. Генетические тесты для определения полиморфизма генов CYP2D6, TPMT, CYP2C9 и UGT1A1 были рекомендованы при принятии терапевтических решений, но рутинное применение генотипирования все еще находится в зачаточном состоянии.

Транспортеры и молекулы-мишени лекарственных средств

В течение последних 10 лет открыты и изучаются полиморфизмы генов, кодирующих т.н. транспортеры ЛС (транспортеры органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеры органических катионов (OCT-1) и гликопротеина Р (MDR1)), а также генов, кодирующих молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы). Мутации этих генов, приводящие к нарушению структуры и функции соответствующих белков, сопряжены с изменениями фармакологических ответов [48, 49]. Особый интерес представляют последние сообщения об эффективности такого в целом неэффективного препарата, как gefitinib, при лечении больных раком легкого, являющихся носителями мутации рецептора эпидермального фактора роста [50, 51]. Такие наблюдения – часть большого количества обнаруженных генетических особенностей, которые влияют на фармакологический ответ.

РАЗВИТИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В СССР И РОССИИ

Фармакогенетика активно развивалась и в СССР, и в России: в её развитие внесли большой вклад внесли отечественные фармакологи, генетики и клиницисты. Интерес отечественных исследователей – фармакологов, генетиков, клиницистов – к фармакогенетике стал проявляться начиная с 1960-х. Первые публикации в основном касались таких фармакогенетических феноменов, как повышенная чувствительность к суксаметонию и дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Так, в 1965 г. в книге «Современные проблемы физиологии и патологии детского возраста» появился раздел «О фавизме и его этиопатогенезе», написанный И. И. Андреевым, где рассматривались проблемы гемолиза при применении некоторых ЛС и продуктов питания у лиц с наследственным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. После выхода этой работы был выполнен ряд исследований по определению частоты дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в различных регионах СССР [52-57]. А в

1968 г. в журнале «Хирургия» вышла одна из первых статей, посвященных фармакогенетике миорелаксантов. Эта была статья И. М. Теплуновой «Некоторые проблемы фармакогенетики в анестезиологии (обзор литературы)» [58]. С этого времени в СССР начались исследования фармакогенетического феномена повышенной чувствительности к суксаметионию [59-61].

В декабре 1973 г. во 2-м МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова была создана первая в СССР лаборатория фармакологической генетики, в которой стали активно проводиться фармакогенетические исследования психотропных препаратов. До 1986 г. это научное подразделение работало в составе 2-го ММИ им. Н. И. Пирогова, а затем, по настоящее время, в ГУНИИ фармакологии РАМН. Главным итогом работы лаборатории фармакогенетики в 1975-1980 гг. явилась формулировка научного положения о закономерности индивидуальных реакций на феназепам и сиднокарб и зависимости эффектов этих препаратов и других психотропных средств от генетически детерминированного индивидуального ответа на эмоционально-стрессовое воздействие; данное положение легло в основу концепции индивидуальной психофармакотерапии и профилактики [62]. Другим важным направлением работы лаборатории стало изучение мутагенеза. Значимым событием явилось доказательство индукции хромосомных повреждений у млекопитающих при эмоционально-стрессовых воздействиях [63]. В 2000 г. на базе отдела фармакогенетики ГУНИИ фармакологии им. В. В. Закусова была организована первая в России кафедра фармакогенетики РГМУ, возглавляемая С. Б. Середениным, на которой читались лекции, проводились занятия со студентами медико-биологического факультета РГМУ.

В 1974 г. Н. П. Бочков в статье «Состояние и перспективы развития медицинской генетики», опубликованной в Вестнике АМН СССР, подчеркнул большое значение фармакогенетических исследований для оптимизации применения ЛС [64]. В этом же году появились первые подробные обзоры на русском языке, посвященные состоянию фармакогенетики на тот период времени: это обзорная статья М. О. Мхеидзе «Основные направления генетических исследований в фармакологии», опубликованная в журнале «Клиническая медицина» [65], и статья Н. П. Скакуна «Фармакогенетика, ее достижения и перспективы (обзор литературы)», опубликованная в журнале «Врачебное дело» [66]. Двумя годами позже Н. П. Скакун опубликовал первую монографию по фармакогенетике на русском языке «Основы фармакогенетики» [67], где были изложены основные принципы этой новой науки. Эта монография была переиздана со значительными дополнениями в 1981 и 2002 гг. и в течение многих лет оставалась единственным пособием по фармакогенетике на русском языке. В 1976 г. вышло еще несколько

обзорных статей по фармакогенетике, написанных коллективом авторов под руководством Н. П. Скакуна [68].

Стимулом для фармакогенетических исследований системы биотрансформации в СССР и России был выход двух монографий: «Микросомальное окисление» (А. И. Арчаков, 1975) и «Биотрансформация лекарственных веществ» (К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, 1981). В эти годы активно изучалось клиническое значение определений скорости ацетилирования изоиазида, сульфаниламидов и других ЛС [69-73].

В 1984 г. вышли в свет еще 2 монографии по фармакогенетике: «Введение в современную фармакогенетику» [74] и «Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики» [75]. В настоящее время главы по фармакогенетике присутствуют во всех крупных учебниках и руководствах по фармакологии и клинической фармакологии (Ю. Б. Белоусов, 1997, 2002, В. Г. Кукес, 1999, 2004, 2006).

С конца 1990-х на кафедре клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова (ныне Первого МГМУ им. И. М. Сеченова) и в Институте клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора (ныне Центр клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздрава России), возглавляемых В. Г. Кукесом, активно ведутся клинические фармакогенетические исследования системы биотрансформации (и, соответственно, полиморфизма CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) и транспортеров (гликопротеин-P) лекарственных средств, с целью разработки алгоритмов выбора лекарственных препаратов (непрямые антикоагулянты, сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы, статины и др.) и их режимов дозирования в зависимости от генетических особенностей пациентов. Кроме того, у представителей различных этнических групп России и стран СНГ проводятся исследования, направленные на изучение частот аллелей и генотипов по клинически значимым аллельным вариантам генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450 и транспортеры ЛС, различия в которых являются основой этнической чувствительности к лекарственным средствам. Первым подобным исследованием русского населения было исследование, выполненное под руководством Ю. Н. Чернова, в котором участвовали жители Воронежа [76]; несколько ранее фенотипы ацетилирования у представителей коренного населения Дальнего Востока и Крайнего Севера изучались С. Ш. Сулеймановым с соавт. [73]. Результатом этих исследований стала монография «Клиническая фармакогенетика» [2].

Таким образом, в России в течение нескольких десятков лет был проведен целый ряд фармакогенетических исследований, и интерес к этой тематике в нашей стране возрастает с каждым годом. Однако, на пути к реальной клинической практике, фармакогенетика в России, также как и во всем мире, сталкивается с пока не решенными проблемами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roses A. D. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000. 405; 857-865.
2. Клиническая фармакогенетика. Под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. М.: Гэотар-Медиа. 2007; 248 с.
3. Sweeney B. P. Pharmacogenomics: the genetic basis for variability in drug response. *Recent Advances in Anaesthesia and Intensive Care*. Edited by J. N. Cashman and R. M. Grounds. 2005. 240 p.
4. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004. 303 с.
5. Meyer U. A. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Reviews Genetics*. 2004; 5(9): 669-676.
6. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *The Pharmacogenomics Journal*. 2006; 6: 162-165.
7. Garrod A. E. The incidence of alkaptonuria. A study in chemical individuality. *Lancet*. 1902: 1616-1620.
8. Garrod A. E. The inborn errors of metabolism. Oxford Univ. Press, London, UK. 1909.
9. Bateson W. Mendel's principles of heredity: A defence. Cambridge Univ. Press, Cambridge, UK. 1902. 385 p.
10. Garrod A. E. The inborn factors of disease. Oxford Univ. Press, London, UK. 1931: 1-160.
11. Fox A. L. The relationship between chemical constitution and taste. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1932; Jan.; 18(1): 115-120.
12. Snyder L. H. Studies in human inheritance IX. The inheritance of taste deficiency in man. *Ohio J. Sci*. 1932; 32: 436-468.
13. Clayman C. B. et al. Toxicity of primaquine in Caucasians. *J. Am. Med. Assoc.* 1952; 149: 1563-1568.
14. Carson P. E., Flanagan C. L., Ickes C. E., Alving A. S. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*. 1956; 124: 484-485.
15. Luzatto L., Mehta, A. & Vulliamy T. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York. 2001; vol. 3: 4517-4553.
16. Lehmann H., Ryan E. The familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet*. 1956; v. 2: 271-124.
17. Kalow W., Staron N. On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers. *Can. J. Med. Sci.* 1957; 35: 1305-1320.
18. Bönicke, R. & Reif, W. Enzymatische Inaktivierung von Isonicotinsäure hydrazide im menschlichen und tierischen Organismus. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1953; 220: 321-333.
19. Hughes H. B., Biehl J. P., Jones A. P., Schmidt L. H. On the metabolic fate of isoniazid. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1953; 109: 444-452.
20. Hughes H. B., Biehl J. P., Jones A. P., Schmidt L. H. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. *Am. Rev. Tuberc.* 1954; 70: 266-273.
21. Evans D. A. P., Manley F. A., McKusick V. A. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.* 1960; 2: 485-491.
22. Blum M., Demierre A., Grant D. M., Heim M., Meyer U. A. Molecular mechanism of slow acetylation in man. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1991; 88: 5237-5241.
23. Vatsis K. P., Martel K. J. & Weber W. W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1991; 88: 6333-6337.
24. Motulsky A. Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *JAMA*. 1957; 165: 835-837.
25. Vogel F. *Moderne Probleme der Humangenetik*. *Ergebn. Inn. Med. Kinderheilkd.* 1959; 12: 52-125.
26. Kalow W. *Pharmacogenetics: heredity and the response to drugs*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1962.
27. Williams R. J. *Biochemical Individuality*. John Wiley & Sons, New York, USA. 1956: 1-240.
28. Vesell E. S. Twin studies in pharmacogenetics. *Hum. Genet.* 1978; 1, (Suppl.): 19-30.
29. Alexanderson B., Evans D. A., Sjoqvist F. Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *Br. Med. J.* 1969; 4: 764-768.
30. Price-Evans D. A. *Genetic Factors in Drug Therapy*. Clinical and Molecular Pharmacogenetics. Cambridge Univ. Press, Cambridge, UK, 1993.
31. Evans W. E., McLeod H. L. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 538-549.
32. Weber W. W. *Pharmacogenetics*. Oxford Univ. Press: 1997. 334 p.
33. Kalow W., Meyer U. A. & Tyndale R. F. *Pharmacogenomics*. Marcel Dekker, New York and Basel, 2001.
34. Brewer G. J. Annotation: human ecology, an expanding role for the human geneticist. *Am. J. Hum. Genet.* 1971; 23: 92-94.
35. Sellers E. M., Tyndale R. F., Fernandes L. C. Decreasing smoking behaviour and risk through CYP2A6 inhibition. *Drug Discov. Today*. 2003; 8: 487-493.
36. Smith R. L. Introduction: human genetic variations in oxidative drug metabolism. *Xenobiotica*. 1986; 16: 361-365.
37. Eichelbaum M., Spannbrucker N., Steincke B., Dengler H. J. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 16: 183-187.
38. Distlerath L. M. et al. Purification and characterization of the human liver cytochromes P-450 involved in debrisoquine 4-hydroxylation and phenacetin O-deethylation, two prototypes for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 9057-9067.
39. Gut J. et al. Debrisoquine-type polymorphism of drug oxidation: purification from human liver of a cytochrome P450 isozyme with high activity for bufuralol hydroxylation. *FEBS Lett.* 1984; 173: 287-290.
40. Zanger U. M., Hauri H. P., Loeper J., Homberg J. C. & Meyer U. A. Antibodies against human cytochrome P-450db1 in autoimmune hepatitis type II. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1988; 85: 8256-8260.
41. Gonzalez F. J. et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature* 1988; 331, 442-446.
42. Meyer U. A. & Zanger U. M. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997; 37: 269-296.
43. Zanger U. M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004; 369: 23-37.
44. Heim M. & Meyer U. A. Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet*. 1990; 336: 529-532.
45. de Morais S. M. F. et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol. Pharmacol.* 1994; 46: 594-598.
46. Sullivan-Klose T. H. et al. The role of the CYP2C9- Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*. 1996; 6: 341-349.
47. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 529-537.
48. Goldstein D. B., Tate S. K., Sisodiya S. M. Pharmacogenetics goes genomic. *Nature Rev. Genet.* 2003; 4: 937-947.
49. Roden D. M. & George A. L. Jr. The genetic basis of variability in drug responses. *Nature Rev. Drug Discov.* 2002; 1: 37-44.
50. Lynch T. J. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2129-2139.
51. Paez J. G. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304: 1497-1500.
52. Джавыдов П. Ш. К выявлению фавизма в Азербайджанской ССР. *Азербайджанский мед. журнал*. 1966; № 1; 9-12.
53. Воронов А. А., Красильников А. А. Популяционные исследования дефицита фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в Закавказье. *Пробл. гематол.* 1973; № 11: 21-23.

54. Лысенко А. Я., Абрашкин-Жучков Р. Г., Алексеева М. И. Распространение наследственного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов в Азербайджанской ССР. Пробл. гематол. 1973; № 11: 16-21.
55. Левин Г. С., Бахрамов С. М., Фарманкулов Х. К. Распространенность гемоглобинопатий и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов среди жителей некоторых областей Узбекской ССР. Пробл. гематол. 1974; № 10: 26-29.
56. Краснопольская К. Д., Филиппов И. К., Сотникова Е. Н. Частота и полиморфизм недостаточности Г6ФД в Шекинском районе Азербайджанской ССР. Генетика. 1980; № 9: 1685-1690.
57. Шатская Т. Л., Краснопольская К. Д., Захарова Т. В. Закономерности распространности аллелей в Азербайджане. 3. Идентификация мутантных форм Г6ФД. Генетика. 1978; № 12: 2217-2225.
58. Теплунова И. М. Некоторые проблемы фармакогенетики в анестезиологии (обзор литературы). Хирургия. 1968. № 44 (7): 144-147.
59. Гладких А. С. О редких «атипичных» электрофоретических вариантах сывороточной холинэстеразы. Суд.мед. эксперт. 1971; № 2: 20-24.
60. Спицын В. А., Афанасьева И. С., Боева С. Б. К популяционной генетике С-5-варианта псевдохлинэстеразы сыворотки крови. В кн.: Вопросы антропологии. М., 1978; 59: 58-63.
61. Мачадо М. Х., Опольский А. Ф. Частота фенотипа сывороточной холинэстеразы у детей. В кн.: Тезисы докладов 4 съезда генетиков и селекционеров Украины. Одесса. 1981: т. 5: 69-70.
62. Вальдман А. В., Козловская М. М., Медведев О. С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. М.: Медицина, 1979. 359 с.
63. Середенин С. Б., Дурнев А. Д. Фармакологическая защита генома. М.: Винити, 1992. 161 с.
64. Бочков Н. П. Состояния и перспективы развития медицинской генетики. Вестник АМН СССР. 1974; № 8: 44-53.
65. Мхейдзе М. О. Основные направления генетических исследований в фармакологии. Клиническая медицина, 1974: № 10: 74-78.
66. Скакун Н. П. Основы фармакогенетики. Киев: Здоровье, 1976. 259 с.
67. Скакун Н. П. Фармакогенетика, ее достижения и перспективы (обзор литературы). Врачебное дело. 1974: № 3: 1-4.
68. Кудрин А. Н., Скакун Н. П., Шендевецкий В. И., Ситник В. А. Основные достижения и задачи фармакогенетики. Фармация, 1976. № 25(1): 82-86.
69. Добровольская М. П., Дурнев А. Д., Середенин С. Б. Мутагены. Скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. М.: Медицина, 1998. 327 с.
70. Холодов Л. Е., Лильин Е. Т., Мексин В. А., Ванюков М. М. Фармакогенетика сульфалена. 2. Популяционно-генетический аспект. Генетика. 1979; № 12: 2210-2214.
71. Лильин Е. Т., Холодов Л. Е., Мексин В. А. Фармакогенетика сульфалена. I. Генетическая детерминация фармакокинетических показателей. Генетика. 1979. № 12: 2204-2214.
72. Буловская Л. Н., Блинова Н. Н., Симонов Н. И. Фенотипические изменения в ацелировании у опухолевых больных. 1978.
73. Сулейманов С. Ш., Маркова С. М., Шепелева Е. Н. и др. Анализ особенностей фенотипа ацелирования у больных артериальной гипертонией. Здоровоохранение Дальнего Востока. 2003; № 2: 11-14.
74. Лильин Е. Т., Трубиных В. И., Ванюков М. М. Введение в современную фармакогенетику. М.: Медицина, 1984. 160 с.
75. Соради И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1984. 248 с.
76. Gaikovitch E. A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P. M., Brockmoller J., Frotschl R., Kopke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. European Journal of Clinical Pharmacology. 2003 Aug; 59(4): 303-312.

Сведения об авторах:

Герасимова Ксения Владимировна

ассистент кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины ФУЭЗ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, канд. мед. наук

Сычев Дмитрий Алексеевич

профессор кафедры клинической фармакологии и протекции внутренних болезней, лечебного факультета, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: 8 (909) 944-9989
E-mail: kvgerasimova@gmail.com

HISTORY

Clinical Pharmacogenetics: a Historical Overview

K. B. Gerasimova, D. A. Sychev

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU), 119991, Moscow, Trubetskaya St., 8, bild. 2, Russia

Studies of individual genes that affect the action of particular pharmaceuticals gave rise to pharmacogenetics, which was recognized as a separate field in the 1950s. Discovering the genetic characteristics of individual patients made it possible to offer personalized drug therapy and, as a result, improve its efficacy and safety. The development of pharmacogenetics is closely associated with the progress made in genetics and human genomics, molecular pharmacology, and modern pharmacotherapy. At present pharmacogenetic research is a very active field, and a great body of data has been accumulated.

KEYWORDS: pharmacogenetics, gene polymorphism, drug effects.

Компания STADA CIS запустила фотопроjekt «Профессия – врач»

Весной 2012 года компания STADA CIS запустила всероссийский фотопроjekt «Профессия – врач». Его цель – привлечение внимания общественности к нелегкому труду врачей, а также повышение доверия к представителям профессии в глазах пациентов.



Уже проведено около 100 фотосессий в крупнейших городах России, Казахстана и Украины. Проникновенные фотографии, подкрепленные жизненными историями героев, позволяют узнать не только о заслугах, но и о трудностях, с которыми приходится сталкиваться ежедневно.

Первые результаты проделанной работы были продемонстрированы на фотовыставках, прошедших на Российском фармацевтическом Форуме Института Адама Смита в Санкт-Петербурге, Межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» в Казани, Российском национальном конгрессе кардиологов в Москве, а также на праздновании юбилея компании STADA CIS в Казахстане. Запланированы выставки и в рамках других крупных медицинских мероприятий, в том числе на 22-й международной выставке «Здравоохранение-2012» и Юбилейном XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в 2013 году.

Фотопроjekt «Профессия – врач» стал лауреатом конкурса Pravda Awards в номинации «Креативность», самой престижной премия в сфере PR в Украине, который проводится с 2006 года Украинской ассоциацией по связям с общественностью.

В 2013 году на одной из популярных выставочных площадок фотографии будут доступны и для широкой аудитории, где каждый посетитель сможет увидеть героев проекта во время исполнения их врачебного долга и прочувствовать все тонкости этой сложной и ответственной профессии. Уже сейчас, фото-галерею «Профессия – врач» можно посмотреть на сайте www.medicus-gallery.com.



Планируется к изданию серия фотокниг «Профессия – врач», в которых будут собраны все герои проекта. Первое издание расскажет о врачах Москвы, Санкт-Петербурга и Самары.

Комментирует **Иван Глушков, заместитель генерального директора STADA CIS:**

“Мы надеемся, что этот проект внесет свой вклад в восстановление доверия к профессии врача и продемонстрирует, что врач и фармацевтическая компания – это, прежде всего, партнеры. Объединив искусство и медицину, мы постарались донести до общественности, насколько важна и незаменима эта профессия”.