

# КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№1  
2010 г.

Учредитель:

ОБЩЕСТВО  
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Ю.Б.

Зам. главного редактора

Леонова М.В.

## Редакционная коллегия:

Аверков О.В.	Лазебник Л.Б.
Акопян А.С.	Лобов М.А.
Арутюнов Г.П.	Люсов В.А.
Архипов В.В.	Майорова О.А.
Барт Б.Я.	Маликов А.Я.
Батищева Г.А.	Михайлов И.Б.
Батурич В.А.	Морозова Т.Е.
Бондарева И.Б.	Мохов О.И.
Быков А.В.	Мухин К.Ю.
Вёрткин А.Л.	Незванов Н.Г.
Власов П.Н.	Никанорова М.Ю.
Вольская Е.А.	Никитин И.Г.
Гельфанд Б.Р.	Огородова Л.М.
Грацианский Н.А.	Омельяновский В.В.
Гуревич К.Г.	Прохорович Е.А.
Егоров Е.А.	Самсыгина Г.А.
Ермаков А.Ю.	Семернин Е.Н.
Звартау Э.Э.	Сидоренко С.В.
Зенков Л.Р.	Скворцов В.В.
Зырянов С.К.	Соколов А.В.
Игнатов Ю.Д.	Трофимов В.И.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Колбин А.С.	Шляхто Е.В.
Кобалава Ж.Д.	Щербаков П.Л.
Котовская Ю.В.	Явелов И.С.
Кожкин В.М.	

## Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.  
Дизайн, верстка: Смоленцев А.И.  
Подписано в печать: 10.08.2010 г.  
Тираж: 3700 экз.

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ  
по печати 28.05.2001 г.  
Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации ПИ №779142.

Авторские материалы не обязательно  
отражают точку зрения редакции.  
Редакция не несёт ответственности  
за достоверность информации,  
содержащейся в рекламных материалах.

e-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)  
[www.izdat-oki.ru](http://www.izdat-oki.ru); [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru)  
Тел.: +7 (910) 449-22-73

## Приложения к журналу:

- «Атеротромбоз»
- «Клиническая эпидемиология»
- «Клиническая фармакокинетика»

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Проблема модернизации здравоохранения 2020 и фазы  
институциональной трансформации сети государственных учреждений  
(Акопян А. С.) ..... 2

### НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ТЕХНОЛОГИИ

Уроки, полученные за 60 лет фармацевтических инноваций: реферат  
(Minos Bernard) ..... 11

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Сравнительная оценка фармацевтического качества препаратов  
анастрозола  
(Белоусов Ю. Б., Соколов А. В., Зырянов С. К., Лелишенцев А. А.,  
Камаев А. В., Зверков Ю. Б.) ..... 16

### БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Некоторые актуальные проблемы клинических исследований  
стволовых клеток  
(Акопян А. С., Белоусов Д. Ю., Рысулы М. Р., Куликов А. В.) ..... 22

Бессрочный мораторий «О временном запрете на клонирование  
человека» как признак «нового Средневековья»  
(Акопян А. С.) ..... 29

Биомедицинская этика проведения психологических исследований  
(Попов А. О.) ..... 32

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем  
(Афанасьева Е. В.) ..... 36

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комбинированные конечные точки в клинических исследованиях:  
обзор публикаций  
(От редакции) ..... 39

### ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования  
артериальной гипертензии ПИФАГОР III  
(Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А.,  
Белоусов Ю. Б., аналитическая группа исследования ПИФАГОР) ..... 54

### ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм  
клопидогрела при ишемической болезни сердца после эндоваскулярных  
вмешательств  
(Дронова Е. П., Лопатин Ю. М.) ..... 61

Проспективное сравнительное клинико-экономическое исследование  
терапевтической эффективности Тобрек® 2X и Тобропт при лечении  
бактериальных конъюнктивитов  
(Белоусов Д. Ю., Атарщицков Д. С., Куликов А. В., Зырянов С. К.,  
Белоусов Ю. Б., Синева Г. М., Кумалагов А. Х., Пересветова Е. В.,  
Манукова С. Н., Афанасьева Е. В., Колбин А. С.) ..... 68

### БЕЗОПАСНОСТЬ

Специалист по фармакологической безопасности  
в фармацевтической компании  
(Белоусов Б. Ю., Колбин А. С., Бурбелло А. Т., Загородникова К. А.) ..... 81

Обзор сообщений по неблагоприятным побочным реакциям  
с июня 2009 г. по июнь 2010 г.  
(Колбин А. С., Белоусов Д. Ю.) ..... 87

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Кожный зуд в практике врача-терапевта  
(Скворцов В. В., Орлов О. В.) ..... 98

# Проблема модернизации здравоохранения 2020 и фазы институциональной трансформации сети государственных учреждений

А.С. Акопян

Республиканский центр репродукции человека и планирования семьи МЗ РФ, г. Москва

Проект Концепции представлен на 61 странице машинописного текста, состоит из 6-ти разделов и 2-х Приложений, дополнительно иллюстрирован слайдовой Презентацией, несколько облегчающей, к радости читателя, восприятие логики его основных положений. Удобное размещение материалов в едином блоке на официальном сайте Минздравсоцразвития ([www.minzdravsoc.ru](http://www.minzdravsoc.ru)), доступность других нормативных документов свидетельствует о росте информационной открытости и уважения к читателю.

В первом разделе Концепции развития здравоохранения в РФ до 2020 г. (далее Концепция), посвящённом общим положениям указывается, что она представляет собой анализ состояния здравоохранения, а также ставит цели, задачи и способы его совершенствования на основе применения такого метода научного познания, как **системный подход**. Основными системообразующими факторами, по мнению авторов, является совершенствование организационной системы, развитие инфраструктуры и ресурсного обеспечения, наличие достаточного количества подготовленных кадров.

Учитывая, что системный подход ещё с советских времен традиционно трактуется неограниченно широко, а понятийный аппарат Концепции не представлен никак, отметим, что под **системой** принято понимать совокупность взаимосвязанных элементов, составляющих единое целое, обладающих новым интегральным (эмерджентным) качеством, не сводимым к свойствам ни одного из элементов в отдельности. Применительно к системным объектам интерес экономистов, социологов и организаторов здравоохранения сегодня сфокусирован на нелинейности, неравновесности, непредсказуемости развития, диалектики порядка и хаоса синергетических моделей, которые прежде находились на периферии.

Особенностью систем является их **иерархическая структура и способность к саморегуляции**.

Из теории известны следующие закономерности функционирования систем:

1. Закон необходимого/избыточного разнообразия (Эшби У.Р.). Рост разнообразия на верхнем уровне иерархической организации обеспечивается ограничением разнообразия на предыдущих уровнях, и наоборот — рост разнообразия на нижнем уровне разрушает верхний уровень организации.

2. Закон иерархических компенсаций (Седов Е. А.) составляет необходимое дополнение закону Эшби. Изменения разных уровней системы имеют разный временной масштаб: для целого они происходят медленно и обычно дискретно, на низших уровнях — быстро и непрерывно.

3. Закон эволюционной дисфункционализации. Монотонное наращивание антиэнтропийной активности (например, увеличение биологической популяции, потребления ресурсов, роста теневой экономики) накапливает разрушительные эффекты в среде. Рано или поздно прежние механизмы жизнеобеспечения становятся контрпродуктивными и дальнейшая судьба неравновесной системы зависит от того, насколько она готова к изменениям. В кризисной фазе периферийные (маргинальные, ламинальные) группы обеспечивают внутренний ресурс новых стратегий поведения. Это объясняет, почему люди хотят стабильности и боятся перемен, которые всё-таки происходят [15].

4. Закон гиперболического роста (интегральной функции основного признака 1). Характерным для сложных систем является **автомодельный** механизм

<sup>1</sup> Для организации системы здравоохранения таким признаком стал прогрессирующий рост прямой оплаты медицинских услуг в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения за счёт личных средств граждан.

нелинейной положительной обратной связи (Кремер М., Подлазов С.). Временные интервалы между фазовыми переходами в биологической, прасоциальной и социальной истории последовательно укорачиваются в соответствии с единой логарифмической формулой до «точки», момента их неразличения, потери «смысла», что отражает «фазу плато» — выход из «режима с обострением» (вертикаль Панова-Снукса);

5. Закон техно-гуманитарного баланса. Периодически возникающие кризисы оргцивилизации объяснимы наличием системной зависимости между тремя переменными: «технологическим потенциалом (Т), качеством культурной регуляции (R) и внутренней устойчивостью социума (S). Поскольку технологический потенциал неуклонно увеличивается, стратегическим путём снижения угроз является развитие отношений обмена, сетевых структур рыночной экономики, уменьшения удельного веса государства и вообще иерархических структур [5, 10].

Устойчивость, **способность к саморегуляции** обеспечивается через механизм обратных связей. Когда «порядка» становится слишком много, наступает его уменьшение — «дезорганизация» [14]. Государственная иерархия, как и всякая иная — система с очень слабыми обратными информационными связями, неустойчивость которой растёт параллельно усложнению иерархии.

Здравоохранение, как и любая другая отрасль народного хозяйства относится к **системам экономического типа**. Известны несколько классификаций экономических систем, например, по масштабам (макро-, мезо-, микро- и наноэкономические системы), местоположению, внутреннему устройству, распределению собственности, имманентным методам регулирования и т. д. В условиях далеко зашедшей фрагментации экономической теории предложена и универсальная типология экономических систем [6], опирающаяся на ключевые особенности взаимоотношения систем с пространством и временем, как базовыми сущностями окружающего мира. Целесообразность такого подхода определяется тем, что в этом случае список типовых экономических систем исчерпывается **объектами** (предприятиями), **средами** (институтами), **процессами** (инновациями) и **проектами** (мероприятиями). Каждый тип систем характеризуется ограниченным и/или неограниченным распространением во времени и/или в пространстве.

Законы функционирования систем являются универсальными, действуют без исключений и независимо от субъективных факторов, обеспечивая прохождение **универсальных фаз институциональ-**

**ной трансформации** (перинатальная фаза, структурированная фаза, фаза истощения [устаревание] и фаза трансформации [разложение]). В фазе институциональной трансформации (перераспределение собственности, поляризация имущественных различий, рост социальной напряжённости) осуществляется поиск нового формационного элемента, по сути представляющего модель трудовых отношений (рабская→крепостная→наёмная→«договорная» модель). Как только формационный элемент находится, наступает следующий институциональный цикл [2].

Столь подробное отступление важно для более строгого различения таких нормативных **понятий** как *охрана здоровья, здравоохранение, состояние здравоохранения, система здравоохранения*, а также менее формальных, применяемых больше в научной и учебной литературе: *экономика здравоохранения, индустрия здоровья, медико-социальный (МСК) и медико-производственный комплекс (МПК)*. В российской медико-правовой литературе, действующем законодательстве **охрана здоровья граждан — совокупность мер** разного характера — от медико-гигиенических до социально-культурных и экономико-политических (ст. 1 Основ охраны...).

Судя по смыслу текста, в Концепции применяется расширительная трактовка понятия **здравоохранение**, включающая и **систему мер** ограниченных во времени и неограниченных в пространстве, и **систему органов** исполнительной власти, вкуче с государственными и муниципальными учреждениями, составляющими **систему здравоохранения**. Как известно, в российском законодательстве сегодня не отражено **единство** национальной системы здравоохранения как системы органов управления и учреждений разных форм собственности, деятельность которых основана на единых гражданско-правовых правилах экономического оборота и направлена на охрану и улучшение здоровья населения. Ранее единая система здравоохранения по имущественному признаку разделена на государственную, муниципальную и частную. Причём последняя имуществом не наделялась.

Системные признаки характерны только для **государственной системы здравоохранения**, включающей федеральный и субъектовый уровень органов управления публично-правовой сферой и административно подчинённых им учреждений здравоохранения. Хотя учреждения здравоохранения как юридические лица, не находящиеся в административных взаимоотношениях друг с другом и конкурирующие за потребителя, элементами этой системы являться не должны. Это следует из конституцион-

но предусмотренного принципа разделения властей, обособления экономики, общества и государства (как части общества).

Кроме того, государственная система здравоохранения сама по себе состоит как минимум из 4-х обособленных подсистем: федеральной, субъектовой, муниципальной, ведомственной, далее распадаясь на университетскую, военную, цеховую и т. д. Отсюда утверждение о том, что Концепция разработана в соответствии с Конституцией РФ, федеральными законами, общепризнанными принципами международного права лишь частично соответствует действительности.

**Второй раздел** посвящён **современному состоянию** здравоохранения в РФ и представлен подразделами о нынешней демографической ситуации, показателях здоровья, программе госгарантий, системе организаций медицинской помощи, первичной медико-санитарной и стационарной помощи, инновационному и кадровому обеспечению, лекарственному обеспечению, информатизации здравоохранения. На основании этих данных в **третьем разделе** представлены прогнозируемые демографические и медико-статистические показатели, определены цели в виде формирования здорового образа жизни и повышения качества и доступности медицинской помощи, гарантированной населению Российской Федерации.

**Первой целью** заявляется прекращение к 2011 году убыли населения (?) и доведение его численности до 145 млн. в 2020 году против расчётно-нынешних 141,9 млн. (на 1 октября 2008 г.). Нельзя не отметить, что подобное целеполагание больше соответствует ответственности за «цикл Кребса» или восход Солнца. В России, как во многих европейских странах, находящихся на демографически закономерном этапе «суженого воспроизводства» продолжается процесс депопуляции. Население РФ не воспроизводится с середины XX века. Поставленная цель даже более амбициозна, чем заявленная в **Концепции демографической политики РФ на период до 2025 года** [7]. Там речь шла об «условиях для роста к 2025 году до 145 млн. человек, увеличении ожидаемой продолжительности жизни до 75 лет». В обсуждаемой Концепции этих показателей планируется достигнуть к 2020 году. Ни один из официальных сценарных демографических прогнозов (по среднему варианту развития) 2 таких показателей не предполагает. Например, по среднему вари-

анту прогноза ООН (2004 г.) в 2015 г. в России будут жить 136,7 млн., в 2025 г. — 129,2 млн., в 2035 г. — 121,7 млн., в 2045 г. — 115,1 млн., в 2050 г. — 111,8 млн. человек. Коэффициенты миграционного прироста также не дают особых оснований для оптимизма (в тексте Концепции не упоминаются). Что касается увеличения срока ожидаемой продолжительности жизни с 67,5 до 75 лет, т. е. на 7,5 лет за десятилетний период, то реализация такой заявки также относится к числу чисто умозрительных. Ни одной стране мира не удавалось повысить этот показатель более, чем на 0,25 лет в течение года (Франция) [3]. Даже при относительно быстром снижении смертности в ближайшие годы общее число смертей в нашей стране будет не сокращаться, а увеличиваться, т. к. в структуре населения будет гораздо больше пожилых людей в возрасте 60 лет и старше — в этот возраст войдут поколения, родившиеся после войны. Именно на эту возрастную группу приходится 65–70% текущей смертности. По среднему варианту прогноза ООН в России общая ожидаемая продолжительность жизни возрастёт с 66 лет в 2000–2005 годах до 76,9 лет лишь к 2045–50 гг., в том числе за счёт естественного замещения наиболее пострадавшего поколения людей, родившихся в первой половине XX века.

Кроме того, продемонстрированные в **Презентации** Концепции графики смертности и динамики ожидаемой продолжительности жизни не дают оснований для линейных экстраполяций их роста ни по численности населения, ни по динамике ожидаемой продолжительности жизни.

Попытку экономического обоснования желаний и намерений демонстрирует слайд **баланса** состояния здоровья и уровня экономического развития, который в тексте Концепции не представлен, но также основывается на **линейной зависимости** (начальный элемент прогнозирования) между «уровнем здоровья» и «экономическим продуктом». На признании этой пропорции получена исключительная по силе корреляционная связь ( $R=0,6$ ) между уровнем социально-экономического развития и эффективностью системы здравоохранения (по терминологии авторов). Авторы **Концепции** оценивают относительный вклад системы здравоохранения в уровень общей смертности в 38,5% (!?). Такая размерность этого показателя возможна лишь на этапе высокой материнской и младенческой смертности, который мы давно миновали. Снижение показателей младенческой и материнской смертности до «южно-европейских» показателей (при принятии и приятии новых критериев живорождённости) в повседневной практике — интегральный надёжный индикатор со-

<sup>2</sup> Россия все эти годы шла по верхнему краю нижнего варианта прогноза

стояния и организации медицинского обеспечения материнства и детства, состояния здравоохранения в целом. Их улучшение бесспорно важно для реализации прав граждан России, но имеет низкий ресурс демографических приращений (97 % девочек в России доживает до возраста 28 лет [в Европе — 98 %]).

Также вряд ли оправдано, в рамках формирования здорового образа жизни, тем более что особых идей в этом направлении нет, брать на себя обязательства по снижению распространённости потребления табака до 25 % (!). Представляется, что снижение потребления алкоголя с 14,5 до 9 л в год на душу населения даже более реально. Практически эти вопросы могут эффективно решаться только при работе с вновь рождающимися поколениями, начиная с дошкольного возраста. Не соответствует задачам формирования здорового образа жизни, включая сокращение потребления алкоголя и табака, и объём финансирования по этому направлению (прилож. 1). На 2010–2012 гг. предусмотрено по 1 млрд. рублей, на 2009–2012 гг. — 3,8 млрд. Для сравнения это в 20 и более раз меньше, чем финансирование, например, обследований с целью выявления ВИЧ, В- и С- гепатитов.

Соответственно, вышеперечисленным подразделам сформированы **задачи развития** здравоохранения. Одна из них — **переход на современную систему организации медицинской помощи** — вполне могла бы претендовать на то, чтобы стать основной и даже единственной целью заявляемой Концепции. Здесь уместно отметить, что ранее и повсеместно, с самых высоких трибун заявлялась настоятельная потребность в Концепции **модернизации** здравоохранения, как основополагающего документа, отражающего важнейшие направления государственной политики в социальной сфере в целом (согласно п. «в» ст. 114 Конституции РФ) и в здравоохранении в частности. Речь идёт о структурной политике, организационно-правовых формах, вещных правах и публичных правомочиях, соответствующих идеологии и практике «социального рыночного государства», целям его построения в соответствии с отечественной спецификой. Российская специфика традиционно представлена разнообразием форм, имеет одновременно признаки и стран Большой восьмёрки, и стран — экспортёров нефти, и крупнейших государств мира с преимущественно сельским населением.

К сожалению, данная Концепция, как и предыдущие аналогичные документы органов управления здравоохранением, эти вопросы игнорирует, предпочитая им **расширенные планы мероприятий по те-**

**кущей деятельности.** Между тем, логично разделять задачи «модернизации» и «развития». Этот вопрос неизбежно возникает при прочтении почти каждого раздела Концепции.

**В четвёртом разделе,** самом объёмном и основном по содержанию, для решения сформулированных целей и задач представляются **мероприятия по направлениям:** формирование здорового образа жизни, включая санитарно-эпидемиологическое благополучие населения, здоровое безопасное питание, гарантированное обеспечение качественной медицинской помощью. Определены мероприятия по обеспечению гарантий, произведена их конкретизация по **финансированию** и по **качеству** медицинской помощи. Определены критерии качества, включая удовлетворённость населения и сроки ожидания медицинской помощи. Первоочередными мерами (2009–2010 гг.) заявляются разработка и принятие законов «О государственных гарантиях...», «Об обязательном медицинском страховании». Определена необходимость наличия единых для РФ порядков и стандартов медицинской помощи с расчётом реальной стоимости медицинских услуг в каждом субъекте РФ. Определены этапы реализации. В этом разделе впервые звучит понятие «медицинской услуги», напоминающей, что здравоохранение является системой экономического типа, основанной на производстве и реализации товаров и изделий медицинского назначения, а также услуг, также являющихся товаром (услуга — медицинская помощь в товарной оболочке). В этапах реализации (2010–2015 гг.) — обращение к порядку лицензирования, который нуждается в коррекции не только в сторону ужесточения требований к открытию и продолжению медицинского бизнеса путём искусственного наращивания административных барьеров (система «допусков»). Например, из последних новаций Росздравнадзора — требование, при лицензировании высокотехнологичных видов помощи, дополнительно к диплому, послевузовскому образованию (ординатура, аспирантура) и сертификату специалиста, учёным степеням и званиям, — представлять ещё и аттестацию по квалификационной категории, подтверждаемую каждые 5 лет. При этом право на занятие медицинской деятельностью (ст. 54 Основ охраны) документа о квалификационной категории не предусматривает. Ничего не говорит о нём и ФЗ «О лицензировании» отдельных видов деятельности. Кстати, получение квалификационной категории закон относит к **числу прав**, а не обязанностей (Основы... ст. 63). Кроме того, традиционно врачи — сотрудники высшей школы, академических и федеральных НИИ, частной

системы здравоохранения этим правом, исторически больше связанным с оплатой труда в учреждениях практического здравоохранения, в массе своей никогда не пользовались. На практике такое «тонкое» госрегулирование нарушает гражданские права врачей-специалистов, усугубляет «сверхспециализацию», увеличивает административную зависимость.

Сегодня отзыв лицензии или отказ в её выдаче и так применим лишь к частному сектору. Лицензии государственным и муниципальным учреждениям, входящим в государственную систему здравоохранения, которые основаны на несобственном имуществе, с ответственностью учредителя за экономические последствия их деятельности, выдаются независимо от состояния основных фондов, по факту «социальной значимости».

В подразделе, посвящённом организации медицинской помощи, заявлены попытки совершенствования традиционных направлений деятельности, адекватные экономическим и юридическим реалиям. Даже ставится революционная задача «создания правовых и экономических условий для формирования саморегулируемой системы оказания медицинской помощи населению». Говорится о «расширении (?) хозяйственной самостоятельности учреждений здравоохранения» (хозяйственная самостоятельность либо есть, либо нет), но не объясняется, как это возможно в условиях сложившейся неопределённости публично-правовых и гражданско-правовых отношений, отсутствия товарооборота в рамках государственной системы здравоохранения. Упоминается об изменении организационно-правовых форм на **основе единой системы критериев**. Правда, не объясняется каких. Эти мероприятия почему-то откладываются на **3-й этап — 2016–2020 гг.** Между тем, эти критерии хорошо известны, поддерживаются многими экспертами, учёными и организаторами здравоохранения, касаются «исчерпанности» института государственных учреждений, ставшего практически непреодолимым препятствием для институциональных (объектно-средовых) преобразований в системе организации предоставления медицинской помощи. Необходимость и историческая неизбежность масштабной системной трансформации института учреждений в институт некоммерческих автономных организаций, других организационно-правовых форм, подробно представлена в работах научной школы *Стародубова В. И. (Тихомиров А. В., Родин О. В., Иванов А. В., Сидоров А. А. и др.)*, в концентрированном виде изложена в монографии *Тихомирова А. В. «Социально-ориентированная реформа здравоохранения»* [16]. Практически весь

журнал «Главный врач: хозяйство и право», самый либеральный и правовой из специализированных журналов отрасли, в основном посвящён вопросам её индустриальной трансформации.

С позиций общей теории институциональных трансформаций [2], система государственных учреждений здравоохранения, развивавшаяся в условиях административно-командной системы как её продолжение, существующая в нынешнем виде только в РФ и странах СНГ, прошла все фазы институционального роста и выполнила стоящие перед ней задачи предшествующих этапов социально-демографического развития.

Учитывая, что история социализма — это история в первую очередь социалистической собственности, системная, бесконфликтная, логичная трансформация в направлении европейской «континентальной» модели Эйтховена, характерной для большинства социально-ориентированных рыночных экономик, возможна только на основе **правового закона** (основанного на праве, а не на интересах и привилегиях). Условием консенсуса является принцип формального равенства (юридически равной меры), свободы и справедливости при системном формировании массового частного производителя медицинских услуг. Это положение является центральным в теории социального рыночного государства и социально ориентированной рыночной экономики. Провал всех прошлых попыток частичных преобразований (аренда, хозяйственное ведение, хозрасчётные предприятия и т. д.) в рамках административной командной системы был предопределён неправовым, «исключительным» характером индивидуализации публичной (общенародной) собственности.

Автономный независимый производитель — основа «социального капитала», суммарная величина которого, возобновляемая в экономике социальной сферы, в ряде европейских стран превышает цену промышленной собственности.

По сути цивилитарная, «консенсусная» модель социально-ориентированной модернизации [16] единственно соответствует формальным требованиям правового закона и вышеперечисленным признакам системности заявленной индустриальной трансформации. Предлагаемый механизм **«партикуляризации без приватизации»** позволяет неолиберальными инструментами и процедурами изменить «профиль» системы с государственно-корпоративного «режима благосостояния» на социал-демократический, наиболее соответствующий социокультурным установкам россиян, включая рядовых работников здравоохранения. Отсутствие

предшествующей массовой приватизации объектов здравоохранения (номенклатурной, денежной, ваучерной), позволяет обсуждать этот вариант системобразования с большим ресурсом и перспективой развития. Рациональным механизмом, основой перехода в новый институциональный цикл (ароморфоз) является **юридическое отделение субъектов** (коллективов) от **объектов** (недвижимости и особо ценного имущества) с последующим регулированием имущественных отношений путём оптимизации арендных и лизинговых ставок, особенно на уровне муниципального здравоохранения (фондирование, демпфирование), как важной части инновационного механизма.

Безприватизационная партикуляризация учреждений здравоохранения достигает 2-х основных целей: создания рынка равноудалённых от государства товаропроизводителей; создания сети объектов как элемента имущественной системы управления здравоохранением (что и требовалось). Экономика получает: полиморфизм производителей, рыночное ценообразование, товарообмен, конъюнктуру цен, конкуренцию, концентрацию платёжных капиталов, одноканальность финансирования, экономическую социализацию здравоохранения. Соответственно предусматривается **обособление потоков финансирования в пользу государства** (органы управления) — в казначействе и в **пользу общества** (средств оплаты услуг) — в банке медико-социального развития. Естественно, государство в этом случае в качестве плательщика выступает на стороне выгодоприобретателя (физического лица), а не финансирует содержание учреждений. Кстати, согласно пресловутой 41 статье Конституции РФ государство берёт на себя обязательства по **финансированию** медицинской помощи в рамках целевых программ, а не содержанию учреждений по остаточному принципу.

Пока же государство в лице своих министерств и ведомств хочет иметь «собственное» здравоохранение, но не хочет за него платить в полном объёме, рассчитывается подзаконным делегированием права пользования имуществом в условиях неопределённости отношений собственности [1]. Существует определённое табу на публичное обсуждение этих вопросов. **Концепция** также на эти вопросы не отвечает, игнорируя сложившиеся противоречия в механизме функционирования отрасли, о которых уже написаны десятки монографий, сотни диссертаций, тысячи научных статей.

Центральный вопрос — имущественная институционализация врача общей практики, частного

по своему смыслу и происхождению, имеющему право работать в качестве субъекта гражданского права, в своём собственном (в институциональном смысле) кабинете, как почти во всех странах мира, даже развивающихся.

В условиях расширяющегося самоуправления, создания устойчивых «сетевых моделей», соответствующих практике конституционных государств российские врачи — далеко не худшая часть населения, продолжают оставаться «винтиками» системы, находясь в неразрывной крепостной связи со своим рабочим местом, избыточной профилизацией врачебных специальностей и стационарных отделений. Кроме того, опыт организации системы оказания медицинской помощи на современной основе показывает, что без привлечения самих медработников в качестве официальных субъектов имущественных отношений, существенные преобразования в отрасли невозможны. Людей же раздражает не предпринимательский механизм организации медицинской деятельности, а необходимость оплаты в случаях, когда человек обоснованно рассчитывает на государственную оплату полученных им услуг. Собственно обретение этой ясности — основная потребность общества, сталкивающегося с системой здравоохранения в её нынешнем виде в повседневной, а не «канцелярской» реальности.

Также рассматривается развитие медико-санитарной и внегоспитальной лечебной помощи, патронажа и реабилитации. Их искомая «персонализация» также возможна только при реализации вышеизложенных принципов институциональной трансформации отрасли соответственно нынешнему этапу социально-экономического развития общества и государства.

Нельзя не отметить, что вся **Концепция** и выполнение большинства её пунктов напрямую и исключительно связаны с надеждами на «неуклонный рост», приоритетное и постоянно растущее государственное финансирование. Бюджетное же будущее, с учётом кризисных тенденций, предстоящей понижительной фазой Кондратьевского цикла, неизбежно меркантилистским типом ресурсодобывающей экономики, не представляется столь оптимистичным даже на часть заявляемого периода.

По подразделу обеспечения лекарственной помощи планируется создание отдельной Концепции. Относительно льготного и бесплатного лекарственного обеспечения в амбулаторных условиях отмечу, что в целом, движение в направлении социального рыночного государства предполагает развитие обязательных форм страхования, что соответствует и со-

циокультурному состоянию российского населения, и цивилитарной идее «идеальной доли каждого». Вторым подходом, для нашей социальной сферы нехарактерным, является акцент на обеспечение зависимых групп. На мой взгляд, обязательства по лекарственному обеспечению населения в амбулаторных условиях явно избыточны и больше соответствуют целям локальных фармацевтических рынков и монопольных по содержанию и представительству торговых компаний, готовых сознательно поступиться частью прибавочной стоимости в обмен на гарантированный сбыт «своей» продукции, по большей части импортной. Вряд ли оправданным представляется столь широкое использование средств централизованного происхождения для покрытия регулярно возобновляемых потребностей, хотя варианты страхования, дополнительного лекарственного страхования, бесспорно обсуждаемы.

**В Концепции** также отражён вопрос осуществления единой кадровой политики, механизмом регулирования которой должно стать создание системы профессионального самоуправления (ассоциации). Сегодня законодательно предусмотренные функции и задачи ассоциаций частично решает система главных внештатных специалистов, оставшаяся инкорпорированной в органы управления здравоохранением. Представляется, что вне индустриальной трансформации эти пожелания останутся лишь на бумаге, реальная же кадровая политика в условиях застойного рынка труда по-прежнему будет характеризоваться закрытостью, отсутствием конкурентных процедур, протекционизмом, nepотизмом, семейственностью, доминированием личностных предпочтений, выраженной бинарности манихейского сознания нашего человека, находящего благодатную почву в условиях доминирования неформальной наноэкономики (физических лиц). Впрочем, **профессиональное самоуправление тоже откладывается на 3-й этап — 2016–2020 гг.**

Подраздел инновационного развития подразумевает привлечение средств федерального бюджета на науку в 2010 г. — 12,4 млрд. рублей, с последующим неуклонным ростом до 335 млрд. рублей в 2020 году, т. е. почти в 30 раз (!?). А если денег не будет? Представляется, что **инновации** (процесс) должны дифференцироваться не только на бюджетные, но и «на каждом рабочем месте» — от фондодержания и медицинской логистики до демпфирования и даже аутсорсинга (если надо), чтобы способствовать жизнеспособности нового системообразования при разной экономической конъюнктуре, обеспечивать стабильность отрасли при возможных изменениях вектора

социально-политических процессов в любом из направлений (социализма, капитализма и их ответвлений, цивилизма).

Седьмой подраздел посвящён **финансовому обеспечению** медицинской помощи населению. В качестве достижения можно отметить определение половозрастных и территориальных коэффициентов удорожания помощи, методик расчёта затрат, оценок предполагаемой экономической эффективности в рамках Программы государственных гарантий (2009 г.). Планируется увеличение подушевого финансирования от 9 тыс. 400 рублей в 2010 году до 30 тыс. 400 рублей к 2020 году, увеличение тарифа отчислений по линии ОМС до 5,1 % от заработной платы. К сожалению, система ОМС не стала независимым финансово-кредитным институтом, выступающим в качестве плательщика на стороне выгодоприобретателя, оказалась включённой в систему государственного здравоохранения. У системы ОМС фактически отсутствуют страховые функции, которые заблокированы, в том числе и в основном, институтом учреждений здравоохранения. Это выражается в доминировании территориального и нормативного принципов, отсутствии индивидуальных соплатежей, персональных и расчётных инструментов, свободного перемещения застрахованных в пределах системы, счетов застрахованных, фактическим отлучением страховых компаний от средств ОМС (казначейство, — территориальный фонд, — учреждение), их административной зависимости от органов управления. Сегодня всё чаще ставится вопрос о целесообразности существования системы ОМС в нынешнем виде, её перевод в один из аналогов территориальных больнично-страховых касс, принципиальной её бесперспективности в части обретения собственных страховых функций. В Концепции эти актуальные вопросы даже не отражены. Однако планируется, что при введении одноканальной модели финансирования программ ОМС покупателями медицинских услуг будут СМО (компании), работающие на основе договора с ТФОМСами и организациями-производителями медицинских услуг, вне зависимости от ОПФ и формы собственности. Одноканальность же системы ОМС будет иметь смысл только при разграничении бюджетных и страховых источников оплаты по строго фондируемым направлениям.

Восьмой подраздел — **информатизация** здравоохранения — из всех вышеперечисленных мероприятий наиболее соответствует задачам системной модернизации отрасли и её последующего развития.

На создание и адаптацию системы единых Регистров пациентов, врачей, учреждений, историй болезни, лицензий, льгот, платежей и т. д. на **первом этапе реализации (2010–2012 гг.)** выделяется рекордная сумма — 15,8 млрд. рублей — полмиллиарда (!) долларов. Затем, на поддержание системы расходы бюджета резко падают до 0,5–0,7 млрд. рублей (Приложение 2). При этом ввод системы в промышленную эксплуатацию **почему-то откладывается на 3-й этап (2016–2020 гг.)**.

**Пятый раздел** выполняет роль Заключения и посвящён планам законодательного и нормативно-правового обеспечения реализации Концепции, хотя на самом деле представлен несколько шире. Логика предполагаемых законодательных инициатив в целом соответствует духу проекта **Концепции долгосрочного социально-экономического развития РФ до 2020 г.** — официального Проекта, подаваемого властями как качественно новый «образ будущего» в виде социального рыночного государства. Логика развития нормативно-правового регулирования, заложенная в проекте, основана на свободной личности, экономически и инновационно активной — субъекте гражданских прав, предполагает дальнейшее разграничение государства и общества, сферы общественного потребления и воспроизводства; расходов бюджета в пользу государства и пользу общества, положение сторон в договоре; сферы производства и финансирования услуг и т. д. Создаётся впечатление, что всё это должно появиться само собой, правда, лишь **на 3-м этапе, после 2016–2020 года**.

Завершает текст Концепции **шестой раздел**, суммирующий основные этапы реализации и ожидаемые результаты. Предполагается, что после реализации всех направлений, к 2020 году будет обеспечено формирование здорового образа жизни и системы здравоохранения на основе единых требований и подходов, которые будут являться залогом устойчивого развития.

В Концепции также проговариваются контуры ответственности государственных служащих и должностных лиц за невыполнение принятых решений. В этом смысле интересна судьба предыдущей **Концепции развития здравоохранения и медицинской науки (1997–2007 гг.)**. Её все хвалили, все на неё ссылались, ответственными были 5 министерств, практически ни один принципиальный пункт выполнен не был, никому даже на вид ничего не поставили, да и некому — ведомства расформированы, упразднены без правопреемства, руководители заменены.

Представляется, что судьба обсуждаемой Концепции, если она будет принята в нынешнем виде, будет мало отличаться от предыдущей. Естественно, в рамках комментария невозможно высказать все замечания и сомнения. Тем не менее, отмечу, что ставка на «пилотные» проекты не очень себя оправдывает. «Пилотирование» в наших условиях — наиболее надёжный путь в «долгий ящик», не обеспечивающий необходимой масштабности, открытости, прозрачности, эффектов координации, сопряжения, обучения, культурной инерции — т. е. всего набора факторов системности, необходимых для выхода из «институциональной ловушки» [12].

Внутри государственной системы здравоохранения, в её учреждениях с абсолютно зависимым от главных врачей персоналом, нет ресурсов для необходимых преобразований. Частный же сектор назвать системой — язык не поворачивается.

Руководство страны, начиная с 2000 года, демонстрирует постоянную озабоченность по поводу институционального состояния социальной сферы, её экономичности, всё время говорит о модернизации [4]. Тем не менее, любые структурные реформы, даже такие «полумеры» как преобразование госучреждений в «автономные учреждения», по разным причинам сдерживаются<sup>3</sup>. При этом, «институты сами по себе не действуют, действуют только отдельные личности в институтах или через институты» [13]. Кроме того, личности выступают от имени институтов, идентифицируют себя с ними. В итоге, как ни крути — «все действия производятся индивидами» [8].

Для отрасли здравоохранения характерны «родовой» консерватизм, обусловленный характером профессии, высокая корпоративность, нормативно отвечающая сопротивлением на любое воздействие извне. Реализация проекта индустриальной трансформации отрасли, потерпевшей за два последних десятилетия существенные институциональные повреждения, по ряду объективных причин доступна только органам управления здравоохранением. При их отстранённости, не говоря уже о сопротивлении и привычном многолетнем профессиональном саботаже неугодных «системе» начинаний, невозможно будет защитить социально-экономические обязательства государства перед сферой здравоохранения. Сам же институт государственных учреждений здравоохранения, которому делегированы не свойственные ему представительские и финансовые функции государства на уровне здоровья граждан,

<sup>3</sup> Вариант системообразования на основе «автономных учреждений» представлен ГУ ВШЭ [9]

с фактически приватизированной товаропроизводящей сетью, прошёл фазу институционального исчерпания, устаревания и возможных деформаций. Его институциональное ядро находится в состоянии разложения, а формационный элемент (модель трудовых отношений) — в фазе трансформации. Институт учреждений, бесспорно, выполнил свою роль. Его «узловые элементы» даже при попытках замены (перераспределение, хозрасчёт) или преобразования не могут претендовать на роль эволюционного механизма, т. к. исправление одной или нескольких ошибок уже не изменит её качества. Такую роль сможет выполнить лишь институциональная инновация [2]. «Модель Тихомирова» полностью соответствует этой задаче, причём и для других отраслей социальной сферы, исходно «непроизводственных» (согласно ОКОНХ).

Здравоохранение, коммерциализированное значительно более чем образование, по концептуальному строительству отстает от него весьма существенно. Правда, и хорошая концепция ничего не гарантирует, как это произошло с законом «Об образовании» и потребовало его пересмотра, хотя исходно закон был признан ЮНЕСКО чуть ли не образцовым.

По аналогии, власть, например в лице Минфина, в ответ на претензии «служащих» на самоуправле-

ние, вполне может отказаться и от приоритетности, и от госгарантий, и от финансовых обязательств в доле ВВП, и от освобождения от налогов, и от предоставления специальных арендных ставок. Не говоря уже об упрочении материально-технической базы отрасли и поддержке негосударственных организаций в целом. Самая подготовленная реформа без мотивированных исполнителей и налаженного финансового механизма может быть дискредитирована, что будет способствовать росту социальной напряжённости. При этом ситуация, когда «государство-собственник будет мешать государству-власти обрести политический суверенитет» [11], обретёт новую жизнь и новых почитателей. К слову сказать, у нынешнего руководства Минздравсоцразвития нет видимых причин сопротивляться логике объективного процесса. Для этого впервые есть и организационно-средовые, и политико-правовые, и бюджетные условия. Обсуждаемый же проект **Концепции развития** не является проектом **модернизации**, и не ставит перед собой такой задачи, затрагивая вопросы реформирования лишь опосредованно. Поэтому позитивные прогрессивные элементы представленного объёмного документа, вне контекста целостной логики модернизации, не имеют шансов реализовать свой созидательный ресурс.

#### Литература

1. Акоюн А. С. «Институциональные ловушки» государственной организации платных медицинских услуг//Менеджер здравоохранения. 2008. № 11, 12. с. 12–20
2. Бессонова О. Е. Общая теория институциональных трансформаций как новая картина мира//Общественные науки и современность. 2006. № 2. с. 130–143
3. Вишневецкий А. Г. (ред.) Демографическая модернизация России 1900–2000. М.: Новое изд-во. 2005.
4. Ежегодные послания Президента РФ Федеральному собранию 2000–2008 гг.
5. Зеленов В. В. Дополнение к гипотезе техно-гуманитарного баланса//Философские науки. 2006. № 11. с. 141–143
6. Клейнер Г. Б. Системная парадигма и экономическая политика//Общественные науки и современность. 2007. № 2, 3. с. 141–150; 99–115
7. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года. 9 октября, 2007
8. Мизес Л. Фон. Человеческая деятельность. Трактат по экономической теории. Челябинск, 2005
9. Модернизация российского здравоохранения: 2008–2020. Концепция Государственного университета — Высшей школы экономики. М., 1998
10. Назаретян А. П. Цивилизационные кризисы в контексте Универсальной теории. Синергетика — психология — прогнозирование. М.: Мир. 2004
11. Нерсесянц В. С. Постсоциалистическая Россия: цивилизм как национальная идея//Общественные науки и современность. 2008. № 5. с. 91–100
12. Полтерович В. М. Институциональные ловушки: есть ли выход?//Общественные науки и современность. 2004. № 3. с. 5–17
13. Поппер К. Р. Логика социальных наук//Эволюционная эпистемология и логика социальных наук. Карл Поппер и его критики. М., 2000
14. Пригожин А. И. Дезорганизация: Причины, виды, преодоление//М.: Альпина Бизнес Букс. 2007. 402 с. (Серия «Синергичная организация»)
15. Сатаров Г. А. Как возможны социальные изменения. Обсуждение одной гипотезы//Общественные науки и современность. 2006. № 3. с. 23–40
16. Тихомиров А. В. Социально-ориентированная рыночная реформа здравоохранения. М.: «ЮрИнфоЗдрав», 2007. 234 с.

# Уроки, полученные за 60 лет фармацевтических инноваций: реферат

Bernard Munos, США

Данный реферат основан на публикации Bernard Munos в журнале *Nature Reviews Drug Discovery* 8, 959-968 (December 2009) | doi:10.1038/nrd2961

На сегодняшний день, существует не более 4300 компаний, которые занимаются инновациями в сфере лекарств (новых молекулярных единиц [НМЕ] или новых биопрепаратов — далее по тексту сокращение НМЕ используется для обоих типов лекарств) [3]. Средний ежегодный выпуск НМЕ фармкомпаний постоянен и является таковым уже 60 лет.

Из 1222 НМЕ, одобренных FDA с 1950 по 2008 гг., 1103 являются малыми молекулами и 119 — биопрепаратами (все терапевтические белки).

Фармацевтическая отрасль сегодня производит примерно столько же НМЕ, как 60 лет назад, что обладает важными последствиями. Если ничто из того, что фармкомпаний делали за последние 60 лет, не привело к увеличению их среднего ежегодного выпуска НМЕ, вряд ли существует достаточно высокая вероятность того, что устоявшиеся стратегии изменят это положение сегодня. Этот факт показывает, что выпуск НМЕ не испытывает давления в данный момент, а лишь отражает инновационную мощь текущей модели R&D. Так как интегрированная корпоративная лаборатория является одной из новых характеристик, присущих компаниям в течение 60-летнего периода, возможно, что постоянный выпуск НМЕ является неизменным элементом этой модели. Если это так, то попытки фармотрасли внедрить новые подходы к инновациям, такие как открытые инновации [13], особенно важны.

Существуют серьёзные отличия в способности различных компаний продвигать инновации. Тот факт, что компании, которые возложили большие надежды на слияния и поглощения, склонны отставать от тех, которые не делали этого, говорит о том, что слияния и поглощения не являются эффективными в плане продвижения инновационной культуры или выходом из дефицита инноваций.

Если выпуск НМЕ фармкомпаний является постоянным, то единственным способом для повыше-

ния выпуска фармотрасли в целом становится увеличение количества компаний, что противоречит деятельности по слияниям и поглощениям, активизировавшейся в течение последних 12 лет. С увеличением их количества, ожидаемый выпуск НМЕ увеличивается более чем пропорционально. Одним из возможных объяснений наблюдаемого является следующее: большее количество компаний ускоряет поглощение знаний, создавая то, что экономисты называют избытком — выгодой для всей фармотрасли, позволяющей компаниям быть более продуктивными. Этот нюанс влечёт за собой важные последствия при создании новых моделей R&D.

## Стоимость НМЕ

Затраты на каждую НМЕ повышались в течение десятилетий. Согласно данным Ассоциации фармацевтических исследований и производителей Америки (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA), членами которой, в основном, являются крупные фармкомпании, затраты на R&D росли с ежегодным совокупным темпом в 12,3% с 1970 г. Несмотря на то, что общий выпуск НМЕ вследствие этого сократился, отрасль производит их более эффективно, так как смогла ответить на повышение затрат на каждую НМЕ соизмерным повышением затрат на R&D. Другими словами, фармотрасль лучше справляется со своей деятельностью, чем ранее, в основном, со сбором данных для соответствия требованиям FDA. Однако эта повышенная эффективность не трансформировалась в стабильное увеличение числа открытий новых лекарств.

*DiMasi* оценил, что средние затраты на НМЕ в США составили 802 млн. долларов в 2000 г. для малых молекул и 1,318 млрд. долларов в 2005 г. для биопрепаратов [6]. Эти средние вычисления, однако, не исключают затраты после получения разрешения

для исследований IV фазы, которые может потребовать FDA; они также упускают затраты на получение регуляторных разрешений на рынках вне США и подачи заявок на дополнительную маркировку для новых назначений. Наиболее важным является то, что согласно описанному, вероятность успешного появления новой молекулы после клинических испытаний составляет 21,5 %, в то время, как последние данные отрасли говорят о том, что эта цифра составляет лишь 11,5 %. Когда подсчёты *DiMasi* были скорректированы для этих элементов так же, как и для инфляции, а также других увеличившихся затрат (например, в связи с более строгими регуляторными требованиями), затраты на каждую НМЕ увеличиваются значительно. Эти средние подсчёты также скрывают потенциально большие отличия между компаниями. Например, между 2000 и 2008 гг., фирма Pfizer потратила (в целом) 60 млрд. долларов на R&D и получила разрешения на 9 НМЕ. В противоположность, фирма Progenies, которая получила разрешение от FDA на Methylnaltrexone bromide (Relistor) в 2008 г., потратила 400 млн. долларов на R&D за тот же период — соответственно, затраты на одну НМЕ значительно ниже, чем у Pfizer.

Подсчёт затрат на НМЕ сложен из-за того, что средства, потраченные на R&D, возвращаются в виде прибыли лишь через несколько лет. Затраты на R&D должны, следовательно, амортизироваться в течение этого периода. Однако, продолжительность этого периода неясна и, вероятно, меняется со временем, так как наука и регуляторная среда изменили исследования лекарств. На практике, среди экспертов практически нет согласия по поводу того, как капитализировать и амортизировать R&D лекарств. Опубликованные исследования использовали периоды, варьирующиеся от 4 до 12 лет.

Однако, полученные данные о том, что фарм-компании производят НМЕ с постоянным темпом, делают возможной разработку простых расчётов затрат на НМЕ на уровне компании, разделяя ежегодные R&D затраты компании на темп её производства НМЕ. На 2008 г. только у 27 % компаний затраты на НМЕ ниже 1 млрд. долларов. Масштабы этих цифр беспокоят и призывают к дальнейшим исследованиям для полного понимания последствий.

### **Ограничивает ли инновации регуляторная среда?**

Рост затрат R&D необходим для компенсации инфляции, а повышение бремени регуляторной среды (как и другие факторы) может влиять на повышение

затрат — таких как частота неудач. Поскольку инфляция составляла 3,7 % с 1950 г. и ежегодный рост затрат R&D равнялся 12,3 %, можно сделать вывод, что регуляторные и другие затраты росли с ежегодным темпом в 8,3 %, который удваивается каждые 8,5 лет. Повышение часто приписывалось увеличению осторожности регуляторных властей после громких отзывов таких лекарств, как рофекоксиб (Виокс, Merck), церивастатин (Байкол, Bayer), тротиглитазон (Резулин, Warner-Lambert) и цизаприд (Пропульсид, Janssen Pharmaceutica).

Имеющиеся свидетельства влияния регуляторной среды на инновации полны нюансов. Интересный факт — исследование Национальной инженерной академией США (National Academy of Engineering) фармацевтической отрасли в 1983 г. уже отмечало усиливающееся регуляторное бремя и озвучивало обеспокоенность в том, что более высокие (в результате) затраты на инновации в США подрывают конкурентоспособность американской фармотрасли, и ставят её в невыгодное положение по сравнению с европейскими и японскими конкурентами [11]. На самом деле, случилось обратное — с момента публикации отчёта, американские фармкомпании опередили своих международных конкурентов в производительности и стали доминирующей силой в фармотрасли.

Вероятная причина такого парадокса может быть найдена в другом исследовании, опубликованном примерно в то же время [8]. Оно показывает, что страны с более требовательным регуляторным аппаратом, такие как США и Великобритания, создали более инновационную и конкурентную фармацевтическую отрасль. Это связано с тем, что существующие регуляторные требования заставляют компании быть более избирательными в новых потенциальных лекарственных веществах, которые они намереваются вывести на рынок. И наоборот, страны с более либеральными системами склонны производить лекарства, которые могут быть успешны на внутреннем рынке, но в целом недостаточно инновационны для получения широкого одобрения и рыночного признания в других странах. Это соответствует публикациям, показывающим, что, делая исследования более рискованными, строгие регуляторные требования (на самом деле!) стимулируют инвестиции в R&D и продвигают создание отрасли — интенсивной, инновационной, ведомой несколькими компаниями и прибыльной.

В то же время, доля НМЕ, которые приписываются мелким биотехнологическим и фармацевтическим компаниям почти утроилась, с 23 до почти 70 %.

С 2004 г. мелкие компании постоянно соответствовали или превышали в производительности своих более крупных конкурентов. Ожидаемая доля НМЕ, в целом, не отклонялась от этих тенденций до 2004 г., когда соотношение стабилизировалось на уровне, примерно, 50 % на каждого.

Повышение количества выпуска НМЕ для малых компаний связано с двумя факторами. Первый заключается в количестве мелких компаний, которые производили НМЕ, оно практически удвоилось (с 78 до 145) в течение 1980–1990-х гг. Это стало возможным, в связи с ростом венчурного капитала, профинансировавшего большую часть «биотехнологического бума». Во-вторых, средний ежегодный выпуск НМЕ мелкими компаниями повысился с 0,04 до 0,12 с 1995 г. в связи с появлением новых более продуктивных компаний. И наоборот, спад в выпуске среди крупных компаний был вызван уменьшением количества таких фирм почти на 50 % в течение последних 20 лет.

Сейчас слишком рано судить, являются ли тенденции последних 10 лет артефактами или свидетельством более фундаментальных трансформаций динамики инноваций в сфере лекарств, которые преобладали с 1950 г. Среди гипотез, которые могут пояснить эти тенденции, бытуют такие, как:

1. выпуск НМЕ мелких компаний увеличился вместе, т.к. они стали более вовлечёнными в инновационные сети;
2. крупные компании проводят более детальные исследования в фундаментальной науке, что увеличивает временную шкалу исследований и регуляторных вопросов;
3. усиленное беспокойство регуляторных властей о безопасности по-разному влияет на мелкие и крупные компании, вероятно, из-за того, что значительное количество мелких фирм разрабатывают лекарства-сироты (орфанные) и/или лекарства, которые очень вероятно получают приоритет при рассмотрении в FDA, в связи с неудовлетворёнными медицинскими потребностями.

Как сообщает отчёт Burrill & Company [3], 4300 биотехнологических компаний тратят 28 млрд. долларов ежегодно на R&D (35,9%), по сравнению с 50 млрд. долларов (64,1%), которые тратят крупные фармкомпании [12]. В силу своего количества, мелкие фирмы в совокупности могут исследовать значительно больше направлений и сфер, которые избегают их более крупные и консервативные конкуренты. Однако только небольшая часть этих мелких компаний получит разрешение FDA. По отдельности,

они являются значительно менее надёжным источником НМЕ, чем крупные компании, но все вместе они производят «больше за меньшие деньги». В этом странном уравнении лежит, возможно, один потенциальный подход для возрождения модели фармацевтических R&D. Инновационный кризис фармацевтической отрасли появляется в середине новой «золотой эры» научных открытий. Если бы крупные компании могли организовать инновационные сети для использования научного разнообразия биотехнологических компаний и академических учреждений, да ещё и совместить их со своим опытом в разработках, они могли бы остановить силы, подрывающие свою исследовательскую модель. Сказанное означает, что крупные фармкомпании могли бы снизить свои затраты на R&D и повысить свой выпуск НМЕ.

### Хороша ли консолидация для инноваций?

Активность в слияниях и поглощениях часто рассматривается, как стратегия по решению проблем с уменьшающимся продуктопроводом. Для крупных фармкомпаний, слияния и поглощения не создают и не разрушают стоимости. На самом деле, влияние слияний и поглощений на R&D в фармацевтической отрасли можно проиллюстрировать выражением «1+1=1». Это соответствует недавнему анализу [7].

На данный момент, свидетельства говорят о том, что слияния и поглощения могут помочь мелким компаниям, но не являются эффективным способом для увеличения выпуска НМЕ для крупных компаний.

### Что же дальше?

**Масштабные «обвалы патентов».** Не только открытие НМЕ труднодостижимо, но и их перспективы продаж клонятся к нулю, ещё больше снижая вероятность получения возврата от инвестиций в R&D. Вероятность того, что НМЕ достигнет статуса блокбастера (максимальные продажи превышают 1 млрд. долларов), составляет 21% — уровень успеха, который не менялся уже 20 лет, несмотря на значительные инвестиции в улучшение шансов на успех. Столь низкая вероятность наблюдается даже, несмотря на то, что крупные компании и венчурные капиталисты редко начинают разработку молекулы, если у неё нет потенциала блокбастера, поддерживаемого уверенными прогнозами и рассмотрением опытных руководящих лиц.

Ещё больше волнует тот факт, что все обсуждаемые данные говорят, что самые «священные»

компетенции фармотрасли — это потребительская осведомлённость, знания по заболеваниям и годы опыта — как оказывается, не очень помогают в предсказывании успеха [10]. Это заставляет фармотрасль двигаться без надёжной «карты дорог», что является трудностью, которую она делит с другими работающими с блокбастерами бизнесами, такими, как кинематограф либо поиск нефти и газа. Это соображение имеет важные последствия для всего управления инновациями.

Сейчас возможно совместить знания об инновациях в сфере лекарств и продажи новых продуктов с окончанием срока действия патентов с целью смоделировать путь выживания для компаний при крупных потерях прибыли, вызванных истечением сроков действия патентов по ключевым лекарствам-блокбастерам — явлением, также называемым «обвал патентов». Продолжение существования с текущей бизнес-моделью может привести к снижению продаж на 5–10 %, а чистой прибыли — на 20–30 % в течение 2012–2015 гг. Теоретически, продажи должны восстановиться до своего пикового значения в 2011 г., но чистая прибыль будет оставаться ниже на 15 %, которая, наверное, не удовлетворит акционеров.

**Выбор курса.** Если производительность текущей бизнес-модели не может удовлетворить акционеров, слияния и поглощения не становятся решением проблемы. Более того, улучшения процесса и меры по сокращению затрат, которые обычно применяются, существенно не меняют положение вещей. Вероятно, фармотрасли необходимо внедрить более радикальные изменения и воспользоваться возможностью изменить модель.

Можно выделить 4 пункта для обсуждения таких изменений:

1. фармотрасли необходимо изменить динамику инноваций для выхода за границы постоянного выпуска НМЕ. Это задание внушает страх, так как ничто из того, что фармотрасль делала за последние 60 лет, значительно не повлияло на средний выпуск, придётся идти на риск и отклониться от «зоны комфорта» для перестройки модели R&D. Если эту проблему не решить, то ничего не выйдет;
2. существуют радикальные и успешные эксперименты, которые могут быть использованы как основа или для вдохновения (например, партнёрства государственного и частного секторов, open-source R&D [открытые R&D], инновационные сети, полностью интегрированные фармацевтические сети [FIPNet], консорциумы и различные комбинации этих

и других инициатив). Эти попытки нацелены на использование «глобального мышления» для достижения наилучшей науки и инновационных идей, где бы они ни были. Такая открытая архитектура R&D обладает ключевыми преимуществами: она повышает конкуренцию, снижает затраты и повышает подвижность, упрощая процесс инициализации и окончания проектов. Что наиболее важно, такой подход делает управление «прорывными инновациями» более лёгким, перемещая его вне корпоративных стен, где такие инновации могут свободно и активно развиваться;

3. во многих организациях, краткосрочные приоритеты подстёгивают небольшие инновации, которые предоставляют более надёжные возвраты от инвестиций за счёт крупных перемен. Таким образом, организации, которые зависят от «прорывных открытий» нуждаются в специальной, отдельной и защищённой сфере, единственной целью которой является «прорывная инновация». В прошлом, такие возможности предоставлялись независимыми лабораториями, такими, как Pharmaceutical Research Institute (компания Bristol-Myers Squibb) либо Merck Research Labs. Однако эти подразделения никогда не были в достаточной мере способны освободить себя от попыток корпорации повысить количество блокбастеров, заставляя учёных больше реагировать на рыночные требования. Результатом, как правило, являлся больший упор на имитирующие исследования, меньшее количество «прорывов» и лекарств, которые в 80 % случаев не попадают под категорию блокбастеров;
4. фармацевтическая отрасль должна переосмыслить культуру функционирования. Успех фармацевтической отрасли зависит от случайного появления нескольких продуктов, т. н. «чёрных лебедей» [14];
5. обычные процессы, которые являются стандартными практиками в большинстве фармкомпаний, создают маленькую стоимость в фармотрасли, ведомой блокбастерами [5]. Они включают разработку прогнозов продаж новой продукции, которые в 80 % случаев не являются точными. Другим примером является управление портфолио, которое было принято фармотраслью, как инструмент управления рисками, но не смогло защитить

её от «обвала патентов». В течение последних нескольких десятилетий была предпринята методологическая попытка привести любой аспект лекарственного бизнеса к усовершенствованному процессу с целью снизить расхождения и увеличить предсказуемость. Такой подход вызвал фальшивое ощущение контроля над всеми аспектами фармацевтического предприятия, включая инновации. Жан-Пьер Гарнье формулирует это следующим образом: «Лидеры главных корпораций, включая фармацевтические, неправильно полагали, что R&D масштабируются, могут быть индустриализованы и управляемы детальными измерениями и автоматизацией. Итоговый результат: потеря личной ответственности, прозрачности и страсти учёных к открытиям и разработкам» [15].

### Основные выводы

За последние 60 лет фармацевтическая отрасль дала миру более 1220 новых лекарств, которые сыграли важную роль в улучшении общественного здоровья и увеличении продолжительности жизни на 2 месяца за каждый год [2]. Однако, модель R&D, которая питала этот успех, показывает признаки усталости:

- затраты стремительно увеличиваются;
- «прорывные инновации» идут на спад;

- конкуренция очень интенсивная;
- рост продаж уменьшается.

Этот набор симптомов часто был предвестником крупных провалов в других отраслях [1, 9]. Опыт этих отраслей показывает, что последние могут выдержать такие перевероты, когда «кто-то» находит путь для перестройки бизнес-модели, но этот «кто-то» редко был из среды уже существующих кандидатов [4].

Могли бы фармацевтические продукты быть другими? Исследования лекарств сегодня являются источником многих интересных экспериментов, у которых есть потенциал для вдыхания жизни в модель R&D. Большинство из них происходят в областях, которые традиционно занимали крупные компании (такие, как хронические заболевания и биозащита), что соответствует прогнозам Clayton Christensen [4]. Несмотря на эти факты, крупные фармкомпании также спонсировали некоторые высокоинновационные концепции. Однако, хотя такие эксперименты продолжаются, фармотрасль «зажата, как в клещах», между выпуском НМЕ, который, по существу, линейный по своей природе, и наиболее вероятно, таким и останется, и затратами на производство НМЕ, которые растут экспоненциально. В определённый момент, ситуация станет неприемлемой, что может соблазнить инвесторов на внедрение общих изменений в фармотрасль, если последняя не опередит их своими радикальными инициативами.

### Литература

1. Anthony S.D. Can you spot the early warnings? *Strategy & Innovation* 3, no. 2 (March/April 2005).
2. Arias E. United States Life Tables, 2004. National Center for Health Statistics website (2004).
3. Burrill & Company. Biotech 2008: a 20/20 vision to 2020. Available from the *BayBio website* (2008).
4. Christensen C. *Seeing What's Next: Using Theories of Innovation to Predict Industry Change* (Harvard Business School Press, Boston, Massachusetts, 2004).
5. De Vany A. *Hollywood Economics: How Extreme Uncertainty Shapes the Film Industry* (Routledge, London, 2003).
6. DiMasi J.A., Grabowski H.G. The cost of biopharmaceutical R&D. *Manage. Decis. Econ.* 28, 469–479 (2007).
7. Grabowski H.G. & Kyle M. in *The Economics of Corporate Governance and Mergers* (eds Gugler K. & Yurtoglu B.) 262–287 (Edward Elgar, Cheltenham, 2008).
8. Grabowski H.G., Vernon J.M. & Thomas L.G. Estimating the effects of regulation on international innovation. *J. Law Econ.* 21, 133–163 (1978).
9. Hartung A. *Create Marketplace Disruption* (FT Press, Upper Saddle River, 2008).
10. Jack A. An acute talent for innovation. *Financial Times* (2 Feb 2009).
11. National Academy of Engineering. *The Competitive Status of the U.S. Pharmaceutical Industry* (National Academies Press, Washington, 1983).
12. PhRMA. *Pharmaceutical Industry Profile 2009*. PhRMA website (2009).
13. Stoeffels P. Collaborative innovation for the post-crisis world. *Boston Globe* (2 Feb 2009).
14. Taleb N. *The Black Swan: The Impact of the Highly Improbable* (Random House, London, 2007).
15. Wiggins S.N. *The Cost of Developing a New Drug* (Pharmaceutical Manufacturers Association, Washington, 1987).

# Сравнительная оценка фармацевтического качества препаратов анастрозола

Ю.Б. Белоусов<sup>1,2</sup>, А.В. Соколов<sup>1</sup>, С.К. Зырянов<sup>1,2</sup>, А.А. Лелищенко<sup>1</sup>,  
А.В. Камаев<sup>1</sup>, Ю.Б. Зверков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», г. Москва

<sup>2</sup> — ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время — это наиболее часто диагностируемое онкологическое заболевание у женщин. Предполагается, что за период с 2001 по 2010 год будет выявлено 5 миллионов новых случаев этого заболевания в мире. К сожалению, несмотря на все достижения в диагностике и лечении РМЖ, более 50 % пациентов погибают от распространённого РМЖ. Большая часть опухолей молочной железы имеет рецепторы к эстрогенам и, соответственно, рост этих опухолей может быть стимулирован эстрогенами. У женщин в постменопаузе основным источником циркулирующих эстрогенов является андростендион, синтезируемый надпочечниками. В периферических тканях (например, в жировой ткани) при участии фермента ароматазы он превращается в эстрон и в дальнейшем, в эстрадиол [1].

Таким образом, лечение гормонозависимых опухолей молочной железы должно быть направлено на снижение уровня эстрогенов, что может произойти вследствие овариоэктомии у женщин в пременопаузе или использования антиэстрогенных препаратов как в пре-, так и в постменопаузе.

Первые представители класса ингибиторов ароматазы не нашли достаточно широкого применения в медицинской практике вследствие неселективности своего действия и необходимости парентерального введения. Ситуация с использованием препаратов, обладающих сходным механизмом, изменилась с появлением нового нестероидного ингибитора ароматазы анастрозола. Препарат не обладает прогестогенной, андрогенной и эстрогенной активностью. В суточных дозах до 10 мг анастрозол не оказывает влияния на секрецию кортизола и альдостерона, следовательно, при применении

анастрозола не требуется заместительного введения кортикостероидов.

Анастрозол применяется при адъювантном лечении ранних стадий эстроген-положительного РМЖ, а также для лечения распространённого РМЖ у женщин в постменопаузе.

В проведённых клинических исследованиях установлено, что эффективность анастрозола прямо коррелирует с принимаемой дозой. Так, в исследовании фармакокинетики, проведённом на здоровых женщинах с сохранённой репродуктивной функцией, показано, что изменение синтеза гормонов гипофиза при применении данного препарата происходит практически линейно при эскалации принимаемой дозы с 5 до 20 мг [2].

Аналогичные зависимости установлены во влиянии приёма препарата на уровень сывороточного эстрадиола у женщин в постменопаузе. Чрезвычайно важным является тот факт, что снижение уровня циркулирующего эстрадиола отмечалось только на 6 день от начала приёма анастрозола. Таким образом, можно полагать, что одним из факторов, обуславливающих эффективность проводимой терапии, является кумулятивная доза препарата.

В исследовании, проведённом с участием 14 женщин в постменопаузе, у которых диагностированы распространённые формы РМЖ с наличием рецепторов к эстрогенам, было установлено, что применение анастрозола сопровождается снижением концентрации эстрогенов и внутри опухоли. Через 15 недель приёма анастрозола оказалось, что внутриопухолевые концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата достигли значений в 11,1, 16,7 и 26,6 %, соответственно, от базового уровня. У трёх пациенток уровень перечисленных гормонов был ниже предела детекции [3]. Нельзя не отметить, что анастрозол об-

ладает достаточно благоприятным профилем безопасности. Из неблагоприятных побочных реакций, которые развиваются часто, можно отметить «приливы» жара, артралгию, сухость влагалища. Приём препарата может вызвать снижение минеральной плотности костной ткани в связи со снижением уровня циркулирующего эстрадиола, тем самым, повышая риск возникновения остеопороза и перелома костей.

Учитывая высокую эффективность препарата в лечении РМЖ, становится понятным интерес фармацевтических компаний к производству генерических копий анастрозола. По данным на 10.02.2010 г., в РФ зарегистрированы 1 оригинальный препарат и 3 воспроизведённых препарата анастрозола [4]. Учитывая растущую обеспокоенность пациентов, широкой медицинской общественности, регуляторных органов, связанную с зачастую неудовлетворительной клинической эффективностью при применении генериков, было решено провести выборочный сравнительный фармакохимический анализ лекарственных форм анастрозола различных производителей с целью изучения их фармацевтической эквивалентности.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. исследовать кинетику растворения представленных препаратов;
2. определить количественное содержание активного вещества в предоставленных образцах;
3. сравнить содержание микропримесей в исследуемых лекарственных формах препаратов;
4. исследовать микробиологическую чистоту препаратов;
5. исследовать компонентный состав каждой лекарственной формы методами оптической микроскопии и инфракрасной спектроскопии.

В качестве объектов исследования были избраны лекарственные препараты анастрозола, выпускаемые различными производителями: «Аримидекс» — таблетки, покрытые плёночной оболочкой, № 28, содержащие активное вещество анастрозол в количестве 1 мг, производства компании «АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП.», США; «Анастера» — таблетки, покрытые плёночной оболочкой, № 28, содержащие активное вещество анастрозол в количестве 1 мг, производства компании «Лаборатория Блипак С. А.», Аргентина; «Веро-Анастрозол» — таблетки, покрытые плёночной оболочкой, № 28, содержащие активное вещество анастрозол в количестве 1 мг, произ-

водства компании ОАО «Верофарм», Россия.

Все выбранные образцы были закуплены в розничной аптечной сети в количестве, достаточном для проведения данного исследования в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеей (ГФ).

Проведённые исследования выполнены сотрудниками Испытательной лаборатории ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации» в полном соответствии с требованиями нормативной документации и требованиями ГФ выпуск XI, с использованием современного оборудования.

### Объекты исследования

1. Таблетки «Аримидекс<sup>®</sup>», покрытые оболочкой, № 28, 1 мг производства компании «АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП.», США. Серия: DF 960, произведены: 02 2006, годен до: 02 2011.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой содержит:

*активное вещество:* анастрозол 1 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, повидон, карбоксиметил крахмал натрия, магния стеарат, вода очищенная

*состав оболочки:* макропол 300, гипромеллоза, титана диоксид, вода очищенная.

2. Таблетки «Анастера<sup>®</sup>», покрытые плёночной оболочкой, № 28, 1 мг, производства компании «Лаборатория Блипак С. А.», Аргентина. Серия: ANO12 A, произведены: 05/09/08, годен до: 09/2010.

Состав: 1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой содержит:

*активное вещество:* анастрозол 1 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон (поливинилпирролидон К-30), карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, опадрай II белый, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 28–40 %, лактозы моногидрат 21–40 %, макропол (полиэтиленгликоль 4000) 8–14 %, титана диоксид (E171) 20–30 %.

3. Таблетки «Веро-Анастрозол<sup>®</sup>», покрытые плёночной оболочкой, № 28, 1 мг, производства компании ОАО «Верофарм», Россия. Серия: произведены: 10808, годен до: IX 10.

Состав: 1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

*активное вещество:* анастрозол 1 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, лактоза (сахар молочный), повидон (поливинилпирролидон), карбоксиметилкрахмал натрия (прмогель), магния стеарат,

*состав оболочки:* гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), повидон (поливинилпирролидон), полисорбат (твин-80), тальк (магния гидроксисиликат), титана диоксид.

Представленные образцы были исследованы на соответствие требованиям нормативной документации (НД), причём, для корреляции полученных данных, исследования проводили по НД фирмы производителя и разработчика данного препарата — компании «АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП.», США.

Исследования на подлинность, исследование кинетики растворения, количественное определение и содержание микропримесей проводили с использованием хроматографического оборудования — хроматографический комплекс «Varian», насосы ProStar 210, автосамплер ProStar 410, УФ детектор ProStar 325. Для хроматографического разделения использовали хроматографические колонки и подвижную фазу, описанную в НД фирмы.

### Результаты и обсуждение

Исследование представленных на анализ образцов на подлинность подтверждалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по сопоставлению на хроматограммах времён удерживания анастрозола стандартного и испытуемого растворов.

Процентное отношение значений времён удерживания стандарта и анализируемых образцов составило для таблеток покрытых оболочкой «Аримидекс» 99,15 %, для таблеток покрытых оболочкой «Анастера» 100,5 %, для таблеток покрытых оболочкой «Веро-анастрозол» 99,43 %. Все полученные значения укладывались в интервал допустимых значений от 98 до 102 %.

Определение средней массы и отклонений в массе проводили по методике и в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, стр. 156. Результаты данного теста представлены в табл. 1.

**Таблица 1**

#### Результаты определения средней массы таблеток и отклонения от средней массы

Объект	Средняя масса 20 таблеток, мг	Отклонение в массе отдельных таблеток, мг
«Аримидекс»	103	1±; менее (7,5 %)
«Анастера»	126	3±; менее (7,5 %)
«Веро-анастрозол»	104	1±; менее (7,5 %)

Из представленных значений видно, что отклонение от средней массы таблеток соответствует требованиям ГФ XI выпуск 2.

Следует отметить, что средняя масса таблеток «Анастера» не укладывается в интервал средней массы таблетки по НД 42–10755–04 для таблеток покрытых оболочкой «Аримидекс», который составляет 97–107 мг. Но в тоже время удовлетворяет требованиям НД 42–14397–06 для таблеток покрытых оболочкой «Анастера», где интервал составляет 121,6–134,4 мг.

Исследование растворимости осуществляли в соответствии с основной методикой Метода II Фармакопеи США на лопастной мешалке. Данное исследование проводили на оборудовании фирмы «VARIAN» модели «VARIAN DISSOLUTION TEST VK 7025». Определение количества растворившегося анастрозола проводили методом ВЭЖХ.

Из результатов проведённого исследования следовало, что в контрольной точке равной 30 мин по НД 42–10755–04 все лекарственные формы дают более 85 % растворения от заявленного количества.

Исследование распадаемости препаратов проводили на оборудовании «VARIAN VK 100» фирмы «VARIAN».

Тест на распадаемость все представленные для исследования препараты так же прошли с положительной оценкой.

Количественное определение проводили методом ВЭЖХ по внешнему стандарту с использованием только свежеприготовленных растворов. На основании проведённых измерений систему для количественного определения можно было считать пригодной.

В табл. 2 приведены данные количественного определения испытуемых препаратов и нормы НД, по которому проводился тест.

**Таблица 2**

#### Результаты количественного определения содержания анастрозола в таблетках покрытых оболочкой «Аримидекс», «Анастера» и «Веро-анастрозол»

Препарат	Количественное содержание активного компонента (анастрозола) мг/таблетку	Требование НД 42–10755–04
«Аримидекс»	0,98	0,95–1,05 мг/таб.
«Анастера»	0,91	
«Веро-анастрозол»	0,95	

Из приведённых в табл. 2 данных следует, что для таблеток покрытых оболочкой «Анастера» было получено значение содержания анастразола равное 0,91 мг/таб., что не соответствует требованиям НД 42-10755-04, а так же НД 42-14397-06 для таблеток, покрытых оболочкой, «Анастера».

Определение посторонних примесей заключалось в сравнении пиков на хроматограммах испытуемых растворов с пиками на хроматограммах стандартного образца, раствора активного ингредиента и специального реактива методом ВЭЖХ.

Совпадающие пики на хроматограммах испытуемого раствора, стандартного образца, раствора активного ингредиента и специального реактива не учитывали.

Идентификацию примесей проводили по относительным временам удерживания (RRT), приведённых в НД 42-10755-04.

Результаты исследования образцов препарата на посторонние примеси и проведения соответствующих НД 42-10755-04 приведены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что в таблетках покрытых оболочкой «Аримидекс» суммарное содержание примесей ниже, чем в двух других препаратах. Необходимо отметить, что в таблетках покрытых оболочкой «Анастера» суммарное содержание примесей превышает значение нормы суммарного содержания примесей заложенной в НД 42-10755-04 («Аримидекс»),

но в тоже время не превышает норм содержания примесей заложенных в НД 42-14397-06 («Анастера»). Сумма примесей по НД 42-14397-06 («Анастера») не должна превышать 3 % (рис. 1).

Определение однородности дозирования проводили методом ВЭЖХ по внешнему стандарту с использованием только свежеприготовленных растворов. Данные, полученные в результате этого теста, приведены в табл. 4.

Результаты, приведённые в табл. 4 свидетельствуют, что заявленные значения для таблеток «Аримидекс», «Анастера» и «Веро-анастразол» соответствуют требованиям НД 42-10755-04.

Определение содержания воды проводили методом кулонометрического титрования К. Фишера.

Из представленных в табл. 5 результатов видно, что все три препарата прошли тест с положительной оценкой.

Все представленные на испытания образцы лекарственных препаратов прошли тесты на исследование микробиологической чистоты и соответствовали требованиям НД и ГФ XI выпуск 2. Однако следует отметить, что таблетки препарата «Аримидекс» контаминированы микроорганизмами в наименьшей степени, чем два других образца.

Для изучения компонентного состава изучаемых образцов нами было предложено провести исследование методами оптической микроскопии и инфра-

Таблица 3

Результаты определения содержания посторонних примесей в таблетках, покрытых оболочкой «Аримидекс», «Анастера» и «Веро-анастразол», в %

Показатели (Посторонние примеси)	Нормы по НД 42-10755-04	«Аримидекс»	«Анастера»	«Веро-анастразол»
Анастразола бис-амид	не более 0,1 %	ниже предела обнаружения	ниже предела обнаружения	ниже предела обнаружения
Анастразола моноацид моноамид	не более 0,1 %	0,02 %	0,06 %	0,01 %
Анастразола моноамид мононитрил	не более 0,1 %	ниже предела обнаружения	0,03 %	0,06 %
Анастразола бис-кислота	не более 0,1 %	0,05 %	0,03 %	ниже предела обнаружения
Анастразола моноацид мононитрил	не более 0,1 %	0,02 %	ниже предела обнаружения	0,01 %
Каждой неизвестной примеси	не более 0,1 %	0,06 %	0,04 % 0,03 % 0,02 % 0,02 % 0,01 % 0,01 %	0,05 % 0,02 % 0,04 % 0,01 %
<b>Общая сумма примесей</b>	<b>не более 0,2 %</b>	<b>0,15 %</b>	<b>0,27 %</b>	<b>0,19 %</b>

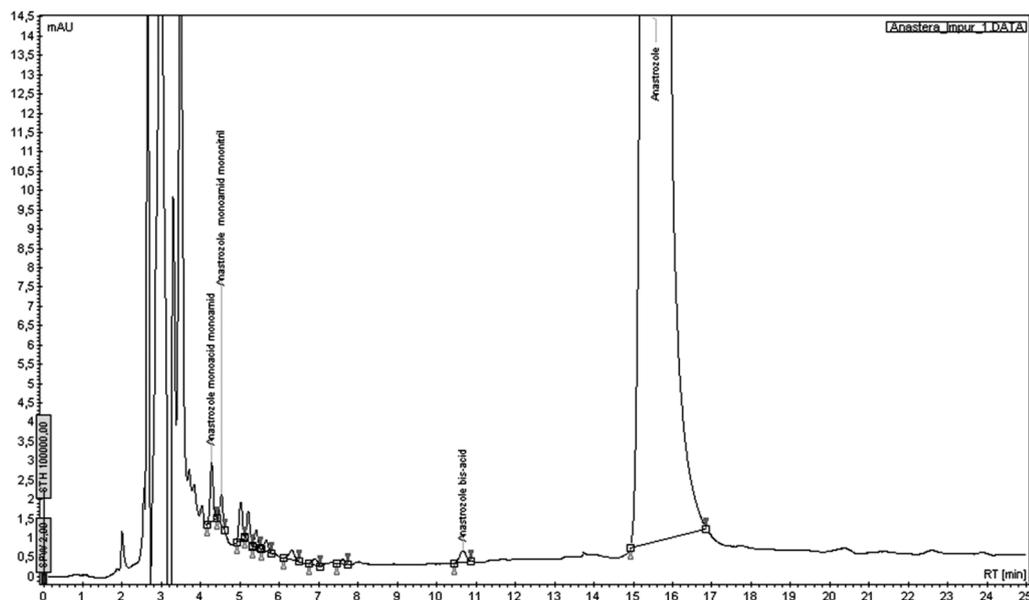


Рис. 1. Хроматограмма образца, приготовленного из таблеток, покрытых плёночной оболочкой «Анастера», для определения посторонних примесей

спектрометр «Nexus» («Thermo Nicolet», США) при следующих условиях: верхняя маскирующая переменная апертура, объектив Refflachromat 15 x, детектор МСТ-А, разрешение 8 см<sup>-1</sup>, количество сканирований 120, режим «отражение». Пробы каждого препарата поочередно раскатывали по поверхности полированной металлической подложки при помощи роликового ножа, сигнал регистрировали с различных площадок тонких слоёв.

**Результаты количественного определения содержания анастрозола в таблетках покрытых оболочкой «Аримидекс», «Анастера» и «Веро-анастрозол» в тесте однородность дозирования**

Таблица 4

Препарат	Количественное содержание активного компонента (анастрозол) в % от заявленного	Требование НД 42-10755-04
«Аримидекс»	101,4	85-115 %
«Анастера»	92,1	
«Веро-анастрозол»	96,7	

Интерпретация с применением электронных баз данных (библиотек спектров Georgia State Forensic Drugs, Toronto Forensic, Aldrich FT-IR Collection Edition II, HR Aldrich Condensed Phase и др.) свидетельствует о том, что качественный и количественный состав исследуемых препаратов (анастрозол, лактоза, целлюлоза) соответствует составу лекарственной формы препарата, который был заявлен производителями.

На основании проведённого ИК-спектрального анализа установлено, что все лекарственные средства также соответствуют своему компонентному составу, приведённому в аннотации.

**Выводы**

В результате проведённого фармакохимического исследования трёх лекарственных форм анастрозола было выявлено несоответствие требованиям НД у препарата «Анастера» производства фирмы «Лаборатория Блипак С. А.», Аргентина по следующим показателям: количественное содержание, посторонние примеси, средняя масса. Таблетки производства компании «Веро-фарм» — «Веро-анастрозол» практически по всем изученным показателям прошли испытание на соответствие требованиям НД.

Обсуждая проблему применения оригинальных и генерических препаратов, важно подчеркнуть, что по определению ВОЗ, воспроизведённый лекарственный препарат (генерик) — лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимо-

красной спектроскопии. Для этого от каждого из препаратов отбирали множественные пробы, которые подвергали молекулярному спектральному анализу.

Молекулярный состав изучали на исследовательском комплексе ИК микроскоп «Continuum» — ИК

**Определение содержания воды по методу К. Фишера**

Таблица 5

Препарат	Вода (по методу К. Фишера), %	Требование НД 42-10755-04, в %
«Аримидекс»	5,2	Не более 7
«Анастера»	6,4	
«Веро-анастрозол»	6,4	

заменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика.

Иными словами, генерик и оригинальный препарат должны быть терапевтически эквивалентны — т. е. они должны быть фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам.

К сожалению, имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований эквивалентности оригинальных и генерических препаратов не всегда позволяют сделать вывод об их полной взаимозаменяемости. Клиническое значение копий оригинального препарата, не соответствующих стандартам качества, трудно оценить количественно, а опубликованных

доказательных данных мало. Тем не менее, показано, что не достигающее стандартного качество может отрицательно повлиять на клинические характеристики противоинфекционных средств [5], эритропоэтина [6, 7], антиаритмических препаратов [8, 9], а длительные опасения относительно замены противоэпилептических препаратов на генерики привели к тому, что во многих странах такой подход активно не рекомендуется [10, 11].

Учитывая вышеизложенное, а также описанную выше зависимость эффекта применения анастрозола от его кумулятивной дозы, можно полагать, что доказанная фармацевтическая неэквивалентность одного из генериков анастрозола оригинальному препарату приведёт к изменению эффективности применения генерического препарата в клинической практике.

#### Литература

1. Dixon J. M., Renshaw L., Bellamy C. et al. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study//Clinical Cancer Research.- 2000.- V. 6.- P. 2229–2235
2. Tredway D. R., Buraglio M., Hemsey G. et al. A phase I study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single- and multiple dose anastrozole in healthy, premenopausal female volunteers//Fertility and sterility.- V. 82, N.6.- P. 1587–1592
3. Arimidex Product monograph. AstraZeneca Canada inc. 2008; p.15
4. www.regmed.ru
5. Newton P. N., Green M. D., Fernandez F. M., et al. Counterfeit anti-infective drugs. Lancet Infect Dis 2006; 6: 602–13
6. Boven K., Stryker S., Knight J., et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. Kidney Int 2005;67:2346–53
7. Limaye S., Steele R. H., Quin J., et al. An allergic reaction to erythropoietin secondary to polysorbate hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2002;110:530
8. Kowey P. R. Issues in bioequivalence and generic substitution for antiarrhythmic drugs (editorial). Available from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifierj3015266> [Last accessed 18 Feb 2007]
9. Reiffel J. A. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. Am J Cardiol 2000;85:46–52
10. Gross R. New findings in epilepsy from the 60 th Annual Meeting of the American Epilepsy Society: an expert interview. Medscape Neurol Neurosurg 2006;8. Available from <http://www.medscape.com/viewarticle/549148> [Last accessed 18 Feb 2007]
11. Crawford P., Feely M., Guberman A., et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Seizure 2006;15:165–76

# Некоторые актуальные проблемы клинических исследований стволовых клеток

А.С. Акопян<sup>1,2</sup>, Д. Ю. Белоусов<sup>3</sup>, М. Р. Рысулы<sup>4</sup>, А. В. Куликов<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup> — Республиканский центр репродукции человека и планирования семьи МЗ РФ, г. Москва

<sup>2</sup> — Национальный этический комитет Российской медицинской ассоциации, г. Москва

<sup>3</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

<sup>4</sup> — ТОО «Стэмкорд», Республика Казахстан, г. Алматы

<sup>5</sup> — Институт Молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, г. Москва

Впервые концепция стволовых клеток (СК) была предложена русским учёным Александром Максимовым в 1908 г. Современная официальная история использования СК в качестве терапевтического средства в клинической практике началась в 1968 г., когда группой учёных под руководством Роберта Гудда была проведена трансплантация СК ребёнку с тяжёлым врождённым комбинированным иммунодефицитом (Good R., 1987 г.). В 1969 году Томас Е. Д. произвёл первую пересадку костного мозга больному лейкемией, за что впоследствии, в 1990 г., вместе с Дж. Мюрреем, одним из первых успешно пересадившим в 1954 г. донорскую аллогенную почку, был удостоен Нобелевской премии в области медицины (Buckner et al., 1970 г.). В 70-х годах XX века советскими учёными Фриденштейном А. Я. и Чертковым И. Л. закладываются основы науки о стволовых клетках костного мозга (Friedenstein et al., 1968 г.), их работы затем широко цитировались в мировой научной литературе. В 80-х годах XX века получают распространение операции по трансплантации разных типов стволовых клеток, включая фетальные СК и СК взрослого организма, полученных из костного мозга и периферической крови. Прорыв в области исследований стволовых клеток произошёл в 1998 г., когда американским учёным Джеймсом Томсоном и Джоном Беккером удалось выделить человеческие эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и получить первые линии этих клеток (Thomson et al., 1998 г.). Опубликованные в 1999 г. в журнале «Science» результаты экспериментов были признаны третьим по важности событием в биологической науке XX века, после открытия двойной спирали ДНК и расшифровки генома человека. В настоящее время клиническое применение СК активно развивается, накапливаются данные о терапевтических свойствах СК. Терапия СК стала рутинным методом в гематологии (трансплантация костного мозга), получены обнадеживающие резуль-

таты в кардиологии, хирургии (лечение трофических язв), андрологии (лечение мужского бесплодия и гипогонадизма пересадкой клеток Лейдига). Отмечено эффективное действие СК при заболеваниях мозга (Björklund, Lindvall, 2000 г.). Обнадеживающие результаты по восстановлению сперматогенеза у млекопитающих были получены после трансплантации сперматогоний (Brinster R. L., Zimmermann J. W., 1994 г.).

В то же время появляются данные об осложнениях при трансплантациях, в том числе онкогенного характера, не утихают споры об этическом использовании СК, звучат мнения скептиков о слабой эффективности современной регенеративной медицины. Однако даже скептики, как и общество в целом, как правило, возлагают большие надежды на возможности регенеративной медицины в будущем, во многом из-за отсутствия других видимых альтернатив.

Разберём более подробно, что же такое стволовые клетки и их типы.

Термин «стволовая клетка» определяет отдельную клетку или группу клеток-предшественников, обладающих способностью к самообновлению и дифференцировке в специализированные ткани.

По происхождению стволовые клетки можно разделить на следующие типы (рис. 1):

## 1) Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК):

а) *тотипотентные* — это клетки эмбрионов и внезародышевых оболочек до имплантации (11 день после оплодотворения), способные дифференцироваться в полноценный организм;

б) *полипотентные* клетки эмбриона с постимплантационного периода до 8-й недели включительно, способные дифференцироваться в целостный орган или тканевую структуру.

2) **Фетальные стволовые клетки (ФСК):** клетки, находящиеся в пуповинной крови, плаценте, способные трансформироваться в разные типы клеток (мультипотентные клетки).

**3) Клетки взрослого организма:**

а) *гемопоэтические стволовые клетки* — находящиеся в кроветворных органах и крови, способные давать начало, в основном, различным росткам кроветворения;

б) *мезенхимальные [стромальные] стволовые клетки (МСК)*, находящиеся в костном мозге, обладающие способностью к дифференцировке в остеобласты, сустоноциты, хондроциты, теноциты, адипоциты, миобласты, фибробласты;

с) *стволовые клетки других тканей [регионарные]* (кожи, сосудов, нервной ткани, яичек, яичников, простаты и других) находятся в соответствующих тканях и дифференцируются в клетки этих тканей.

подтверждённая экспериментальными данными, по которой внесённые в кровоток СК способны сами «находить» и локализоваться в месте повреждения. Схема лечения, чаще всего, выглядит следующим образом: мобилизируются аутологичные СК, например, из периферической крови или пунктата костного мозга после терапии колониестимулирующим фактором, затем данные клетки банкируются (помещаются в банк стволовых клеток). До этапа банкирования могут применяться технологии увеличения количества СК *in vitro* — экспансия СК. В банке СК осуществляется хранение клеток. Иногда клетки используются сразу после мобилизации, минуя этап банкирования. Другой источник клеток для проведения курса лечения — аллогенные эмбриональные клетки из специализированных банков СК. Затем СК доставляются к поражённому органу.

В качестве примера такого подхода можно привести операцию, проведённую в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, где 35-летнему пациенту с дилатационной кардиомиопатией была проведена реконструкция полости левого желудочка с помощью синтетической заплаты, совмещённая с имплантацией собственных стволовых клеток в миокард путём множественных инъекций. До вмешательства фракция выброса (соотношение объёма крови, наполняющего левый желудочек сердца и изгоняемого из него) равнялась 1,7% (нижняя граница нормы 50%), пациент не вставал с постели, любая нагрузка приводила к возникновению одышки. После операции объём левого желудочка пациента уменьшился на треть, а фракция выброса на следующий день возросла в два раза, что в целом существенно превосходило результаты изолированной реконструкции левого желудочка.

Более высокие клинические результаты лечения хронического простатита и андрогенной недостаточности, ОАТ-синдрома (олигоастенотератозооспермии) были получены в Республиканском центре репродукции человека и планирования семьи МЗ РФ в период 1997–2003 гг. при соответствующем использовании клеток Лейдига эмбрионального животного и человеческого происхождения, пересадки эмбриональных клеток предстательной железы, сопровождавшихся достоверным увеличением объёма гипоплазированных яичек и железистой ткани простаты. Ни одного случая развития карциномы *in situ* за 5-летний период наблюдения после имплантации верифицировано не было, как и в предшествующих экспериментальных исследованиях на семенниках лабораторных белых мышей-самцов (линия валб-S), которым перевивались клеточные культуры семен-



Рис. 1. Типы стволовых клеток

Помимо этого можно выделить подгруппу ЭСК, получаемых путём терапевтического клонирования. Для этого у пациента берут соматические клетки, из них удаляют ядра с генетической информацией. Затем берутся донорские яйцеклетки, из которых удаляется ядро и на его место вводится ядро клетки ткани пациента, несущее его наследственную информацию. Показано, что в лабораторных условиях такая клетка будет делиться до стадии бластоцисты.

Самым важным свойством СК, определившим бурный рост исследовательских проектов с использованием СК, является *плюрипотентность*, то есть способность дифференцироваться и дать начало различным типам клеток организма.

Основной принцип регенеративной медицины заключается в простой, но в то же время эффективной идее: доставить в место поломки дифференцированных клеток новые — стволовые клетки, обладающие мультипотентными свойствами, что в результате по каким-то механизмам приведёт к восстановлению утраченной функции. При этом существует теория,

ников и головного мозга взрослой африканской зелёной мартышки, тестикул поросят.

Существует несколько теорий действия СК, их удобно рассмотреть на примере клеточной терапии болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона представляет собой тяжёлое нейродегенеративное заболевание, механизм которого хорошо известен — он связан с гибелью в «чёрной субстанции» мозга нейронов, продуцирующих нейромедиатор дофамин. В результате у больного развиваются специфические нарушения двигательной активности, появляется тремор, неспособность контролировать движения. Одна теория действия СК говорит о том, что внесённые при операции СК замещают погибшие нейроны, восстанавливая утраченные связи между нервными клетками, что должно приводить к устранению симптомов заболевания. Другая говорит о том, что СК дифференцируются в мозге и образуют новые межнейронные связи и новые сети. Наконец третья теория постулирует, что СК сами не участвуют в образовании нейронных сетей, но способны в мозге вырабатывать специальные нейротрофические факторы, которые поддерживают жизнеспособность оставшихся в живых нейронов. В этом случае трансплантат живёт лишь некоторое время, а затем привнесённые СК погибают. В пользу этой версии говорит тот факт, что многие трансплантации СК при болезни Паркинсона оказывали положительный, но непродолжительный по времени эффект, после чего состояние больного возвращается к прежнему уровню.

При использовании СК в терапии тяжёлых, прежде неизлечимых заболеваний человека, возникают определённые проблемы — научные, этические и юридические. Рассмотрим их более подробно.

### Основные научные проблемы

Как уже отмечалось, механизмы, влияющие на эффективность трансплантируемых СК разных типов пока досконально не известны, в связи с этим последствия использования СК в терапевтических целях зачастую трудно предсказуемы. Известно, что на дифференцировку СК влияют многочисленные факторы, такие как механическое натяжение, объём и форма занимаемого пространства, электрические поля, трофические факторы и клеточное микроокружение. Обеспечить полное соответствие условий клеточной дифференцировки *in vivo* и *in vitro*, к сожалению, пока невозможно. Совсем недавно учёные из университета Джона Хопкинса сделали заявление о том, что для определения пути развития СК, содержащихся в костном мозге, решающее значение имеют

не молекулярные сигналы, а форма, которую клеткам приходится принимать, а также размер их личного пространства.

В апрельском выпуске «Developmental Cell» за 2004 г. исследователи написали, что МСК становятся жировыми, если их заставить принять сферическую форму, и костными — если дать им растягиваться и принимать форму плоскую (McBeath *et al.*, 2004 г.). По словам Кристофера Чена, одного из авторов открытия, «нас изначально интересовало, не оказывает ли форма клеток влияния на их дифференциацию в дальнейшем, ведь каждый тип клеток имеет форму, специфичную для своих функций. В результате оказалось, что не только оказывает, но и, более того, это влияние — решающее! Под его воздействием клетка начинает испускать сигналы, реагируя на которые клетка и становится жировой или костной».

Через неделю проведения эксперимента стало ясно, что около 45 % клеток, которые вынудили принять округлую форму, начали видоизменяться в направлении жировой ткани, а 50 % клеток, которые оказались растянутыми — в направлении ткани костной. По прошествии 4-ёх недель все клетки приняли вид, продиктованный их формой. Этот пример показывает насколько трудно обеспечить прогнозируемое и корректное развитие СК. Помимо этого, иногда, бывает сложно определить, что именно произошло в процессе развития СК — полностью функциональная специализированная клетка ожидаемой ткани, или же, что бывает чаще, «промежуточная» клетка, несущая на своей поверхности несколько рецепторов, характерных для данного вида ткани, но не способная полностью заменить дефектные клетки.

Второй серьёзный вопрос, на который пока нет однозначного ответа, касается реакции полученных клеток на лекарственные вещества, используемые пациентом. Эти вопросы поднимают серьёзную проблему оценки качества образовавшихся в организме клеток.

В третьих, не меньшая проблема появляется при использовании клеток, полученных путём терапевтического клонирования, поскольку весьма велик риск появления генетических мутаций при генно-инженерных манипуляциях. Гарантии безопасности биологического материала при генно-инженерных манипуляциях пока недостаточно проработаны. Признаётся, что использование ЭСК в терапевтических целях таит высокую опасность. Как показали экспериментальные данные, ЭСК обладают высоким туморогенным потенциалом, т. е. способностью к об-

разованию опухолей. Как показано в экспериментах на лабораторных животных, ЭСК могут вызывать во взрослом организме образование тератокарцином (Blum, Benvenisty, 2009 г.). Поэтому широкое использование ЭСК в клинической практике по чисто биомедицинским причинам остаётся пока делом будущего.

Ещё одной проблемой использования СК является иммунологическая несовместимость клеток, пересаживаемых реципиенту. Даже тщательный подбор донора и реципиента по антигенам главного комплекса гистосовместимости (HLA) и успехи иммуносупрессивной терапии не решают полностью эту проблему: вероятность иммунологического отторжения по-прежнему достаточно велика. Показано, что МСК костного мозга после трансплантации оказывают системное иммуносупрессивное воздействие (Ghannam et al., 2010 г.). Иммуносупрессивная функция МСК не зависит от HLA-совместимости после трансплантации. Иногда иммунологическая несовместимость оказывается не только проблемой, но и целью. В настоящее время ведутся исследования по совместному применению гемопоэтических и МСК для коррекции иммунологического конфликта, возникающего в процессе лечения.

Проблема гистосовместимости решается применением *собственных аутологичных стволовых клеток (аутологичные МСК)*. Главный их недостаток — это меньшая по сравнению с эмбриональными и фетальными клетками способность давать начало различным клеточным линиям, а также трудности выделения и хранения. Хотя в последнее время достигнуты определённые и существенные успехи в работе с аутологичными МСК. Так, учёные из исследовательского Университета имени Скриппс в Ла-Йола (Калифорния), установили, что под действием особого вещества — реверсина — клетки, относящиеся к одному из уровней предшественников мышечных волокон, могут превращаться в клетки с почти неограниченным потенциалом (Chen et al., 2004 г.). Учёные, которые опубликовали отчёт о своей работе в «Journal of the American Chemical Society», планируют более детально изучить механизм действия реверсина и усовершенствовать процесс индукции. Примеры обратной дифференцировки клеток были известны и раньше. Основная трудность состоит в управлении этим процессом. Предполагается, что во взрослом организме сохраняются небольшие популяции СК, которые обладают способностью образовывать различные органы и ткани. Эта чрезвычайно высокая потенция СК получила название **пластичность**. В недавнем исследовании, опубли-

кованном в «Biochemical and Biophysical Research Communications», исследователи выделили популяцию СК из скелетных мышц и индуцировали их дифференцировку в нейрональном направлении *in vitro*.

**Этические проблемы.** Развитие технологий использования СК во многом затруднено из-за этических проблем, встающих перед обществом. При этической экспертизе любого исследования всегда оценивается соотношение риска/пользы, которому подвергается испытуемый. Основное правило, принцип биомедицинской этики заключается в том, что интересы пациента (индивида), наряду с интересами общества и вида, превалируют над интересами науки.

Использование ЭСК и ФСК в регенеративной медицине имеет серьёзные этические препятствия. Эти клетки обладают наиболее высоким потенциалом к росту и дифференцировке, что с одной стороны, может обеспечить наилучший терапевтический эффект, с другой — эти же свойства несут в себе опасность неконтролируемого роста. Доказано, что неконтролируемый рост ЭСК может приводить к серьёзным отрицательным последствиям — образованию опухолей и гибели организма.

*Однако является ли этическим, моральным с общечеловеческой точки зрения само использование ЭСК и ФСК? Допустимо ли использовать биологический материал, источником которого может быть кровь из пупочного канатика, ткань зародыша или плода на различных стадиях его развития? Можно ли специально создавать эмбрионы с целью получения СК, которые будут использоваться для лечения и выживания взрослых людей?*

Решение этой проблемы кроется в самом понятии «эмбрион». Всеобщая декларация прав человека ООН (1948 г.) людьми (человеком) считает «родившиеся человеческие существа». Человек обретает права личности, становится носителем правосубъектности с момента рождения. Любой другой подход вступает в противоречие с правами женщины. Дилемма в полной мере не разрешима, если считать женщину носителем полного объёма человеческой правосубъектности (Акопян А. С., 2007 г.). *Если рассматривать эмбрион как будущего человека, то как трактовать использование эмбриона в интересах других лиц? Если же эмбрион заведомо обречён на гибель, например, по праву матери на самостоятельное решение вопроса о материнстве, то каков его юридический статус?* При проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) создаётся больше эмбрионов, чем имплантируется. *Что делать с «лишними эмбрионами»? Насколько этично не ис-*

пользовать их для получения СК? Однозначного ответа и согласия по этим вопросам в обществе нет, они всегда будут возникать при использовании ЭСК или ФСК.

Другое дело использование СК взрослого организма — забор аллогенных, а ещё лучше аутологичных СК, которые не имеют никаких этических ограничений. В самом деле, если бы удалось разработать технологии получения эффективных и безопасных клеточных продуктов из жировой ткани, либо обонятельного эпителия, этические вопросы к СК были бы сняты. Однако на данном этапе гарантированно эффективных и безопасных продуктов на основе СК взрослого организма не существует.

Существует **проблема анонимности доноров и реципиентов**. *Необходима ли полная анонимность или по обоюдному требованию всех участников лечения информация может быть раскрыта?* Практика ЭКО показывает предпочтительность соблюдения полной анонимности. *А охрана и безопасность клеточных банков?* При некоторых видах патологии возможен забор клеток пациента, которые, возможно, впоследствии спасут ему жизнь. *Как должен охраняться такой банк? Насколько возможны злоупотребления со стороны работников такого банка? Должен ли он быть исключительно государственным или возможно создание частных банков СК?* Обсуждаются проблемы добровольного информированного согласия, как доноров так и получателей клеток, конфиденциальности генетической информации.

Другой, важной проблемой медицинской этики является **недобросовестная псевдонаучная реклама использования СК**. В последнее время появились объявления об омоложении, лечении почти всех болезней с использованием СК в малоизвестных частных клиниках. Приводятся примеры известных политиков, артистов эстрады, театра и кино, спортсменов, якобы прошедших терапию СК. Случаи их заболеваний и преждевременной смерти часто напрямую связываются с лечением СК без достаточных на то оснований. Источник СК, используемых в этих клиниках, как правило, не известен. Следует помнить, что панацеи, к сожалению, не существует, а каждый метод лечения имеет свои показания и противопоказания. В случае использования СК и показания, и противопоказания пока только разрабатываются.

**Религиозные особенности.** Многие религии крайне негативно относятся к любым опытам с эмбрионами, абортивным материалом. Однако приверженцы этих религий имеют право отказаться

от лечения с использованием данных технологий как по религиозным мотивам, так и без объяснения причин.

**Фармакоэпидемиология.** Поскольку СК используются не так давно, ещё не было широкомасштабных эпидемиологических и экономических исследований в этой области. Терапия СК пока остаётся весьма дорогостоящим видом лечения, эффективность и безопасность, которого точно не док**Региональные особенности.** Этические проблемы, возникающие при использовании СК, на сегодняшний день остаются весьма серьёзными. В результате в разных странах различаются и подходы к использованию СК. Зачастую они непоследовательны, компромиссны, имеют тенденцию к размыванию скоропалительных эмоциональных запретов в пользу допуска ограниченного круга учреждений, организаций и исследовательских групп.

**В США** разрешено работать с уже существующими линиями ЭСК. Президентский указ ввёл ограничения на работу с ЭСК, полученными позже 9 августа 2001 г. Только линии, полученные до этой даты, могут быть использованы для федеральных фундаментальных исследований. Ситуация парадоксальная — раз уж клеточные линии имеются, то с ними надо работать, но пополнять нельзя. В то же время клеточные линии невозможно содержать *in vitro* вечно. НИН (Национальный Институт Здоровья) утверждает, что около 70 различных линий соответствуют этому критерию. Письменное же указание НИН говорит об 11 линиях. Эти ограничения серьёзно мешают продвижению американской науки. По мнению Дэвида Т. Скаддена, директора Центра регенеративной медицины и технологии Массачусетской больницы: *«Ощущение отставания распространяется по всем лабораториям страны. Чрезвычайно жаль, что мы можем лишь читать о том, что этого добились за рубежом, — заявил этот учёный — Мы обязательно должны иметь возможность использования данной технологии в Соединённых Штатах».*

В то же время Управление по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США выступило инициатором разработки стандартов забора, обработки, хранения распространения и трансплантации гемопоэтических СК. Эти стандарты были разработаны в результате совместных усилий — Американской ассоциации банков крови (AABB), FDA и Фонда для аккредитации терапии гемопоэтическими клетками (FАНСТ). В 2000 г. выпущено второе издание, озаглавленное Standards for Hematopoietic Progenitor Cell Services (Стандарты служб гемопоэтических клеток-предшественников [stem-cell]). Разработаны правила

GTP (Good Tissue Practice), также регламентирующие процесс получения СК.

**В европейских странах** не выработано единого подхода к использованию СК. Законодательство в этой области варьирует от разрешения экспериментов с ЭСК для терапевтического клонирования клеток больного человека, создания банков ЭСК, создания и клонирования предимплантационных зародышей (до 14-го дня развития) для изолирования линий ЭСК (Великобритания, Бельгия и Швеция) до запрещения получения ЭСК (Германия, Швейцария). Во Франции разрешено работать с уже созданными линиями и получать новые линии с целью терапевтического клонирования органов и тканей больного человека. Хотя в Германии и Швейцарии закон запрещает получение ЭСК, но разрешает учёным работать с импортированными линиями ЭСК, а также с ЭСК животных и СК из тканей взрослого человека.

**В Канаде** запрещено получение ЭСК из ранних зародышей человека.

**В Японии** разрешены эксперименты с зародышами, остающимися после процедуры искусственного оплодотворения. Закон позволяет клонировать предимплантационные зародыши для выделения ЭСК и создания банков клеток-derivатов ЭСК.

**В Индии и Китае** активно ведутся исследования как по получению линий ЭСК человека, так и выделению ЭСК из других биоисточников, например, межвидовых клеточных гибридов.

Практически повсеместно запрещено лишь репродуктивное клонирование, впрочем, без особых правовых оснований, за границами требуемого уровня безопасности по другим методам. Запрет положен на явление, которое ещё не состоялось. Сам по себе «превентивный» запрет является уникальным для законодательного регулирования биомедицинских технологий.

**В России** пока нет никаких законодательных ограничений на работы с ЭСК с целью терапевтического клонирования. Юридических норм, определяющих статус предимплантационных зародышей, не существует. В настоящее время в Российской Федерации действуют ФЗ «О трансплантации органов и (или) тканей человека», «О временном запрете на клонирование человека», Приказ МЗ РФ № 67 от 26.02.03, определяющий практику искусственной фертилизации для лечения бесплодия. Приказом Минздрава РФ № 345 от 29 августа 2001 г. был создан экспертный совет по рассмотрению научных исследований в об-

ласти развития клеточных технологий и внедрению их в практическое здравоохранение. Советом была разработана «Временная инструкция о порядке исследований в области клеточных технологий и их использования в учреждениях здравоохранения». Согласно этой инструкции «... применение эмбриональных клеток человека должно ограничиваться экспериментальными моделями *in vitro* и *in vivo* на животных». Использование гемопоэтических СК разрешено, но разрешение на проведение III-ей фазы клинических исследований является прерогативой МЗ и СР РФ — его Экспертного совета и Комитета по этике. Причём для получения разрешения на расширенное клиническое испытание клеточной терапии необходимо представление в МЗ и СР РФ материалов клинической апробации метода. Клиническая апробация проходит, вероятнее всего, в рамках научно-исследовательской работы крупных научных учреждений на небольшом количестве пациентов и одобряется Учёным советом учреждения и Этическим Комитетом. Практическое использование новых клеточных технологий разрешается только в государственных учреждениях здравоохранения, имеющих разрешение Минздрава РФ, в соответствии с методами лечения заболеваний. Приказом Минздрава РФ «О развитии клеточных технологий в РФ» от 25 июля 2003 г. № 325 утверждены, в том числе, Инструкция по выделению и хранению концентрата СК пуповинной/плацентарной крови человека и Положение «О Банке стволовых клеток пуповинной/плацентарной крови человека». 29.05.2002 г. на заседании Президиума РАМН утверждена Отраслевая Программа «Новые клеточные технологии — медицине». В Программе составлен план фундаментальных и прикладных исследований с использованием СК, определены головные исполнители.

Несмотря на всё это использование СК не получило пока широкого признания. Для дальнейшего развития этой области медицины требуется:

1. совершенствование законодательной базы;
2. создание банков СК, оборудованных по правилам GTP;
3. обучение специалистов и совершенствование материальной базы клиник, поскольку надлежащее получение, сохранение и применение СК относится к числу весьма сложных технологических процессов;
4. разработка чётких показаний и противопоказаний для применения СК.

В заключение отметим, что использование СК, несмотря на имеющиеся сложности, признаётся большинством специалистов одним из наиболее перспективных направлений развития медицины XXI века.

В то же время существуют весьма серьезные проблемы, ограничивающие использование СК, носящие более биомедицинский, нежели этический характер. Есть надежда, что эти проблемы окажутся лишь «болезнями роста» использования СК в практической медицине, которые ранее коснулись и других методов лечения, сегодня являющихся рутинными и ши-

роко применяемыми в повседневной клинической практике. На наш взгляд, интенсивность этических дискуссий будет снижаться при достижении видимых и явных результатов их использования у конкретных пациентов, ранее не имевших надежд на излечение методами, доминирующими в сегодняшней клинической практике.

**Литература**

1. Акоюн А. С. О временном запрете на клонирование человека. Есть ли смысл в продлении моратория//Проблемы репродукции, № 5, 2007.
2. Биомедицинская этика//Под ред. В. И. Покровского. М., 1997.
3. Введение в биоэтику//Под ред. Б. Г. Юдина и П. Д. Тищенко. М.: Прогресс-Традиция, 1998.
4. Временная инструкция о порядке исследований в области клеточных технологий и их использования в учреждениях здравоохранения, разработана Экспертным Советом Минздрава России (18.04.2002).
5. Клинический проектный менеджмент. Учебное пособие. Под редакцией А. И. Вялкова, Ю. Б. Белоусова, Д. Ю. Белоусова. «Издательский дом-Геотар». М-2003 г.
6. Лопухин Ю. М. Этико-правовые основы проблемы стволовых клеток и «терапевтического клонирования»//Медицинская кафедра, № 2, 2002 г.
7. Мальцев В. И., Белоусов Д. Ю., Ефимцева Т. Этическая оценка методик проведения исследований. «Еженедельник АПТЕКА», № 34 (305) от 03.09.2001 г., Киев.
8. Мальцев В. И., Белоусов Д. Ю., Ефимцева Т. К. Обзор биомедицинских исследований и исследований поведения человека. «Еженедельник АПТЕКА», № 36 (307) от 17.09.2001 г., Киев.
9. Мальцев В. И., Белоусов Д. Ю., Ефимцева Т. К. Основные принципы этической оценки исследований на людях. «Еженедельник АПТЕКА», № (304) от 27.08.2001 г., Киев.
10. Медведева Т. Г., Незнанов Н. Г., Ботина А. В., Белоусов Д. Ю. «Этические аспекты проведения клинических исследований на женщинах репродуктивного возраста». Доклад на I-м Пленуме Российского общества клинических исследователей: «Клинические исследования в новом тысячелетии: новый взгляд на научные исследования на людях». X Конгресс «Человек и лекарство», 9 апреля 2003 г.
11. О порядке испытания новых медицинских средств и методов, могущих представить опасность для здоровья и жизни больных — Постановление бюро ученого медицинского совета от 23 апреля 1936 года//Сборник Постановлений. — Наркомздрав РСФСР. — Учёный Медицинский Совет. — М. изд. УМС — № 1-4 — стр. 37-38.
12. Островская И. В. Медицинская этика: Сборник документов. — М.: АНМИ. — 2001:241.
13. Отраслевая Программа «Новые клеточные технологии — медицине» Утверждена 29.05.2002 на заседании президиума РАМН.
14. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств//Под ред. Ю. Б. Белоусова. М., 2000 г.
15. Постановление Правительства Российской Федерации от 11 августа 2003 г. № 485 «О перечне социальных показаний для искусственного прерывания беременности».
16. Приказ МЗ РФ № 325 от 25 июля 2003 г. «О развитии клеточных технологий в Российской Федерации».
17. Приказ МЗ РФ № 67 от 26.02.2003 г. «О применении вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ в терапии женского и мужского бесплодия».
18. Приказ Минздрава РФ № 345 от 29 августа 2001 г. «О создании экспертного совета по рассмотрению научных исследований в области развития клеточных технологий и внедрению их в практическое здравоохранение».
19. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 октября 2003 г. № 484 «Об утверждении инструкций о порядке разрешения искусственного прерывания беременности в поздние сроки по социальным показаниям и проведения операции искусственного прерывания беременности».
20. Федеральный Закон «О временном запрете на клонирование человека» от 19.04.2002 г.
21. Федеральный Закон от 5 июля 1996 г. № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» (с изменениями от 12 июля 2000 г.).
22. Федеральный Закон РФ от 22.12.1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека».
23. Харрис Д. Стволовые клетки и воспроизводство//Человек, № 5, 2003 г.
24. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. Под общей редакцией член-корр. РАМН, проф. Ю. Б. Белоусова, академика НАН РК, проф. Р. С. Кузденбаевой, проф. М. Р. Рысулы. Второе издание (дополненное). Россия, Москва, Казахстан, Алматы, 2008 г.
25. Björklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders.//Nat Neurosci. 2000. 3 (6):537-44.
26. Blum B., Benvenisty N. The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells.//Cell Cycle. 2009. 8 (23):3822-30.
27. Brinster R. L., Zimmermann J. W. Spermatogenesis following mail germ-cell transplantation.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91, pp. 11298-11302
28. Buckner C. D., Epstein R. B., Rudolph R. H., Clift R. A., Storb R., Thomas E. D. Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. 1970.//J Hematother Stem Cell Res. 2001. 10 (2):201-8.
29. Chen S., Zhang Q., Wu X., Schultz P. G., Ding S. Dedifferentiation of lineage-committed cells by a small molecule.//J Am Chem Soc. 2004. 126 (2):410-1.
30. Friedenstein A. J., Petrakova K. V., Kurolesova A. I., Frolova G. P. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues.//Transplantation. 1968. 6 (2):230-47.
31. Ghannam S., Bouffi C., Djouad F., Jorgensen C., Noël D. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications.//Stem Cell Res Ther. 2010. 1 (1):2.
32. Good R. A. Bone marrow transplantation for immunodeficiency diseases.//Am J Med Sci. 1987. 294 (2):68-74.
33. McBeath R., Pirone D. M., Nelson C. M., Bhadriraju K., Chen C. S. Cell shape, cytoskeletal tension, and RhoA regulate stem cell lineage commitment.//Dev Cell. 2004. 6 (4):483-95.
34. Thomson J. A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S. S., Waknitz M. A., Swiergiel J. J., Marshall V. S., Jones J. M. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts.//Science. 1998. 282 (5391):1145-7.

# Бессрочный мораторий «О временном запрете на клонирование человека» как признак «нового Средневековья»

А. С. Акопян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Республиканский центр репродукции человека и планирования семьи МЗ РФ, г. Москва

<sup>2</sup> — Национальный этический комитет Российской медицинской ассоциации, г. Москва

В мае-июне 2007 г. истёк срок федерального закона, формально налагающего запрет (мораторий) на несуществующее пока явление — клонирование человека. В 2009 г. мораторий был продлён в той же редакции уже не на очередной срок, а фактически бессрочно, вплоть до его отмены специальным законодательным актом. В целом такой подход не характерен для юридической формы моратория, используемой в качестве инструмента временного запрета, автоматически прекращающего своё действие по истечению оговоренного срока. Ранее такой «превентивный» подход в законодательном регулировании технологий не применялся. Тем не менее, парламенты более 50 государств, под влиянием «озабоченной общественности» приняли законодательные акты сходного содержания, носящие более идеологический, нежели медико-правовой характер. Последние, правда, пока ни разу не получили повода для правоприменения.

Тем не менее, открытие феномена репрограммирования ядра соматической клетки, перенесённого в энуклеированный ооцит, имеет большое значение для биомедицины и сельского хозяйства. Методика позволяет получать как идентичные прототипу линии стволовых клеток, так и обеспечивать рождение животных, генетически идентичных исходному образцу.

Несмотря на крайне низкую частоту рождений жизнеспособных животных, после переноса таких эмбрионов в матку, требующих для единичного успеха десятки донорских маток и сотни реконструированных эмбрионов (NT — эмбрионов), уже получен ряд клонированных животных: мышей, крыс, кошек, кроликов, овец, лошадей, мулов, не уступающих прототипу. Актуальной задачей фундаментальной и прикладной науки является дальнейшее изучение

феномена репрограммирования ядра соматической клетки, механизма эмбриональной индукции и супрессии генов тотипотентности, в том числе у человека. Вопрос о допустимости работы с человеческими эмбрионами на ранней стадии развития, особенно в части использования стволовых клеток человека, стал одной из основных тем общественных и клирических дискуссий.

В настоящее время основными источниками стволовых клеток являются эмбрионы на ранней стадии развития (бластоциста/преэмбрион).

Известно, что именно эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), обладают наиболее широкими возможностями дифференцировки.

Помимо этической дилеммы допустимости разрушения человеческого эмбриона ради «общественного блага» (развитие науки, разработка новых методов лечения), использование эмбрионов, специально созданных для исследовательских целей, порождает ещё большие этические сложности, поскольку предполагает создание эмбриона, который заведомо будет уничтожен.

Конвенция о правах человека и биомедицине (Страсбург, 1996 г.) — полноценный документ с позиций повышения уровня защиты «индивида, общества и вида» от возможного негативного влияния новых биотехнологий, в России пока не ратифицированный, запрещает создание эмбрионов человека в исследовательских целях. Относительно возможности проведения исследований на эмбрионах, созданных в процессе лечения бесплодия, Конвенция требует, чтобы в тех странах, где такие исследования разрешены национальным законодательством, эмбриону была обеспечена надлежащая защита от вмешательства, «унижающего достоинство».

Открытие *Campbell K. H. S.* и *Wilmot I.*, связанное в общественном сознании с демонстрацией овцы Долли (удалась 279 попытка), заключалось в выявлении новых возможностей клеточной дифференцировки ядра соматической клетки путём физико-химического воздействия на питательную среду и клеточную мембрану на разных фазах клеточного цикла. Инициированная СМИ, политиками, религиозными деятелями, кинематографом реакция общества на это открытие, стала демонстрацией самозащиты от страха вмешательства в собственную сущность, вылилась в разработку и принятие законодательных ограничений на клонирование, к которым присоединились, дабы быть не хуже, сначала большинство стран членов Совета Европы, потом другие страны, включая Россию. Фактически впервые в науке был наложен запрет на то, что ещё не состоялось, причём на международном уровне (сегодня более 50 государств). Первый в этом ряду закон был принят в январе 2001 года в Великобритании, где состоялось открытие. Британский закон в своём полном названии утверждает **запрет на перенос в матку женщины человеческого эмбриона**, полученного иначе, чем слиянием половых клеток (фертилизации). Лицо, которое поместило в женщину такой эмбрион (или клеточную конструкцию, состоящую из энуклеированного ооцита и ядра любой соматической клетки до начала процесса деления — собственно эмбриогенеза), является виновным в преступлении и подлежит наказанию сроком заключения до 10 лет или денежным штрафом, или сочетанием тюремного заключения и денежного штрафа. Оговаривается, что слушания по данному преступлению могут быть назначены только по представлению и при участии Генерального прокурора. Закон распространяется на всю территорию Великобритании. В качестве **короткого названия** закон предлагается цитировать как **Человеческий репродуктивный закон 2001 г. о клонировании**. Этот Закон, как и аналогичные, за 10 лет, по прямому назначению пока ни разу применён не был в связи с отсутствием прецедента события преступления.

Несмотря на широкое применение в обсуждениях термина «клонирование человека», сама статья английского закона, составляющая его суть, это определение не использует. **Людьми** (человеком), согласно принятым биомедицинским воззрениям и принципам, утверждённым в основополагающих документах ООН, в частности Всеобщей декларации человека (1948 г.) являются **родившиеся человеческие существа**. Человек обретает права личности, становится носителем правосубъектности с момента рождения.

В Российской Федерации (РФ) законодательно закреплён подход к понятию «человек». В соответствии со ст. 17 Гражданского кодекса РФ правоспособность человека (то есть способность иметь права) возникает в момент его рождения. В РФ каждая женщина имеет право самостоятельно решать вопрос о материнстве, не запрещены аборт по желанию женщины (ст. 36 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан).

Приказ Минздрава РФ от 26.02.2003 № 67 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия» допускает при многоплодной беременности уменьшение числа развивающихся эмбрионов (плодов) — редукцию эмбрионов — после проведения успешного экстракорпорального оплодотворения (по медицинским показаниям и с согласия беременной).

В результате правосубъектность так называемых nasciturусов в РФ не признаётся (за исключением статей 1088, 1089, 1116 Гражданского кодекса, предоставляющих права зачатым детям при условии рождения их живыми). Убийством ребёнка признаётся лишение жизни плода во время или после родов (ст. 106 Уголовного кодекса Российской Федерации).

В российском законе от 20 мая 2002 г. № 54 ФЗ «О временном запрете на клонирование человека» это понятие вынесено в название. Словосочетание «клонирование человека» далее переходит непосредственно в текст Закона. Из статьи 2 Закона, посвящённой основным понятиям, получается, что **клонирование человека** — это его создание <?>... «путём переноса в лишенную ядра женскую половую клетку ядра соматической клетки человека». Таким образом, предметом запрета становятся сами манипуляции с клеточным материалом, который фактически получает человеческий статус. При этом по устоявшейся практике, хорошо прописанной и обоснованной в отраслевых этических рекомендациях, манипуляции до 14 дня эмбрионального развития не запрещены. В тексте российского закона вообще ничего не говорится собственно о составе преступления — переносе эмбриона в матку женщины. Учитывая завершение в мае 2007 г. времени действия 5-летнего моратория, предусмотренного статьей 1 Закона, мнение законодателей и специалистов о необходимости определиться в терминах, т. е. создать **гlossарий**, ведущейся работы по составлению терминологического **словаря** для практики клеточных технологий (журнал «Клеточная трансплантология и тканевая инженерия» № 4, 2006 г.) признавалась целесообразность внесения соответствующих поправок в федеральное законодательство, что реализовано не было. Тем не менее,

формулировки, принятые в Законе в существующем виде, дают формальные логические основания для ревизии и разночтения принятых и давно действующих норм, возникающих при законодательном регулировании права женщины на прерывание беременности, в акушерской практике, практике применения ВРТ, репродуктивных прав, а также других несоответствий, связанных с неразрешимостью на сегодняшний день вопроса о статусе эмбриона.

Умозрительна и оторвана от жизни ст. 3 российского закона (моратория) о ввозе и вывозе клонированных эмбрионов человека. Не определена ответственность и её характер. В частности, не ясно — *зачем их вообще нужно транспортировать, как доказывать, что они клонированы, как хранить доказательства, если для манипуляций с половыми клетками и ранними эмбрионами требуется оптическое увеличение в 200–400 раз и особые условия хранения?* Имеющиеся в разных лабораториях мира линии стволовых клеток, включая содержащие «дефектные» гены, сегодня вполне доступны как для коммерческого, так и некоммерческого оборота.

Следует отметить, что в Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан (ст. 35), действующих с 1993 года, прямо указывается, что незаконное проведение искусственного оплодотворения и имплантации эмбриона влечёт за собой уголовную ответственность, установленную законодательством РФ. Однако данная норма также носит декларативный характер: какой-либо специальной ответственности Уголовный кодекс РФ по этому вопросу не содержит.

На сегодняшний день воспроизводство человека, генетически идентичного другому, отсроченное во времени, путём переноса ядерного материала соматической (взрослой) клетки в энуклеированную яйцеклетку, затем в матку, пока не состоялось. Однако, по аналогии с высшими млекопитающими, можно предположить рождение такого человека в любое время, как и предполагать отсутствие такого рождения в течение ближайших десятилетий, в том числе в связи с потерей актуальности.

В случае развивающейся беременности и рождения жизнеспособного ребёнка у информированной пары с обоюдным бесплодием, с молекулярно-генетическим подтверждением отсутствия мошенничества или подлога, этому вряд ли что-то реально удастся противопоставить в силу других, давно действующих законодательных норм, широко используемых в повседневной практике. Угроза уголовной ответственности преступлений, как известно, не останавливает.

Останутся ли эти законы в международной правовой практике орфанными актами, т. е. «законами-сиротами» — покажет время. Тем не менее, сам факт попытки законодательного регулирования несостоявшихся явлений скорее повышает статус возможного мошенничества по отношению к бесплодным парам, нежели выполняет регулируемую функцию.

В целом представляется, что международный законодательный запрет на клонирование человека чрезмерен по масштабности (в нашем случае хватило бы поправки в Уголовный кодекс), и имеет более политико-религиозный, нежели медико-правовой и естественно-научный характер.

# Биомедицинская этика проведения психологических исследований

А. О. Попов

г. Москва

В социальных и медико-биологических науках повсеместно распространён интерес к защите прав и благополучия людей, принимающих участие в научных исследованиях. Во многих странах мира большинство научных и профессиональных организаций разработали этические кодексы, регулирующие нормы, определяющие защиту людей, являющихся объектами экспериментов. Эти регулирующие нормы предусматривают создание в организациях Этических комитетов, состоящих из исследователей, учёных, представителей общественности, для этической экспертизы проектов до начала их финансирования.

Большинство исследователей, в том числе социологов и психологов, соглашаются с необходимостью таких мер защиты исследуемых. Некоторые считают, что потенциальная опасность невелика, тогда как регулирующие нормы представляют угрозу для научной свободы и творчества. В основе подобной полемики лежит старый конфликт между правами личности и нуждами общества. Однако в психологии этические и научные соображения скорее конвергируют, чем конфликтуют, поскольку информация, получаемая от участников экспериментов, рассматриваемых в качестве партнёров, будет обладать большей валидностью и ценностью.

## Концепция информированного согласия

Информированное и добровольное согласие является центральным принципом проведения этического научного исследования. Под ним подразумевается понимающее согласие конкретного лица (или его законного представителя), способного осуществлять свободный выбор без излишнего побуждения, насилия, обмана, хитрости, принуждения или иной формы ограничения или давления. Предполагается, что для достижения этих целей исследователи должны чётко информировать будущего участника о:

- том, какие процедуры они намерены использовать и в каких целях;
- любых, связанных с этим, неудобствах или рисках;
- любых ожидаемых выгодах;

- своей готовности отвечать на любые вопросы;
- праве испытуемого прекратить участие в исследовании в любой момент без каких-либо условий.

Практическое применение этого принципа поднимает трудные вопросы, особенно в тех исследованиях, в которых испытуемые удерживаются в неведении или намеренно дезинформируются в отношении истинных целей, процедур или измерений.

**Проведение психологических исследований с детьми и психиатрическими больными.** Для проведения психологических исследований с детьми и психиатрическими больными, ограниченными в своей способности понимать и принимать решения, требуется получить согласие со стороны родителя или законного опекуна.

**Проведение психологических исследований с людьми, ограниченными в свободе выбора.** Как правило, исследователи находятся в более влиятельной или престижной позиции, чем их испытуемые, которые в силу этого не обладают подлинной свободой в выражении своего отказа или несогласия. В прошлом, исследователи в медико-биологических, бихевиористических и социальных науках опирались на популяции, обладающие меньшей свободой выбора, именно по причине их доступности и покорности. Многие критики категорично высказались против традиционной практики привлечения неимущих и беспомощных в качестве испытуемых в медицинских исследованиях. Расширение выборки, с включением в неё наряду с пациентами клиник сторонних, независимых лиц, служило бы не только большей справедливости, но и научной цели приобретения более репрезентативных данных.

**Неинформированные участники.** Немного этических вопросов подняло бы исследование, предполагающее открытое наблюдение, например, за играющими в школьном дворе детьми, даже если на это не было получено никакого согласия. Сходным образом, исследования, опирающиеся на архивные данные, такие как школьные или медицинские записи, выглядят вполне оправданными в моральном отношении, даже если учащиеся или

пациенты не давали согласия на использование этих данных в исследовательских целях. Другие исследования могут поднимать моральные проблемы, например:

- имитация приступа эпилепсии в вагоне метро с целью увидеть на него реакцию людей;
- психолог имитирует симптомы психоза и позволяет себя госпитализировать в психиатрическую клинику;
- социолог добровольно вызывается не впускать посторонних для изучения гомосексуальной активности в общественном мужском туалете;
- в совещательной комнате присяжных устанавливаются «жучки» для прослушивания с разрешения судьи, но без ведома членов жюри присяжных.

Все эти реально проводившиеся исследования ставят серьёзные вопросы.

**Дезинформированные участники.** Другие исследователи прибегают к преднамеренному обману. Для того чтобы сделать важные психологические феномены более доступными изучению, психологи пытаются создавать правдоподобные ситуации (в действительности, вымышленные), позволяющие контролировать изучаемые переменные. Например, при изучении экспериментального стресса участников исследования могут убедить в их интеллектуальной неспособности или даже в том, что их жизнь подвергается опасности. В таких областях как когнитивный диссонанс или конформизм не менее 75 % исследований проводятся с использованием преднамеренного обмана.

Основным аргументом в пользу обмана является то, что он позволяет изучать важные феномены в контролируемых лабораторных условиях. Такие исследования рассматриваются как недорогие, удобные и валидные. Другим оправданием служит то обстоятельство, что такие исследования, если и причиняют, то лишь незначительный ущерб, и что любые негативные эффекты могут быть рассеяны в ходе заключительной беседы с участниками после завершения эксперимента.

Критики отвечают на это следующими аргументами:

- они доказывают, что обман неэтичен уже по своей природе, независимо от потенциальных выигрышей или минимальности наносимого ущерба;
- они апеллируют ко всему спектру суждений, которые оспаривают веру в то, что лабораторный контроль способствует получению

лучших данных, подвергают сомнению заявления о незначительности причиняемого ущерба и представляют свидетельства, что заключительная беседа с участниками может не смягчать воздействие обмана.

### **Неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность**

Как и в отношении других свобод, право на неприкосновенность частной жизни не является абсолютным, вступая в конфликт с правом общества на знание истины. Рассмотрение права на неприкосновенность частной жизни в контексте психологических исследований касается следующих проблем:

- степень закрытости информации;
- методы сбора информации (например, предполагают ли они использование ненавязчивых процедур измерения с ничего не подозревающими участниками);
- неразглашение собранной информации, носящей закрытый характер.

**Закрытость информации.** Религиозные предпочтения, сексуальные привычки, психиатрические болезни, материальный доход и другие темы носят гораздо более закрытый характер чем, скажем, предпочтения в пище или водительские привычки. Раскрытие такого рода информации может не только вызвать смущение, но и нанести реальный ущерб.

**Проблемы неприкосновенности частной жизни при сборе информации.** Исследователи, использующие наблюдение за людьми без их ведома, не только нарушают принцип информированного согласия, но и нарушают право на неприкосновенность частной жизни. Чем более публичными являются поведение и окружающая обстановка, тем меньше проблем возникает с нарушением неприкосновенности частной жизни. Однако эта проблема обостряется, когда осуществляется вторжение в важные и неприкосновенные стороны личной жизни индивидуума или когда затрагиваются фундаментальные ценности.

**Анонимность и конфиденциальность.** Участники защищены в наибольшей степени, когда личная информация собирается анонимным образом или идентификации личности (например, опросники заполняются в большой аудитории и возвращаются без подписи). Анонимный или конфиденциальный материал, как правило, оказывается более полным и точным. Таким образом, от анонимности и конфиденциальности выигрывает не только биомедицинская этика, но и наука.

### Ущерб и польза

Вероятно, наиболее широко признанный принцип биомедицинской этики состоит в том, что психологические исследования не должны наносить ущерб участникам, напротив, последние, по возможности, должны извлекать из них пользу. Психологические исследования относятся к категории «исследований с низкой степенью риска»; существует мало документальных свидетельств того, что их участники когда-либо подвергались ущербу.

Исследователь должен сделать всё возможное для минимизации риска там, где возникает его вероятность. Потенциально опасное оборудование должно быть подвергнуто тщательной проверке; должны использоваться только те лекарства, которые гарантируют безопасность для здоровья. В потенциально опасные эксперименты в качестве испытуемых нельзя привлекать уязвимых людей. В ситуации, где возникает очевидный дистресс, исследователь должен быть готов оказать любую необходимую медицинскую помощь испытуемым. Признаки потенциально-го ущерба должны контролироваться в продолжение всей серии экспериментов и обоснованного периода после их окончания, при наличии вероятности отсроченных эффектов. Прежде чем привлекать к исследованию большое количество испытуемых, возможные риски в эксперименте должны быть изучены в соответствующих пилотных исследованиях.

К числу возможных выгод для участников относятся:

- денежные выплаты, которые не должны быть настолько велики, чтобы принуждать людей к участию и заставлять забывать о своих правах и благополучии;
- удовольствие, получаемое от участия в решении задачи;
- клиническая польза (даже интервью, предназначенное для целей исследования, может помочь людям лучше понять свои проблемы);
- удовлетворение от личного содействия научному прогрессу.

**Анализ соотношения между риском и выгодами.** Основной постулат большинства этических кодексов гласит: чтобы исследование было этически оправданным, его потенциальные выгоды должны перевешивать связанный с ним риск. Когда риск оказывается слишком высок, научное исследование просто не должно проводиться. В отношении исследований с высокой степенью риска, которые всё же проводятся, должны быть приняты специальные меры предосторожности для защиты прав и благо-

получия их участников. Важно, чтобы такого рода решения разделялись коллегами.

В некоторых случаях на долю участника выпадают как риски, так и выгоды. Например, в ходе проверки нового вида терапии, риск, связанный с отклонением от принятой практики, может оказаться для пациента большим, чем компенсация потенциальными выгодами. Отношение риск/выгоды становится современной модификацией известного принципа «цель оправдывает средства». Оно также отражает трения между правами личности и общим благом.

Анализ соотношения между риском и выгодами представляет собой трудную задачу, поскольку их не так-то легко измерить. Иногда ни то, ни другое невозможно оценить до окончания исследования, но всё же можно попытаться предсказать их до его начала. В конечном счёте, в принятии решения о риске и выгодах должны участвовать, по меньшей мере, сами исследователи, их коллеги и участники исследований. Анализ соотношения между риском и выгодами — необходимый шаг в принятии решения об этическом статусе исследования. Его может оказаться недостаточно для оправдания проведения исследования, но он может предоставить достаточно оснований для отказа от него. Однако анализ соотношения между риском и выгодами должен быть подчинён, в первую очередь, заботе о соблюдении прав индивидуума и личности.

### Риск регулирования

Забота о правах и благополучии участников исследования, Этические комитеты и этические кодексы будут несомненно удерживать за собой постоянное место на научной сцене, и, в целом, выполнять положительную роль. В то же время, регулирование имеет свои опасные стороны. Это дорогостоящий, трудоёмкий процесс, требующий усилий, которые можно было бы с успехом использовать в самом научном исследовании.

Помимо проблемы административных проволочек, возникает серьёзный вопрос о том, в какой мере регулирование может подавлять научное творчество.

Кодексы и регулирующие процедуры вероятно необходимы. Законы, подзаконные акты и Этические комитеты не позволяют ослабевать чувствительности исследователей к неизбежно возникающим в исследовании людей моральным дилеммам. Они могут указывать на те аспекты, в которых оказались ущемлены интересы участников, и подсказывать альтернативные пути достижения целей исследования. Поиски принципов, а также усилия по проверке их

применимости в конкретных случаях, оказываются необходимыми для поддержания бдительности в отношении гуманитарных, равно как и научных, проблем в психологии.

#### Литература

1. Биомедицинская этика//Под ред. В. И. Покровского. М., 1997.
2. Биоэтика: проблемы, трудности, перспективы: Материалы «Круглого стола»//Вопросы философии. 1992. № 6.
3. Введение в биоэтику//Под ред. Б. Г. Юдина и П. Д. Тищенко. М.: Прогресс-Традиция, 1998.
4. *Вольская Е. А.* Материалы Международного семинара «Значение и принципы работы Этических комитетов». — Санкт-Петербург, 22 октября 1998 г. //ФАРМАТЕКА, 1999, № 1.
5. *Гучев И. А., Стеценко С. Г., Иванница Г. В., Белоусов Д. Ю., Незнанов Н. Г., Никитин Е. Н., Мирошенков П. В.* Биомедицинские исследования на военнослужащих//Качественная клиническая практика. 2003. — № 1. — С. 30–37.
6. Клинический проектный менеджмент. Учебное пособие. Под редакцией А. И. Вялкова, Ю. Б. Белоусова, Д. Ю. Белоусова. «Издательский дом-Геотар». М-2003 г.
7. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (конвенция о правах человека и биомедицине)//Российский бюллетень по правам человека. Вып. 10. — М.; 1998.
8. *Кубарь О. И.* Информированное согласие пациентов в клинических испытаниях и медицинской практике//Клиническая медицина. — 1999. — 10:58–60.
9. *Малышева Е. А.* Основные принципы этической оценки исследований на людях//Качественная клиническая практика. 2001, № 1. стр. 21–30
10. *Малышева Е. А., Мохов О. И.* Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств//Качественная клиническая практика. 2002, № 1. стр. 6–13
11. *Малышева Е. А., Незнанов Н. Г., Никитин Е. Н., Мирошенков П. В.* Биомедицинские исследования в педиатрии//Качественная клиническая практика. 2002, № 2. стр. 40–48
12. *Мальцев В. И., Белоусов Д. Ю., Ефимцева Т.* Обзор биомедицинских исследований и исследований поведения человека. «Еженедельник АПТЕКА», № 36 (307) от 17.09.2001 г., Киев
13. *Мальцев В. И., Белоусов Д. Ю., Ефимцева Т.* Основные принципы этической оценки исследований на людях. «Еженедельник АПТЕКА», № (304) от 27.08.2001 г., Киев
14. *Мальцев В. И., Белоусов Д. Ю., Ефимцева Т.* Этическая оценка методик проведения исследований. «Еженедельник АПТЕКА», № 34 (305) от 03.09.2001 г., Киев
15. Международные этические правила для биомедицинских исследований с включением человека. Совет Международных организаций по медицинской науке (СИОМС), Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). — Женева. — 1993.
16. Международный кодекс медицинской этики. Врач. — 1994;4:47.
17. О порядке испытания новых медицинских средств и методов, могущих представить опасность для здоровья и жизни больных — Постановление бюро ученого медицинского совета от 23 апреля 1936 года//Сборник Постановлений. — Наркомздрав РСФСР. — Ученый Медицинский Совет. — М. изд. УМС — № 1–4 — стр. 37–38.
18. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. N 5487–1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.).
19. *Островская И. В.* Медицинская этика: Сборник документов. — М.: АНМИ. — 2001:241.
20. Отраслевой стандарт ОСТ 42–511–99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.)
21. Официальная информация Российской Медицинской Ассоциации. «Положение о Национальном Этическом комитете Российской Медицинской Ассоциации» от 24.05.1996 г.
22. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств//Под ред. Ю. Б. Белоусова. М., 2000 г.
23. Рекомендации Комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований.//Женева. — 2000 г.
24. Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики.//Европейский форум по качественной клинической практике. — Брюссель. — 1995, 1997.
25. *Стефанов А. В., Мальцев В. И.* Биоэтические проблемы клинических испытаний лекарственных средств. «Еженедельник АПТЕКА», № 38 (309) от 01.10.2001, Киев
26. *Стеценко С. Г.* Право и медицина: проблемы соотношения: Монография. — М.: Международный университет. — 2002.
27. *Сторожаков Г. И., Зубков В. В., Белоусов Д. Ю., Малышева Е. А.* Создание и деятельность Этических комитетов//Вестник РГМУ. 2001, № 3 (18), с. 18–22.
28. *Сторожаков Г. И., Малышева Е. А.* Оценка методик проведения исследований//Качественная клиническая практика. 2001, № 1. стр. 21–30
29. Федеральный закон «Об охране здоровья граждан» (в редакции от 27.02.2003 г.)
30. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. — Хельсинки. — 1964 с дополнениями.

# Оценка качества жизни, связанного со здоровьем

Е. В. Афанасьева

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Одним из наиболее важных направлений современной медицины являются исследования в области качества жизни (КЖ) пациентов. В современной медицине используется термин «качество жизни, связанное со здоровьем» (HRQOL).

ВОЗ была проделана большая исследовательская работа по выработке основополагающих критериев HRQOL человека в конце XX века. Основываясь на этих рекомендациях, HRQOL следует рассматривать как «восприятие индивидуумом его положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых индивидуум живёт, и в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума». Другими словами, HRQOL — это степень комфортности человека, как внутри себя, так и в рамках своего общества. Изучение HRQOL позволяет определить факторы, которые способствуют улучшению жизни и обретению её смысла [2, 7].

В связи с этим, HRQOL является неотъемлемым элементом современной медицины. Универсального определения HRQOL не существует. По мере развития человеческого общества отношение к этому понятию будет меняться. Каждое следующее поколение, выдвинув свои требования к жизни, само определит критерии её «нормальности» и «качественности».

Итогом активной работы международных исследовательских групп на протяжении последних десятилетий стал консенсус, касающийся стандартизованного сбора мнений пациентов о своём здоровье как мониторинга результатов здравоохранения. Конечной целью любой здравоохранительной инициативы сегодня следует считать достижение более качественной жизни пациентов наряду с сохранением ими работоспособности и хорошего самочувствия [7].

Сбор стандартных ответов на стандартные вопросы оказался самым эффективным методом оценки статуса здоровья. Тщательно выстроенные связи вопросов и ответов, составленные для подсчёта по методу суммирования рейтингов, легли в основу современных опросников по HRQOL [4].

Разработаны общие опросники, направленные

на оценку здоровья населения в целом, независимо от патологии, и специальные, для конкретных заболеваний. Преимущество общих опросников в том, что их валидность установлена для различных нозологий, что позволяет проводить сравнительную оценку влияния разнообразных медицинских программ на HRQOL как отдельных субъектов, так и всей популяции [3, 4, 7].

Единых критериев и стандартных норм HRQOL не существует. Каждый опросник имеет свои критерии и шкалу оценки. Для различных групп, регионов, стран можно определить условную норму HRQOL и в дальнейшем проводить сравнение с этим показателем [1–3].

К опросникам предъявляются строгие требования. Они должны быть [1]:

1. универсальными — охватывать все параметры здоровья;
2. надёжными — фиксировать индивидуальные уровни здоровья у разных респондентов;
3. чувствительными к клинически значимым изменениям состояния здоровья каждого респондента;
4. воспроизводимыми (тест-ретест);
5. простыми в использовании и краткими;
6. стандартизованными — предлагать единый вариант стандартных вопросов и ответов для всех групп респондентов;
7. оценочными — давать количественную оценку параметров здоровья.

Процесс культурной адаптации опросников чрезвычайно сложен и предполагает тесное сотрудничество переводчиков, медицинских работников, психологов с одной стороны, и авторов оригиналов — с другой.

Тем не менее, сегодня в распоряжении российских учёных уже имеются разнообразные и надёжные инструменты оценки HRQOL, прошедшие полный цикл культурной адаптации: «MOS SF-36», («The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey»), «SIP» («Sickness Impact Profile»), «NHP» («Nottingham Health Profile»), «McMaster Health Index Question

Naire», «Psychological General Well Being Index», «General Health Rating Index», «Quality of Well Being Scale» и другие [7].

При использовании подобных опросников важно помнить некоторые моменты:

1. HRQOL — это не критерий тяжести заболевания, а показатель того, как пациент переносит своё заболевание;

2. при оценке HRQOL не должны учитываться мнения медицинских работников и членов семьи индивидуума; HRQOL — объективный показатель субъективности;

3. выводы не должны строиться на единственном сводном показателе HRQOL — он является многокомпонентной структурой. Задача исследователя заключается в оценке всех критериев, составляющих HRQOL, а не основана на самом этом понятии.

Общие опросники целесообразно применять для оценки тактики здравоохранения в целом [7]. Наиболее популярным из зарубежных русифицированных опросников для оценки HRQOL пациентов является «MOS SF-36». Популярность данного инструмента вполне объяснима:

- во-первых, опросник «MOS SF-36», являясь общим, позволяет оценивать HRQOL респондентов с различными нозологиями и сравнивать этот показатель с таковым у здоровой популяции;
- во-вторых, «MOS SF-36» позволяет охватывать лица от 14 лет и старше, в отличие от большинства других взрослых опросников, для которых минимальным возрастным порогом является 17 лет;
- в-третьих, «MOS SF-36», обладая достаточно высокой чувствительностью, является кратким. Он содержит всего 36 вопросов, что делает его применение весьма удобным [3, 6, 7].

Критериями HRQOL по «MOS SF-36» являются [3, 5, 6]:

1. Физическая активность (PF). Субъективная оценка респондентом объёма своей повседневной физической нагрузки, не ограниченной состоянием здоровья в настоящее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем большую физическую нагрузку, по мнению респондента, он может выполнить.
2. Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RF). Субъективная оценка респондентом степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной проблемами со здоровьем, за последнее время. Обратная связь: чем выше показатель, тем

меньше, по мнению респондента, проблемы со здоровьем ограничивают его повседневную деятельность.

3. Боль (BP). Характеризует роль субъективных болевых ощущений респондента в ограничении его повседневной деятельности за последнее время. Обратная связь: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, болевые ощущения вмешиваются в его повседневную деятельность.
4. Общее здоровье (GH). Субъективная оценка респондентом общего состояния своего здоровья в настоящее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем лучше воспринимает респондент своё здоровье в целом.
5. Жизнеспособность (VT). Субъективная оценка респондентом своего жизненного тонуса (бодрость, энергия и пр.) за последнее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем выше респондент оценивает свой жизненный тонус, т.е. больше времени за последнее время он ощущал себя бодрым и полным сил.
6. Социальная активность (SF). Субъективная оценка респондентом уровня своих взаимоотношений с друзьями, родственниками, коллегами по работе и с другими коллективами за последнее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем выше респондент оценивает уровень своих социальных связей.
7. Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE). Субъективная оценка респондентом степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной эмоциональными проблемами, за последнее время. Обратная связь: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, его эмоциональное состояние вмешивается в повседневную деятельность.
8. Психическое здоровье (MH). Субъективная оценка респондентом своего настроения (счастье, спокойствие, умиротворённость и пр.) за последнее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем лучше настроение было у респондента, т.е. он больше времени за последнее время чувствовал себя спокойным и умиротворённым.

Специальные опросники (в отличие от общих, вышеперечисленных) сфокусированы на конкретной нозологии и на её лечении. Они позволяют уловить изменения в HRQOL пациентов, которые произош-

ли за относительно короткий промежуток времени и применяются для оценки эффективности конкретного метода ведения данного заболевания [7]. Специальные опросники являются наиболее чувствительными для конкретного заболевания, так как содержат специфические для них компоненты. При помощи специальных опросников оценивается одна какая-либо категория HRQOL (физическое или психическое состояние), или оценка HRQOL при конкретном заболевании, или оценка определённых видов лечения [7]. В настоящее время разработаны стандартные опросники для большинства заболеваний. Каждый из опросников отличается объёмом исследований, временем, необходимым для заполне-

ния анкет, способами заполнения и количественной оценкой показателей [4, 7].

Для того чтобы иметь на руках объективные данные по всем сферам жизнедеятельности и, в то же время, адекватно оценить изменения HRQOL в зависимости от эффективности конкретного метода лечения для групп больных, рекомендуется одновременное использование двух опросников — общего и специального.

Таким образом, исследование качества жизни, связанного со здоровьем, является новой современной методологией здравоохранения, позволяющей оценить результаты лечения больных, дополняя традиционные методики.

#### Литература

1. *Jenkinson C.* Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age/*C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright*//*BMJ*. — 1993. — Vol. 306. — P. 1437–1440.
2. *Mihaila V.* General Population Norms for Romania using the Short Form 36 Health Survey (SF-36)/*V. Mihaila, D. Enachescu, C Davila*//*QL News Letter*. — 2001. — N 26. — P. 17–18.
3. *Scoring Manual for the SF-36.* The Health Institute. — Boston, 1992.
4. *Stewart A. L.* Measuring functioning and well-being: the medical outcomes study approach. Duke University Press/*A. L. Stewart, J. E. Ware*. — Durham, 1992. — P. 291–303.
5. *Ware J. E.* Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view/*J. E. Ware*//*BMJ*. — 1993. -Vol.306. — P. 1429–1430.
6. *Ware J. E.* SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide/*J. E. Ware*. — Boston: Nimrod Press, 1993.
7. *Новик А. А.* Оценка качества жизни больного в медицине/*А. А. Новик, С. А. Матвеев, Т. И. Ионова*//*Клиническая медицина*. — 2000. — № 2. — С. 10–13.

# Комбинированные конечные точки в клинических исследованиях: обзор публикаций

От редакции

## Введение

Современная медицина, основанная на доказанном, использует, прежде всего, факты, полученные в специально спланированных клинических испытаниях. Количество исследований, изучающих различные практически важные проблемы современной клинической медицины, огромно. Новые сведения, способные изменить сложившиеся представления об оптимальных подходах к лечению больных, появляются постоянно, в то время как клинические рекомендации, призванные обобщить и проанализировать современное состояние проблемы и дать практикующему врачу простые инструкции, обновляются достаточно редко. Кроме того, во многих случаях накопленные факты противоречивы и мнения различных групп экспертов не совпадают. Наконец, в случаях, когда нет свидетельств о преимуществе того или иного подхода к лечению, врачам предлагается обсудить с больным имеющуюся доказательную базу и активно привлекать его к принятию решения. Всё это побуждает клинициста к самостоятельному анализу накопленных данных, который невозможен без знания принципов, позволяющих оценить значимость результата, полученного в том или ином клиническом испытании. Особую трудность представляет извлечение практического смысла из результатов исследований, предназначенных для оценки не одного клинически важного события, а совокупности нескольких таких событий. Представленная ниже статья Питера Клейста "Комбинированные конечные точки в клинических исследованиях. Современные перспективы" (*Int J Pharm* 2007; 21 (3); 187-198) может оказать существенную помощь в понимании результатов подобных исследований и в силу особой актуальности поднятых в ней проблем приводится без сокращений.

Автор комментария и перевода Яведов И.С., ФГУ НИИ физико-химической медицины AV<F России, г. Москва.

Один из наиболее важных шагов в клиническом исследовании — это выбор показательной конечной точки, которая характеризует заболевание и адекватно оценивает эффект терапевтического вмешательства. В идеале конечная точка должна быть клинически важной, легко измеряемой у всех изучаемых больных, основанной на объективной оценке (т.е. свободной от предвзятости) и чувствительной к предполагаемому эффекту лечения [1]. Конечная точка может оценивать «твёрдый» клинический исход (например, смерть или существенную заболеваемость, такую как инфаркт миокарда или инсульт), симптом (например, боль), тяжесть проявлений заболевания (например, состояние по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца [NYHA]) или суррогаты, для которых ранее была подтверждена взаимосвязь с клиническими исходами, такие как АД и уровень холестерина липопротеидов низкой плотности в крови (оба суррогаты встречаемости тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений). В отличие от «твёрдых» клинических конечных точек, исходы, которые менее тяжелы или имеют меньшее клиническое значение, такие как лабораторные показатели, могут быть названы «мягкими» конечными точками.

Композитные (или комбинированные) конечные точки состоят из множества конечных точек, которые объединяются в новый единый исход, измеряемые по заранее оговоренному алгоритму [2]. Они могут включать различные клинические исходы, суррогатные исходы или их сочетание. Изучение комбинированных конечных точек в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях сегодня стало общепринятой практикой.

Использование комбинированной конечной точки в клиническом исследовании предлагает некоторые потенциальные преимущества, такие как меньший размер выборки, более короткое время до завершения исследования, суммарная оценка эффекта лечения если важен более чем один исход и считается «пригодной стратегией» для регистрации лекарственных средств [2]. Однако использование комбинированных конечных точек может быть

также связано с рисками и опасностями, особенно если надлежащим образом не соблюдаются базовые клинические и статистические требования.

### 1. Различные типы комбинированных конечных точек

Идея объединять данные или использовать комбинированную конечную точку, не нова. Хотя слияние иногда менее очевидно, мы часто объединяем данные; оценочные шкалы в психиатрии (например, Гамильтонская шкала оценки депрессии [3]) индексы тяжести заболевания (например, ACR20/ACR70 Американской коллегии ревматологов [4]) содержат многочисленные клинические измерения, которые объединяются в новую комбинированную точку. Общая смертность может состоять из сочетания смерти от различных причин. Даже оценка изменений продолжительности физической нагрузки, как это делают при изучении сердечной недостаточности, в конечном счёте, является сочетанием выживаемости, способности выполнять нагрузочную пробу и изменение в продолжительности нагрузки [5]. В этой ситуации отдалённая оценка переносимости физической нагрузки, которая не может быть выполнена из-за смерти больного или его неспособности выполнить пробу из-за тяжести проявлений заболевания, может быть обозначена как нулевое значение. Это позволяет проанализировать данные по физической нагрузке, основываясь на реальном, а не «псевдо» принципе «по намерению лечить» или анализу с учётом соблюдения требований протокола, и избежать искажений оценки результата физической нагрузки из-за влияния заболеваемости и смертности. Однако точка зрения называть этот подход к объединению информации «комбинированной конечной точкой» чрезмерна. Это, несомненно, клинически пригодный способ учёта отсутствующих данных в исследовании, но его следует отличать от проспективного подхода с применением комбинированной конечной точки с целью определить совокупный эффект лечения в клиническом испытании.

Объединение признаков и симптомов заболевания — например, оценочные шкалы (Гамильтонская шкала оценки депрессии [3] и Шкала оценки инвалидизации при тяжёлой травме головы [6]) или клинические индексы (такие как Критерии ответа ACR в ревматологии [4] и Индекс тяжести распространённости псориаза [7]) — первый тип комбинированных конечных точек, которые широко применялись в клиническом исследовании и широко распространены многие годы. Они описывают про-

должающийся процесс заболевания и используются в клинических исследованиях для оценки терапевтического эффекта лечения, например, улучшение или меньшее утяжеление заболевания. Статистически мы смотрим на различия, обычно сравнивая изменения при окончании лечения против исходного состояния между тестовой и контрольной группами.

Второй тип комбинированных конечных точек, важность которого возросла и который в последние несколько лет был часто официально принят исследователями и фармацевтической индустрией, — «время до первого события». При этом «событием» является один из нескольких заранее определённых представляющих интерес исходов и оценка частоты многочисленных событий производится после определённого периода лечения [8]. Недавнее одобрение нескольких серьёзных лекарственных средств было фактически основано на исследовании комбинированной конечной точки данного типа, в основном представляющей собой сочетание смертельных и не смертельных событий. В табл. 1 представлены некоторые опубликованные примеры различных комбинированных конечных точек с различными событиями, рассматриваемыми в качестве исходов [9–18]. Типичный пример — сочетание тяжёлой стенокардии, требующей острого вмешательства, инфаркта миокарда и смерти у исследованных больных с ишемической болезнью сердца. Концепция, которая стоит за этим вторым типом комбинированной конечной точки — это профилактика событий, которые указывают на определённую степень тяжести заболевания или его постепенное прогрессирование. Соответственно, статистический поход заключается в проведении анализа выживаемости, а не «поиск различий», как при первом типе комбинированной конечной точки.

Этот обзор ориентирован на второй тип комбинированных конечных точек и в нём обсуждаются различные спорные вопросы, возникающие, когда эти конечные точки, учитывающие «время до события» применяются как переменные, характеризующие исход в длительных клинических исследованиях, предназначенных для определения эффективности терапевтического вмешательства. Обычно эти комбинированные конечные точки становятся первичным показателем в клиническом испытании.

### 2. Основания для использования комбинированной конечной точки

Первое основание для использования комбинированной конечной точки вместо одного исхода —

Таблица 1

Примеры увеличения частоты учитываемых событий в клиническом исследовании за счёт использования комбинированной конечной точки

Терапевтическое показание	Исследуемый препарат	Компоненты комбинированной конечной точки	Ссылка в списке литературы
Артериальная гипертензия	Лозартан	Смерть, инфаркт миокарда, инсульт	9
Сердечная недостаточность	Валсартан	Смерть, остановка сердца с реанимацией, госпитализация с сердечной недостаточностью, внутривенная инотропная или вазодилатирующая терапия (>4 часов)	10
Острый коронарный синдром	Аторвастатин	Смерть, не смертельный инфаркт миокарда, остановка сердца с реанимацией, возобновление ишемии миокарда с симптомами	11
Сахарный диабет, первичная профилактика	Росиглитазон	Смерть, возникновение диабета	12
Сахарный диабет, вторичная профилактика	Пиоглитазон	Смерть, не смертельный инфаркт миокарда, немая ишемия миокарда, инсульт, крупная ампутация ноги, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация, реваскуляризация сосудов ног	13
Диабетическая нефропатия	Ирбесартан	Смерть, удвоение исходной концентрации креатинина в плазме крови, конечная стадия заболевания почек	14
Трансплантация почек	Эверолимус	Смерть, потеря трансплантата, острое отторжение, подтверждённое биопсией, потеря для наблюдения	15
Ревматоидный артрит и профилактика желудочно-кишечных осложнений при применении НПВС	Мизопропростол	Перфорация язвы, обструкция выносящего тракта желудка, гематемезис, мелена	16
Рак груди и лизирующие метастазы в кости	Памидронат	Частота заболеваний скелета: патологические переломы, облучение или операция на костях, сдавление спинного мозга, гиперкальциемия	17
Профилактика возобновления психоза	Оланзапин	Достоверные изменения Короткой шкалы психиатрического ранжирования, повторная госпитализация	18

**Примечание.** НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

это размер выборки. Чем более высокая частота событий, являющихся конечной точкой, тем меньше число больных, необходимое для выявления эффекта лечения с достаточной статистической мощностью [19, 20]. Выдающиеся улучшения в медицинском лечении привели к продолжающемуся снижению смертности и заболеваемости при ряде распространённых заболеваний. В результате, использование единственной конечной точки требует большого размера выборки и длительного периода наблюдения, что потенциально ограничивает осуществимость клинического исследования. Более того, применение комбинированной конечной точки может справиться с проблемой

множественности (то есть проблемой множественных сравнений), поскольку не требует введения поправки на ошибку 1 типа [2]. Из-за более высокой статистической точности клинические исследования становятся меньшими по размеру и стоимости, и их результаты будут появляться раньше.

Второе основание относится к патофизиологии, поскольку заболевание может быть выражено в виде нескольких проявлений, каждое из которых является следствием одной и той же лежащей в основе причины [5]. Поэтому, если более чем один исход является важным, комбинированная конечная точка может обеспечить суммарное измерение эффекта

лечения. Например, исследование заранее определённых сердечно-сосудистых событий у больных с атеросклерозом. Другой пример, адресованный к многоплановости заболевания, — оценка событий, связанных с костями скелета (например, патологические переломы, необходимость облучения или хирургического вмешательства и сдавление спинного мозга) в исследованиях по профилактике или лечению метастазов в кости [17].

Третье, клиническое основание — оценка совокупного эффекта лечения. Значимые индивидуальные исходы могут делать различный вклад в совокупный исход или даже отклоняться в противоположных направлениях в ходе исследования. Примером может служить и исследование LIFE (*Вмешательство лозартаном для уменьшения конечных точек при гипертензии*) [9], в котором изучались антигипертензивные препараты лозартан и атенолол. В сравнении с атенололом лозартан продемонстрировал снижение частоты инсульта, но оказал нейтральное воздействие на смертность и даже тенденцию к увеличению частоты инфаркта миокарда. Другие примеры связаны с инвазивными стратегиями лечения больных с коронарной болезнью сердца. В некоторых клинических исследованиях они снижали риск тяжёлой стенокардии и инфаркта миокарда по сравнению с консервативным лечением, но одновременно увеличивали риск смерти [21, 22]. Подобные результаты также создают трудности при интерпретации и комбинированные конечные точки в этих случаях не дают возможности принять окончательное решение об эффекте лечения в целом.

Как уже упоминалось в разделе 1, другое ограничение при концентрации на единственном исходе может возникать в исследованиях с суррогатными или промежуточными конечными точками, такими как АД или толерантность физической нагрузки. Если анализ ограничивается больными, для которых доступна оценка в конце периода наблюдения, те, кто умер или был исключён из-за особенностей клинического течения заболевания, игнорируются [5]. Поэтому крайне важно анализировать данные в подобных исследованиях согласно принципу «по намерению лечить» без исключения каких-либо больных из анализа.

Ещё один пример игнорирования клинически важной информации — использование госпитализации в качестве конечной точки в исследованиях сердечной недостаточности с «отсечением» больных, которые умерли (т. е. больных с наихудшим прогнозом) [1, 23]. Проблема, лежащая в основе упомянутых выше примеров в том, что может существовать

конкурирующий риск между конечными точками, который способен маскировать или исказить эффекты лечения. Один из возможных путей справиться с этой проблемой конкурирующих рисков и надлежащим образом оценить данные о заболевании — это проспективно определить комбинированную конечную точку, которая включает «твёрдые» клинические исходы, такие как смерть [1].

### 3. Выбор комбинированной конечной точки

Выбор комбинированной конечной точки и её индивидуальных компонентов в клиническом исследовании должен включать следующие аспекты.

#### 3.1. Достоверность

Индивидуальные компоненты комбинированной конечной точки должны быть значимыми; они должны представлять собой клинически важные исходы или проверенные суррогаты для клинических исходов [19, 24, 25]. Свидетельства, полученные при анализе только одного компонента, должны поддерживать констатацию эффекта лекарства, даже если другие компоненты не вносят вклада в окончательный анализ [8].

При заболеваниях, потенциально угрожающих жизни, смертельный исход должен быть частью комбинированной конечной точки. Среди смертельных эпизодов, полностью объективной и свободной от предвзятости можно считать только общую смертность. Смертельные конечные точки, такие как «сосудистая смерть» [26] или «аритмическая смерть» [27], отражающие смертность от определённого заболевания, могут маскировать более высокую смертность от других причин [5, 25, 28]. Тем не менее, для исследований по эквивалентности и не более низкой эффективности (*noninferiority*) регуляторные инстанции предпочитают более специфический компонент (например, смертность, связанную с определённым заболеванием) [29].

Любые (добавленные) не смертельные компоненты конечной точки в идеале должны демонстрировать ясное взаимоотношение с последующим итоговым исходом (например, смертью) в патофизиологическом каскаде событий [20]. С одной стороны, нет сомнений относительно клинической значимости компонентов конечной точки, которые включают необратимое повреждение ткани (такие как инфаркт миокарда или инсульт). Эти компоненты также напрямую важны для больного. С другой стороны, пригодность комбинации общей смертности, необходимости в интубации и механической вентиляции вместе с интенсифи-

кацией лечения кортикостероидами в исследовании больных с хронической обструктивной болезнью лёгких [24] сомнительно, поскольку решение о необходимости применения кортикостероидов имеет небольшое значение [24]. Тем не менее, более высокая потребность в кортикостероидах указывает на утяжеление заболевания и потенциально связано с более серьёзными неблагоприятными эффектами. При такой точке зрения интенсификация лечения кортикостероидами может рассматриваться как имеющее значение для больного.

Некоторые клиницисты требуют, чтобы все компоненты комбинированной конечной точки имели одинаковое значение для больного [19, 25]. Однако это не всегда возможно. Более того, больные часто не могут оценить значимость суррогатных конечных точек, особенно если они бессимптомные и не влияют на качество жизни.

Так называемые суррогатные конечные точки стали менее привлекательными, когда не было показано, что лечение, подавляющее фактор риска также снижает риск крупных клинических событий. Например, хотя желудочковая аритмия — фактор риска смерти у больных с инфарктом миокарда, в исследовании CAST (Исследование подавления сердечных аритмий) [31] было показано, что подавление желудочковых аритмий с помощью антиаритмических препаратов класса IC не снижает риск смерти. В другом примере, лечение карведилолом продемонстрировало благоприятное влияние на выживаемость больных с умеренной и тяжёлой сердечной недостаточностью; однако при этом было только небольшое положительное воздействие на толерантность к физической нагрузке [32]. Помимо возможной нечувствительности эргометрии к изменениям тяжести сердечной недостаточности, причина может заключаться в том, что воздействие карведилола на переносимость физической нагрузки может быть разбавлено благоприятным влиянием вмешательства на заболеваемость и смертность [33]. Способ, которым проводились нагрузочные тесты при наблюдении за больными и то, что анализ ограничивался больными с полными данными о физической нагрузке (больные, получавшие плацебо, могли быть выброшены из-за утяжеления сердечной недостаточности) мог маскировать реальное влияние карведилола и стать источником предвзятости против препарата.

### 3.2. Правдоподобие

Ожидаемое влияние лечения на каждый компонент конечной точки должно быть одинаковым,

основанным на биологическом правдоподобии. Это означает, что компонент, должен быть промежуточной или конечной ступенью патологии заболевания, т. е. естественного течения заболевания. В конечном счёте, биологическое правдоподобие — это научное основание для использования комбинированной конечной точки. В соответствии с этим регуляторные инстанции требуют, чтобы индивидуальные компоненты комбинированной конечной точки, как ожидается, демонстрировали одинаковый благоприятный ответ на лечение [29]. Предположение об одинаковости прямых эффектов лечения на все компоненты комбинированной конечной точки должно основываться на предшествующем опыте, полученном в исследованиях аналогичного типа.

В качестве предостережения следует отметить, что концепция биологического правдоподобия в отношении всех компонентов конечной точки имеет некоторые слабые стороны (поскольку фармакологические эффекты лечения могут быть более комплексными) и поэтому не всегда защищает от «неожиданного результата», когда индивидуальные исходы меняются в разных направлениях. Например, было показано, что аспирин (ацетилсалициловая кислота) уменьшает комбинированную конечную точку, включающую различные сердечно-сосудистые события, на 18%. Однако детальный анализ выявил снижение риска инфаркта миокарда на 44% и повышение риска инсульта на 22% с фактическим отсутствием влияния на сердечно-сосудистую смертность [34]. Если принять во внимание, что аспирин может вызвать кровотечение и за счёт этого повысить риск геморрагического инсульта, результат этого исследования не является неожиданным. Таким образом, обеспечение совокупного клинического эффекта лечения, как оказалось, является сильным аргументом для комбинирования исходов, поскольку индивидуальные компоненты могут отклоняться в противоположные стороны в ходе исследования.

Добавление компонента, который может быть не чувствителен к лечению, способно разбавить общий эффект лечения, повысить изменчивость результата и вызвать потерю статистической мощности исследования [1, 25, 29]. Например, исследование UKPDS (Перспективное исследование диабета в Великобритании) критиковалось диабетическим сообществом за использование сочетания 14 компонентов первичной комбинированной конечной точки — некоторые из которых довольно редки у больных с сахарным диабетом типа 2, такие как осложнения со стороны глаз, — и важность некоторых находок оспаривалась [36]. Аналогично, плацебо-контролируемое исследо-

вание PROactive (Проспективное клиническое исследование пиоглитазона в микроваскулярных событиях) [13] по вторичной профилактике диабета типа 2 не дало статистически значимого результата при учёте первичной комбинированной конечной точки, состоящей из 8 компонентов (см. табл. 1). Однако, при учёте основной вторичной комбинированной конечной точки, включавшей только три компонента (смерть, не смертельный инфаркт миокарда и инсульт), могло быть продемонстрировано достоверное различие между пиоглитазоном и плацебо. Это вызывает дальнейшие вопросы, как много компонентов комбинированной конечной точки фактически полезны [25].

В добавление, нечувствительность индивидуальных исходов к совокупному эффекту лечения затрудняет получение ясных результатов, особенно при интерпретации исследований по не более низкой эффективности одного из вмешательств (noninferiority) [29]. С точки зрения регулирующих инстанций, не рекомендуется включать исходы, характеризующие эффективность и меру токсичности лекарства, в состав одной комбинированной конечной точки [1, 37]. Соответственно, время до неуспеха лечения (time-to-treatment failure) редко применяется для регуляторных целей, поскольку прекращение лечения из-за токсичности и добровольный выход больного из исследования не имеют прямого значения для лежащего в основе патологического процесса или эффективности терапии [19, 37, 38]. Например, использование стандартного цитотоксического препарата в качестве средства сравнения обеспечивает преимущество в выживаемости, но только ценой тяжёлых побочных эффектов, приводящих к многочисленным случаям прекращения лечения. Не токсичное исследуемое лекарство может иметь достоверно большее время до неуспеха лечения, чем препарат сравнения, только за счёт меньшей частоты выбывания больных из исследования. В итоге полученные данные не могут продемонстрировать, что изучаемый препарат эффективен и не поддерживают одобрение лекарственного средства [37, 38].

Однако эти соображения не означают, что информация о безопасности препарата не полезна. Напротив, она может иметь большое значение для оценки общего соотношения эффективности и безопасности лечения. С клинической точки зрения не всегда есть смысл проводить различие между эффективностью и безопасностью. Например, невозможно отграничить эффективность от безопасности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечной недостаточности. То, что разграничение

эффективности и безопасности не приносит пользы, может быть ещё одной причиной для комбинирования конечных точек.

### 3.3. Частота и вес компонентов конечной точки

Если комбинированная конечная точка состоит из крупных событий, таких как смерть, инфаркт миокарда и инсульт, разделение этих отдельных исходов имеет меньшее значение. Все они важны для больного. Однако исследование аспирина [34], описанное в разделе 3.2, уже продемонстрировало трудности интерпретации результатов исследования: насколько значим общий результат, т. е. комбинированный исход, если принять во внимание отсутствие благоприятного воздействия на более важные исходы (смерть, инсульт) [39]? Проблема интерпретации результатов усугубляется, когда более редкий «твёрдый» клинический исход, такой как смерть, комбинируется с более частыми «мягкими» конечными точками [40].

В исследовании IDNT (Исследование ирбесартана при диабетической нефропатии) [14] первичная комбинированная конечная точка включала общую смертность, удвоение концентрации сывороточного креатинина и конечную стадию заболевания почек. Последнее событие в свою очередь было комбинированным, включая увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (>6 мг/дл) в качестве одного из компонентов. Общий благоприятный эффект ирбесартана в сравнении с амлодипином фактически основывался на лабораторных показателях; ирбесартан достоверно предупреждал повышение креатинина в сыворотке крови, что составляло основную долю событий среди компонентов комбинированной конечной точки. При этом снижение частоты конечной стадии заболевания почек при использовании ирбесартана не достигало статистической значимости (если учитывалось АД) и смертность, наиболее значимая конечная точка, не различалась между группами лечения.

Другой пример — это исследование TIME (Исследование инвазивного против медикаментозного лечения у пожилых больных) [22], в котором сопоставлялось инвазивное и консервативное лечение пожилых больных с хронической стенокардией. Частота комбинированной конечной точки (смерть, не смертельный инфаркт миокарда и госпитализация с острым коронарным синдромом) было достоверно ниже при выполнении реваскуляризации миокарда. Однако, это произошло только за счёт выраженного различия в частоте госпитализаций, которая составляла до 75 % от всех событий в группе больных,

которые лечились консервативно. С другой стороны, в группе инвазивного лечения было в 2 раза больше смертей. *Как следует интерпретировать эти результаты? И как следует информировать больных, когда они выбирают между консервативным и инвазивным лечением [24]?*

Третий пример предоставляет исследование DREAM (Оценка уменьшения диабета с использованием препаратов рамиприл и росиглитазон) [12], в котором розиглитазон сопоставлялся с плацебо у больных с нарушенной гликемией натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе. Первичной конечной точкой в этом исследовании была сумма случаев вновь возникшего диабета и смерти. Высоко достоверное снижение частоты комбинированной конечной точки на росиглитазоне (относительное снижение риска на 6 % по сравнению с плацебо) произошло исключительно за счёт уменьшения частоты возникновения впервые диагностированного диабета, который составлял 93 % от всех учитываемых событий. Низкая частота смерти была сопоставимой в обеих группах больных. Критический вопрос заключается в том, *что отражают эти данные, всего лишь маскирование проявлений заболевания (росиглитазон — это препарат, снижающий уровень глюкозы), задержку начала диабета, или на самом деле профилактику [41]?* С другой стороны, «твёрдая» конечная точка (смертность) не изменилась и более высокая частота распространённых сердечнососудистых событий при активном лечении почти достигла общепринятого уровня статистической значимости [42].

Отдавая дань уважения выбору комбинированной конечной точки, следует осознавать проблемы, которые могут возникнуть, когда она содержит как «твёрдые», так и «мягкие» конечные точки, особенно если последние встречаются намного чаще. *Какова в действительности важность «мягких» конечных точек, таких как лабораторные показатели, если более важные исходы не изменяются, или даже подвергаются негативному воздействию?* Недавно опубликованный обзор *Ferreira-Gonzalez и соавт.* [40] продемонстрировал, что интерпретация сердечнососудистых исследований с комбинированными конечными точками часто осложняется большим диапазоном клинического значения и величины эффекта лечения среди отдельных компонентов конечной точки. Менее значимые компоненты в целом встречаются часто и в большей степени изменяются под влиянием лечения [40]. Одно из решений может заключаться в присвоении каждому компоненту определённого веса, который отражает его относи-

тельную тяжесть по сравнению с другими компонентами, например, посредством субъективного ранжирования или объективных критериев [1, 43, 44]. Однако этот подход едва ли когда-то использовался.

Регуляторные инстанции требуют, чтобы клинически более важные конечные точки по крайней мере, не менялись в отрицательную сторону [29]. Неблагоприятное влияние на один или более компонентов, в особенности, свидетельствующих о большей степени тяжести заболевания, не должно маскироваться комбинированной конечной точкой из-за выраженного благоприятного воздействия на её остальные составляющие.

#### 4. Проведение исследования с использованием комбинированной конечной точки

Наиболее важная проблема, связанная с использованием комбинированных конечных точек, имеет отношение к необходимости наблюдения больных, пока не наступит смерть или не закончится период наблюдения при отсутствии событий [1, 5, 8]. Больные, перенёвшие не смертельный инфаркт миокарда, всё ещё способны иметь инсульт или множественные инфаркты миокарда, или могут умереть в последующем. Исследования, в которых не требуется, чтобы больные оставались в клиническом испытании после возникновения не смертельного события [45], «отсекают» клинически важную информацию, что в последующем делает невозможным надлежащий анализ всех компонентов комбинированной конечной точки. Пример возникающих трудностей при неполном периоде наблюдения за больным даёт исследование COMPANION (Сравнение медикаментозного лечения, стимуляции и дефибрилляции при сердечной недостаточности) [46] с первичной комбинированной конечной точкой, включавшей смерть или госпитализацию по любой причине. Четверть больных из группы медикаментозного лечения было исключено из исследования из-за имплантации коммерчески доступных приборов в связи с аритмией или сердечной недостаточностью. Многие из этих больных были госпитализированы, однако регулярного наблюдения для оценки смертности не было. В противоположность, частота исключения из исследования в группах больных с кардиостимулятором или кардиостимулятором/дефибриллятором составляла только 6 и 7 %, соответственно. Осознавая высокую частоту выбытия больных в ходе исследования в фармакологической группе контроля, исследователи попытались собрать информацию о них вплоть до окончания исследования. Тем не менее, оконча-

тельный исход остался неизвестным у 9 % из этих больных (против 1 % в двух других группах).

Требование наблюдать больных, как запланировано, также приложимо к исследованиям с не только клиническими событиями в качестве конечной точки. Все оценки, такие как функциональный статус или повторные нагрузочные пробы в исследованиях сердечной недостаточности, должны проводиться, как запланировано в протоколе, вне зависимости от клинических событий или прекращения использования исследуемого лекарственного средства (при условии, что это оправдано с учётом клинического состояния больного). В противном случае адекватный анализ комбинированной конечной точки, которая включает как клинический исход, так и функциональную оценку, проведён быть не может. В исследованиях необходимо строго следовать принципу «по намерению лечить», чтобы обеспечить непредвзятую оценку эффективности и безопасности лечения.

Кроме того, при использовании различных методов проведения исследования, сравнение различных клинических испытаний может быть невозможным. Два исследования, спланированных для оценки сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанных с использованием блокаторов кальциевых каналов в сравнении с мочегонными и опубликованные одно за другим в одном номере журнала *Lancet* — INSIGHT (Вмешательство как цель при лечении гипертензии) [47] и NORDIL (Северное исследование дилтиазема) [48] — являются примером этой трудности. В обоих исследованиях сообщалось об очень похожей комбинированной конечной точке, но разным способом. Читатель публикации результатов исследования NORDIL мог, например, найти, как много больных имели инсульт, поскольку сообщалось обо всех инсультах вне зависимости от того, было это первым событием или нет. Подобные данные в исследовании INSIGHT ясно представлены не были. Опубликованные результаты этого исследования указывали только, как много больных достигло первичной конечной точки из-за инсульта. В итоге результаты двух исследований с лёгкостью сравнить нельзя.

Ещё один важный вопрос при проведении исследований с комбинированной конечной точкой — как измеряются не смертельные события [25]. Если комбинированная конечная точка содержит смертельные и не смертельные события, объективности оценки этих конечных точек разная. Смертельные события верифицировать намного легче. Компоненты конечной точки, которые требуют субъективного суждения (например, находки на ЭКГ или результаты рентгенологического обследования) по своей сути

подвержены предвзятости. Поэтому необходимо стандартизовать оценку конечных точек, например, с использованием центральной лаборатории и/или «ослепленного» комитета по рассмотрению конечных точек, как это рекомендуется недавними рекомендациями Американских и Европейских регуляторных инстанций [49, 50]. Следующие два примера демонстрируют, насколько важным может быть подобный комитет для получения независимых и непредвзятых результатов. Первичной конечной точкой в исследовании TRIM (Угнетение тромбина при ишемии миокарда) [51] была сумма случаев смерти, инфаркта миокарда, рефрактерной или возобновляющейся стенокардии. Комитет по оценке конечных точек изменил оценку событий, произошедших в исследовании у 28 % больных [28]. В аналогичном исследовании антагониста гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов PERAGON-B (Антагонист IIb/IIIa в тромбоцитах для снижения событий при остром коронарном синдроме в сети глобальной организации B) [53] оценки инфаркта миокарда исследователями и комитетом по клиническим конечным точкам не совпадали у 23 % больных. Это подчеркивает, что стандартизованная оценка с помощью комитета по конечным точкам необходима для получения надёжных данных, особенно в исследованиях, которые охватывают различные географические регионы и особенности клинической практики. В исследовании TRIM комитет по оценке конечных точек уменьшил число больных с инфарктом миокарда или рефрактерной стенокардией на 13,6 % [51].

В заключение, относительный эффект лечения может изменяться после пересмотра конечной точки. В исследовании эпифибатида у больных с нестабильной стенокардией PURSUIT (Тромбоцитарный гликопротеин IIb/IIIa при нестабильной стенокардии: подавление рецептора с использованием лечения интегрилином) [54] абсолютный и относительный эффекты препарата по сравнению с плацебо были меньше при использовании частоты инфаркта миокарда по данным специального комитета, чем по результатам определения исследователями.

## 5. Анализ и представление отчёта о комбинированных конечных точках

Комбинированная конечная точка обычно является первичной конечной точкой исследования, особенно когда цель клинического испытания заключается в оценке эффективности [29], но может также быть и вторичным исходом. Как и при других рандомизированных контролируемых исследовани-

ях, анализ клинических испытаний, использующих комбинированную конечную точку, должен быть заранее определён в протоколе (поправках) или отдельном плане статистического анализа. Это предпосылка для статистических выводов. Ретроспективный анализ (*post hoc*) не позволяет осуществить какую-либо значимую интерпретацию и не принимается регулирующими инстанциями. Точное определение комбинированной конечной точки с её компонентами и анализом, данное заранее, самое позднее — до того как любая информация, имеющая отношение к лечению, будет раскрыта, дополнительно сохраняет научную целостность исследования. Например, исследование PROactive [13] критиковалось за введение новой основной вторичной конечной точки в главной публикации результатов [55], которая не была определена заранее в предшествующих публикациях замысла исследования и плана оценки эффективности [56]. На исследователей оказывали давление, предлагая разъяснить, что эта конечная точка на самом деле была определена заранее в плане анализа исследования [37]. Исследование EUROPA (Европейское исследование по снижению сердечных событий периндоприлом при стабильной коронарной болезни сердца) [58] — это другой пример, когда первичная конечная точка была изменена во время исследования, с объяснением в публикации, почему это было сделано, но без указания, что результаты промежуточного анализа не играли какой-либо роли в этом отношении.

### 5.1. Общие требования

Как и при других плацебо-контролируемых исследованиях, данные о комбинированной конечной точке должны анализироваться в соответствии с принципом «по намерению лечить», т. е. у всех больных, которые были рандомизированы. Это подразумевает, что больные будут наблюдаться до смерти или планового прекращения исследования в случае отсутствия событий, и что будет собираться информация о каждом компоненте комбинированной конечной точке (см. раздел 4). Потеря больных при наблюдении и пропущенные данные могут привести к такой же предвзятости, как и анализ только случаев, соответствовавших требованиям протокола. При наличии существенного количества больных, потерянных при наблюдении, проведения анализа «по намерению лечить» не предоставляет достаточной уверенности в адекватности полученного результата [59].

Для анализа комбинированной конечной точки, также как и при использовании единственного собы-

тия, учитываемые события должны быть сопряжены с соответствующим материалом, то есть аналогичной эталонной популяцией больных. Не существует установленного стандарта для выбора такой популяции и в опубликованных исследованиях применяются различные подходы, например, оценка риска (с общим количеством рандомизированных больных в качестве меры такого соответствия) или расчёта шансов (с использованием больных без события в качестве меры соответствия).

Если любая конечная точка, комбинированная или нет, сопоставляется с применением теста log-rank или регрессионной модели Кокса, полученная оценка относительного эффекта лечения не является ни риском, ни отношением шансов, но отношением встречаемости двух событий, выраженным как число событий на единицу «человек-время подверженности риску». Результат должен выражаться таким способом, чтобы обеспечить возможность сравнения с другими исследованиями и избежать предвзятости при мета-анализе [60, 61]. Отношение встречаемости этих событий (часто называемое как относительный риск), по более позднему допущению не зависит от времени (если только эффекты лечения, зависящие от времени, в явной форме не рассматриваются при анализе). Также логично сообщать об абсолютной частоте событий, которая, как обычно предполагается, является постоянной. Однако недавние длительные исследования ингибиторов циклооксигеназы-2 показали, что может быть также важным оценивать эффекты лечения, зависящие от времени [62, 63].

### 5.2. Специфические требования

Частота каждого компонента конечной точки, ожидаемая в ходе исследования, должна быть оценена заранее и должна обсуждаться в разделе протокола, посвящённом анализу результатов клинического испытания. Надлежащая оценка также является предпосылкой для правильного расчёта размера выборки. Если один из компонентов будет возникать очень редко, по сравнению с другими событиями, его пригодность может быть поставлена под вопрос.

Важный вопрос в конце исследования — это какой вклад вносит индивидуальные компоненты в состав комбинированной конечной точки, и какой компонент является источником различий между группами. Поэтому необходимо оценить, влияет ли лечение на все компоненты комбинированной конечной точки или только на единственный исход. Регулирующие инстанции требуют, чтобы как минимум не было негативного влияния на клинически более важные компоненты, и, следовательно, также ожида-

ют, что все компоненты комбинированной конечной точки будут проанализированы раздельно [2, 29].

Анализ индивидуальных компонентов конечной точки должен отражать, прежде всего, общую частоту каждого из них (анализ «по намерению лечить» у всех больных для всего периода наблюдения), т. е. долю больных с каждым компонентом комбинированной конечной точки за какой-либо промежуток времени, а также частоту, с которой каждый компонент появляется в качестве первого события. Оба анализа необходимы для оценки того, движутся ли отдельные исходы в одном направлении и существуют ли различия, связанные с лечением, в отношении возникновения первого учитываемого события [29]. Более того, рекомендуется определить каждый из компонентов комбинированной конечной точки как вторичную конечную точку [19]. Хороший пример предоставления полной информации ясным способом — это публикация исследования ACTION (Исследование исходов коронарной болезни сердца с нифедипином GITS) [64] (см. таблицы III и IV в оригинальной публикации).

Окончательного ответа на вопрос, как точно поступать с двумя или более исходами у одного больного, нет.

Как уже обрисовано в разделе 3.1, в качестве смертельного события в составе комбинированной конечной точки рекомендуется использовать смертность от всех причин, а не от какой-то определённой причины [5, 8]. «Отсечение» больных, умерших от других причин, может стать причиной предвзятого суждения в пользу лечебного вмешательства. Например, в исследовании DINAMIT (Исследование дефибриллятора после острого инфаркта миокарда) [65], продемонстрировано 8 % увеличение общей смертности при имплантации кардиовертера-дефибриллятора после инфаркта миокарда, хотя при этом отмечалось высоко достоверное уменьшение смертности от аритмии. Только для исследований по эквивалентности и не более низкой эффективности (noninferiority) оценка смертности, связанной с определённой причиной, является более традиционным подходом и поэтому предпочитается регуляторными инстанциями [29].

Как уже коротко упоминалось в разделе 2, дно из оснований для использования комбинированной конечной точки — это избежать проблем конкуренции рисков. Однако метод представления данных по комбинированной конечной точке с использованием кривых выживаемости может также стать источником предвзятости. Если первичный исход в исследовании — это время до возникновения со-

бытия, то наиболее широко распространённым методом представления результатов является построение кривых Каплана-Майера. Он показывает долю больных, у которых произошло и не произошло учитываемое событие после рандомизации. Кривые Каплана-Майера позволяют оценить выживаемость или выживаемость без событий во времени, даже если больные на каком-то этапе выпали из анализа или изучались на протяжении различных периодов времени. Поскольку учитываемое событие не наступает у всех больных до окончания периода наблюдения, время выживаемости для этих больных цензурируется, то есть точкой «отсечения» является окончание периода наблюдения. Кривые Каплана-Майера показывают ступень до времени, когда возникает учитываемое событие и её форма отражает уменьшение доли больных без события со временем. При этом на форму кривой не влияет цензурирование.

Вместе с тем, выживаемость без учитываемых событий может быть представлена кривыми Каплана-Майера только в случаях, когда в состав комбинированной конечной точки входит смертность от всех причин, т. е. когда событие с наивысшим иерархическим уровнем, такое как смертность, не «отсекается». Это может быть проиллюстрировано сочетанием смертности и госпитализации как часто используемой комбинированной конечной точки при сердечной недостаточности. Возможны 4 различных исхода:

1. больной умер, но никогда не был госпитализирован;
2. больной был госпитализирован и умер при последующем наблюдении;
3. больной был госпитализирован и ещё жив к окончанию периода наблюдения;
4. больной не умер и не был госпитализирован.

В основе обоих компонентов, смерти и госпитализации, лежит конкурирующий риск (т. е. они не могут рассматриваться как независимые события, поскольку больной, который умер, уже не может быть госпитализирован). Соответственно, возможно представить кривые Каплана-Майера для комбинированной конечной точки или для смертности, но не отдельно для госпитализации с «отсечением» смертей [5]. Если кажется, что лекарство не влияет на смертность, но несомненно снижает риск госпитализации, не исключено, что данный эффект обусловлен сдвигом от внутригоспитальной к внегоспитальной смерти (когда у больных больше нет времени, чтобы оказаться в стационаре). Один этот факт может объяснить более низкую частоту госпитализаций [5, 23], что не имеет отношения к вопросу о выживаемости без госпитализации. Таким образом, единственный

эффект, на который можно перейти от исхода «госпитализация и смерть», это «смерть без госпитализации».

Если больные с наихудшим исходом «отсекаются», это не приводит к изменению формы кривой Каплан-Майера; которая таким образом отражает не адекватную информацию и вызывает неверную интерпретацию при окончательном анализе. Поэтому представление не смертельных событий в кривых Каплан-Майера с цензурированием смертей бессмысленно.

Конкурирующие риски не представляют проблемы, когда для сравнения отдельных событий между группами лечения используется тест log-rank или регрессионная модель Кокса. Другой возможный путь обращения с конкурирующими рисками — это простое сообщение о встречаемости событий на единицу человек-время, сопряжённое с риском учитываемого события.

### 5.3. Промежуточный анализ и раннее прекращение исследования

Если комбинированная конечная точка, включающая смертность и другие не смертельные события, является первичной переменной в длительном исследовании заболевания, потенциально угрожающего жизни, исходя из этических соображений, должен проводиться промежуточный анализ смертности [66, 67]. Исследование может быть досрочно прекращено при выявлении либо вреда, либо достоверной пользы вмешательства. Однако при последнем сценарии (достоверно более низкая смертность в группе вмешательства) предполагается, что смертность является одной из первичных конечных точек или, по крайней мере, определена заранее в протоколе как один из возможных критериев для прекращения исследования [2, 8]. Иначе регуляторные инстанции могут расценить это как игру случая, особенно если преимущество в смертности в итоге не поддерживается данными первичной конечной точки и, в худшем случае, стать причиной отказа в регистрации препарата. Дебаты между Американским агентством по пищевым продуктам и лекарствам (FDA), его консультативным советом и исследователями о карведилоле даёт пример дискуссии, которая может возникнуть [68, 69]. Неожиданной находкой в основных клинических исследованиях стало преимущество в смертности у больных с сердечной недостаточностью, получавших карведилол. Однако первоначально FDA намередовалось отказать в одобрении препарата по данному показанию, поскольку смертность не было определена как конечная точка.

Верификация не смертельных компонентов часто требует времени, особенно если вовлечён комитет по оценке конечных точек, что делает мониторинг комбинированных конечных точек менее возможным. К тому же, промежуточный анализ комбинированных конечных точек может переоценить пользу и недооценить риск, особенно если наименее значимые исходы могут быть основанием для раннего прекращения исследования из-за преимущества, связанного с изучаемым способом лечения [70, 71]. Соответственно, регулирующие инстанции не рекомендуют преждевременно прекращать исследование из-за преимущества вмешательства, если только «твёрдый» клинический исход не стал убедительным [2, 66].

## 6. Выводы и рекомендации

При использовании комбинированной конечной точки можно сделать клиническое исследование более осуществимым, но не гарантирует больший «успех», чем оценка единственного исхода. В исследовании MIRACLE [11] результат анализа комбинированной конечной точки — к счастью для исследователей — оказался чуть лучше, чем заранее определённый уровень статистической значимости, в основном за счёт только одного её компонента (уменьшения частоты возобновления ишемии, требующей госпитализации). В исследовании CAPRICORN (Контроль выживаемости после инфаркта миокарда карведилолом при дисфункции левого желудочка) [72] первичная единственная конечная точка, смертность от всех причин, была изменена в ходе исследования на две первичные конечные точки — смертность от всех причин и суммы общей смертности и госпитализации с сердечно-сосудистым заболеванием. Причина заключалась в более низкой смертности, чем первоначально ожидалось в этом исследовании. Конечные результаты были абсолютно неожиданными: в то время как различия по старой конечной точке, в конце концов, достигли статистической значимости, новая комбинированная конечная точка достоверно не изменилась.

Не существует проблем или есть минимальные проблемы с интерпретацией данных, когда индивидуальные компоненты комбинированной конечной точки гомогенны по клиническому значению. Степень, с которой вмешательство влияет на каждый из них, обычно имеет небольшое значение. Однако, проблемы возникают в случаях, когда индивидуальные компоненты различаются по клинической важности. Как показано ранее, результаты влияния

вмешательства на компоненты комбинированной конечной точки могут различаться [34], что осложняет интерпретацию исследования. Эта проблема усугубляется, когда комбинируются редкая «жесткая» и частая «мягкая» конечные точки [40]. Если клинически более важный компонент встречается очень нечасто, внимание должно быть направлено на индивидуальные составляющие, а не на комбинированную конечную точку. В этих случаях даже более полезно изучать единственный исход, а не комбинированную конечную точку.

С клинической точки зрения, может быть уместным объединять «твёрдые» и «мягкие» конечные точки в единую комбинированную, в тех случаях, когда «мягкие» конечные точки являются клинически важными, демонстрируют надлежащую связь с окончательным исходом заболевания и, как ожидается, подвергнутся уменьшению риска, по величине аналогичному другим компонентам комбинированной конечной точки. Тяжёлая стенокардия, требующая вмешательства, важна для больного. Лабораторный показатель, такой как концентрация креатинина в сыворотки крови у больных с диабетом и нефропатией, напротив, имеет мало оснований для применения, поскольку существует много других факторов, вносящих вклад в смертность у этой группы больных помимо почечной недостаточности [24]. Также не имеет смысла комбинировать смерть и другие конечные точки, если они могут измениться в противоположном направлении, например, при исследовании инвазивных и хирургических вмешательств, от которых можно ожидать увеличения смертности. В этих случаях также более оправдано оценивать единственный исход, что может служить лучшим основанием для принятия клинического решения.

Более чем треть опубликованных исследований, использующих комбинированную конечную точку, включающую смертность, дали положительный результат, хотя компонент, учитывающий смертность не внёс в это никакого вклада [19]. Например, было показано, что ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa уменьшают сумму случаев смерти, инфаркта миокарда и рефрактерной стенокардии, но без снижения смертности и ощутимого влияния на другие компоненты комбинированной конечной точки [19, 73]. Положительный результат в отношении комбинированной конечной точки можно приложить только к совокупности изучавшихся событий [74].

Несколько лекарственных средств было, таким образом, одобрено на основании результатов изучения комбинированной конечной точки, при отсут-

ствии данных о снижении смертности. Например, сердечная недостаточность стала показанием для применения валсартана на основании только уменьшения частоты госпитализаций, входящей в состав комбинированной конечной точки наряду со смертностью [10].

Следующие рекомендации должны помочь оценить значение опубликованных данных с использованием комбинированных конечных точек, особенно включающих смертность в качестве одного из компонентов.

- Необходима тщательная оценка необходимого числа возникших событий в отношении каждой конечной точки и вклада, который вносят индивидуальные компоненты в совокупный эффект. Опубликованные абстракты иногда содержат не адекватные утверждения или выводы. Явно не адекватна констатация «в сравнении с ускоренным введением тканевого активатора плазминогена, первичное стентирование уменьшает смертность, частоту рецидива инфаркта миокарда, инсульта или повторной реваскуляризации целевого сосуда», поскольку смертность в соответствующем исследовании была очень низкой и фактически три смерти в группе стентирования и две смерти в группе тканевого активатора плазминогена внесли вклад в первичную комбинированную конечную точку [75].
- Необходим детальный анализ официальных показаний к препаратам (например, слова, которые используются для официальных показаний, и какой научный базис послужил причиной для того, чтобы было получено одобрение для маркетинга). В исследовании LIFE [9] благоприятное влияние на комбинированную конечную точку, включавшую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, было, в основном, обусловлено уменьшением риска смертельного и не смертельного инсульта, что поддерживает только утверждение о пользе в снижении риска инсультов [78].
- Промоционный материал от фармацевтических компаний, производящих лекарства, может не адекватно отражать результаты исследований с использованием комбинированной конечной точки. Необходимо подтверждение, что не сделано неприемлемых утверждений относительно смертности.
- Комбинированная конечная точка может также быть неправильно использована при проведении исследования. Пока исследо-

Таблица 2

### Принципиальные требования для использования комбинированной конечной точки в клиническом исследовании

Выбор компонентов конечной точки	Проблемы замысла исследования	Анализ и отчёт
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клиническая значимость</li> <li>• Значение для больного</li> <li>• Биологическое правдоподобие</li> <li>• Чувствительность к влиянию лечения</li> <li>• Более важные компоненты не должны негативно меняться на фоне лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжение наблюдения всех больных после первого события</li> <li>• Где необходимо: оценка в центральной лаборатории или с участием комитета по конечным точкам</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анализ «по намерению лечить» для всех рандомизированных больных</li> <li>• Сообщение о событиях, связанных с характером изучаемой патологии</li> <li>• Раздельный анализ всех компонентов комбинированной конечной точки</li> <li>• Адекватное обращение с конкурирующими рисками</li> <li>• Смертность от всех причин предпочтительнее смертности, связанной с определённой причиной</li> </ul>

вание продолжается, конечные точки, для которых имеется тенденция к позитивному изменению, могут быть объединены в комбинированную конечную точку, которая в итоге достоверно изменится. По этой причине читатель публикации должен, например, установить, была ли первичная комбинированная конечная точка определена заранее (то есть в предшествующей публикации замысла исследования) или была изменена во время клинического испытания. Если произошло последнее, основания для такого изменения должны быть ясно описаны.

#### Заключение

Применение комбинированных конечных точек предоставляет некоторые преимущества, такие как большая точность и как следствие меньший размер выборки, что делает клинические исследования более эффективными. К тому же, их использование может иметь смысл для изучения эффектов лечения, когда более, чем один исход является клинически значимым. Сталкиваясь с прогрессивно уменьшающейся частотой неблагоприятных исходов при многих заболеваниях, в частности в кардиологии, мы можем ожидать, что комбинированные конечные точки станут даже более важными в будущем.

Однако, применение комбинированных конечных точек делает необходимым обеспечить достаточную меру уважения, как к необходимым требованиям, так и ограничениям. В табл. 2 представлен обзор принципиальных требований для выбора, изучения и анализа комбинированной конечной точки. По

мнению автора, следует особенно выделить следующие аспекты.

- Все компоненты комбинированной конечной точки должны иметь клиническое значение.
- Должен строго соблюдаться принцип «по намерению лечить», т. е. все рандомизированные больные должны наблюдаться до смерти или планового прекращения лечения и не должны «отсекаться» как «закончившие исследование» после возникновения первого события.
- Все компоненты комбинированной конечной точки необходимо проанализировать раздельно. Важно видеть, все ли индивидуальные конечные точки изменяются в одном направлении, и какой компонент в итоге ответствен за результат.

В будущем было бы желательно улучшить стандарты по проведению и анализу исследований, в которых используется комбинированная конечная точка. Регуляторные руководства, такие как руководство Международной конференции по гармонизации (ICH) E9 по статистическим принципам для клинических исследований [2] не содержат некоторых требований (например, что все больные с первым не смертельным инфарктом миокарда нуждаются в дальнейшем наблюдении и что все компоненты комбинированной конечной точки следует определить как вторичные конечные точки [19]). Заявление CONSORT [77] тоже должно быть дополнено рекомендациями по сообщению результатов исследования с комбинированной конечной точкой. В соответствии с данными *Ferreira-Gonzales и соавт.* [40], треть опубликованных результатов исследований сердечно-сосудистых заболеваний не предоставляют информации о влиянии лече-

ния на все компоненты комбинированной конечной точки.

Следует держать в уме основную цель клинического исследования, в котором используется комбинированная конечная точка: оно должно, в конечном

счёте, решить медицинскую проблему и поддержать принятие клинического решения. Статистическое удобство или невозможность достичь соглашения при изучении отдельного исхода, не являются хорошим основанием для подобного рода исследований.

#### Литература

1. Neaton JD, Gray G, Zuckerman BD, et al. Key issues in end point selection for heart failure trials: composite end points. *J Cardiac Failure* 2005; 11: 567–75
2. International Conference on Harmonisation. ICH harmonized tripartite guideline E9: statistical principals for clinical trials [online]. Available from URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf> [Accessed 2007 Jan 23]
3. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 56–62
4. American College of Rheumatology. Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328–46
5. Lubsen J, Kirwan B-A. Combined endpoints: can we use them? *Stat Med* 2002; 21: 2959–70
6. Rappaport M. The disability rating and coma/near-coma scales in evaluating severe head injury. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 442–53
7. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238–44
8. Chi GYH. Some issues with composite endpoints in clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 609–19
9. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003
10. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8
12. Gerstein HC, Yusuf S, Pogue J, et al. for the DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–105
13. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60
15. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78: 1532–40
16. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–9
17. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846–54
18. Beasley CM, Sutton VK, Hamilton SH, et al. The olanzapine relapse prevention study group: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 582–94
19. Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003; 289: 2554–9
20. Cannon CP. Clinical perspectives on the use of composite endpoints. *Control Clin Trials* 1997; 18: 517–29
21. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 743–51
22. The TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951–7
23. Torp-Pederson C, Moller M, Bloch-Thomsen P, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 341: 857–65
24. Montori VM, Permyner-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite endpoints in clinical trials. *BMJ* 2005; 330: 594–6
25. Lauer MS, Topol AJ. Clinical trials: multiple treatments, multiple end points, and multiple lessons. *JAMA* 2003; 289: 2575–7
26. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–73
27. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675–82
28. Gottlieb SS. Dead is dead: artificial definitions are no substitute. *Lancet* 1997; 349: 662–3
29. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. CPMP/EWP/908/99. London, 19 Dec 2002 [online]. Available from URL: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/090899\\_en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/090899_en.pdf) [Accessed 2007 Jan 23]
30. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941–7
31. Echt DS, Liebson PR, Mitchell IB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–8
32. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial. *Circulation* 1996; 94: 2793–9
33. Lubsen J. Exercise testing as outcome in congestive heart failure trials: design considerations when interpreting results. *Drugs* 1994; 47: 25–30
34. Pocock SJ. Clinical trials with multiple outcomes: a statistical perspective on their design, analysis, and interpretation. *Control Clin Trials* 1997; 18: 530–45
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13
36. McGuire DK, Califf RM. Diabetes and cardiovascular disease: current opinions and future directions. *Am Heart J* 1999; 138 (5 Pt 1): S327–9
37. FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Draft guidance for

- industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. April 2005 [online]. Available from URL: [http://www.fda.gov/cder/Guidance/6592\\_dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/Guidance/6592_dft.pdf) [Accessed 2007 Jan 23]
38. Johnson JR, Williams G, Pazdur R, et al. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1404–11
  39. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomized trials 1: endpoints and treatments. *Lancet* 2005; 365: 1591–5
  40. Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with the use of composite endpoints in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334: 786–8
  41. Yudkin JS. The DREAM trial [comment]. *Lancet* 2006; 368: 2049–50
  42. Nissen SE. The DREAM trial [comment]. *Lancet* 2006; 368: 2049
  43. Hallstrom AP, Litwin PE, Weaver WD. A method of assigning scores to the components of a composite outcome: an example from the M1 TI trial. *Control Clin Trials* 1992; 13: 148–55
  44. Neaton JD, Wentworth DN, Rhame F, et al. Considerations in choice of a clinical endpoint for AIDS clinical trials. *Stat Med* 1994; 13: 2107–25
  45. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Gen Psychiatry* 2000; 57: 481–9
  46. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–50
  47. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72
  48. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65
  49. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on data monitoring committees: EMEA/CHMP/EWP/5872/03. London, 27 Jul 2005 [online]. Available from URL: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203\\_en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203_en.pdf) [Accessed 2007 Jan 23]
  50. FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Draft guidance for clinical trial sponsors. On the establishment and operation of clinical trial data monitoring committees. 2001 Nov [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clindatmon.pdf> [Accessed 2007 Jan 23]
  51. The Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia (TRIM) Study Group. A low molecular weight, selective thrombin inhibitor, inogatran, vs heparin, in unstable coronary artery disease in 1209 patients: a double-blind, randomized, dose-finding study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1416–25
  52. Naslund U, Grip L, Fischer-Hansen J, et al. The impact of an end-point committee in large multicentre, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 771–7
  53. Mahaffey KW, Roe MT, Dyke CK, et al. Second Platelet Hb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network Trial: misreporting of myocardial infarction end points: results of adjudication by a central clinical events committee in the PARAGON-B trial. *Am Heart J* 2002; 143: 242–8
  54. Mahaffey KW, Harrington RA, Akkerhuis M, et al. Systematic adjudication of myocardial infarction end-points in an international clinical trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 180–6
  55. Skyler JS. PROactive results overstated and misleading. *DOC News* 2005; 2: 4
  56. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive). Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5,238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1647–53
  57. The PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet* 2006; 367: 982
  58. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8
  59. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ* 2001; 165: 1339–41
  60. Skali H, Pfeffer MA, Lubsen J. Variable impact of combining fatal and nonfatal endpoints in heart failure trials. *Circulation* 2006; 114: 2298–303
  61. Lubsen J, Poole-Wilson PA. The DREAM trial [comment]. *Lancet* 2006; 368: 2050
  62. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102
  63. Lagakos SW. Time-to-event analyses for long-term treatments: the APPROVe Trial. *N Engl J Med* 2006; 355: 113–7
  64. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57
  65. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481–8
  66. Chen YHJ, DeMets DL, Lan KKG. Monitoring mortality at interim analyses while testing a composite endpoint at the final analysis. *Control Clin Trials* 2003; 24: 16–27
  67. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55
  68. Fisher LD, Moye LA. Carvedilol and the Food and Drug Administration (FDA) approval process: an introduction. *Control Clin Trials* 1999; 20: 1–15
  69. Fisher LD. Carvedilol and the Food and Drug Administration (FDA) approval process: the FDA paradigm and reflections on hypothesis testing. *Control Clin Trials* 1999; 20: 16–39
  70. Kleist P. Stopping a trial early for treatment benefit: pros and cons. *Appl Clin Trials* 2007; Jan: 34–7
  71. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, et al. Randomized trials stopped for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005; 294: 2203–9
  72. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRIC randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–90
  73. Brown DL, Fann CSJ, Chang CJ. Effect of glycoprotein Hb/IIIa inhibitors on individual components of composite endpoints used in clinical trials of un: angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*: 14: 253–8
  74. Freemantle N, Calvert M. Composite and surrogate outcomes in randomization controlled trials. *BMJ* 2007; 334: 75,6–7
  75. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, et al. Stenting versus thrombolysis in myocardial infarction trial (STAT). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 985–91
  76. Temple R. Multiple endpoints: statistical framework for clinical decision. Drug Information Association 39 th Annual Meeting; 2003 Jun 15–19 Antonio (TX).
  77. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT state me reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007; 146: 947–9

# Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III

М. В. Леонова<sup>1</sup>, Д. Ю. Белоусов<sup>2</sup>, Л. Л. Штейнберг<sup>1</sup>, А. А. Галицкий<sup>1</sup>, Ю. Б. Белоусов<sup>1</sup>,  
аналитическая группа исследования ПИФАГОР

<sup>1</sup> — ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

<sup>2</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Артериальная гипертензия (АГ) относится к проблемным заболеваниям в России, что обусловлено высокой распространенностью и неудовлетворительными результатами лечения. Так, данные эпидемиологических исследований, проводимых в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» свидетельствует о сохраняющейся устойчивой тенденции к высокой распространенности АГ, которая по-прежнему составляет около 40 % взрослого населения России (40,4 % среди женщин и 37,2 % — среди мужчин) [1]. Несмотря на увеличение доли осведомленности (более 70 %) и доли охваченных лечением (более 50 %) среди пациентов с АГ, эффективность антигипертензивной терапии, определяемая по достижению целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.) составляет всего 21,5 % [1].

Изучение позиции врачей, осуществляющих лечение пациентов с АГ, представляет важное значение в улучшении результатов лечения в реальной практике: ведь первичным является назначение антигипертензивной терапии врачом, а вторичным — приверженность/комплаентность пациентов к назначенной терапии.

Для изучения фармакоэпидемиологии АГ в России в 2001–2002 гг. было проведено исследование ПИФАГОР I–II [2, 3]. Результаты исследования отражали эффективность внедрения в клиническую практику первых национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ (ВНОК, 2001 г.) и место «старых» и «новых» классов антигипертензивных препаратов (ГП). За прошедшее время пересмотр национальных рекомендаций состоялся в 2004 г. и 2008 г. В них были учтены результаты последних крупных многоцентровых клинических исследований и мета-анализов,

касавшиеся концепции применения основных классов ГП и роли комбинированной терапии. В этой связи, в 2008 г. был инициирован новый этап фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III, первые результаты которого представлены в статье.

## Материалы и методы

Дизайн фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III основан на опросе врачей и пациентов с АГ.

Опрос врачей, работающих в различных ЛПУ и имеющих постоянную практику лечения больных с АГ, проводился с помощью специально разработанных анкет, включающих 8 вопросов об особенностях использования ГП. Анкеты поступали с мая по октябрь 2008 г. из 38 городов России; списки городов и руководителей исследовательских групп, участвовавших в сборе анкет, опубликованы ниже.

961 анкета врачей была признана валидной для обработки. Обработка анкет проводилась с применением современных компьютерных технологий и программы FormReader («АВВУ», Россия).

Общая характеристика участников исследования: 63 % терапевтов, 25 % кардиологов и 12 % врачей других специальностей (клинические фармакологи, эндокринологи и др.); 55 % врачей амбулаторно-поликлинического звена, 42 % врачей стационаров, 3 % врачей из других ЛПУ.

## Результаты и обсуждение

Главным вопросом анкеты было изучение структуры ГП, которые используются врачами для лечения больных с АГ. Основу врачебных назначе-

ний больным с АГ составили 4 класса препаратов: ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики и антагонисты кальция, суммарная доля которых достигает 88 % (рис. 1). Распределение их долей в общей структуре оказалось равномерным с небольшим преимуществом ингибиторов АПФ (25 %) и меньшей долей антагонистов кальция (18 %). Доля нового класса ГП — антагонистов рецепторов АТII составила 8 %. Остальные классы ГП имели совсем малую долю среди ответов врачей: доля препаратов с центральным механизмом действия — 3 %, доля α-адреноблокаторов — 1 %.

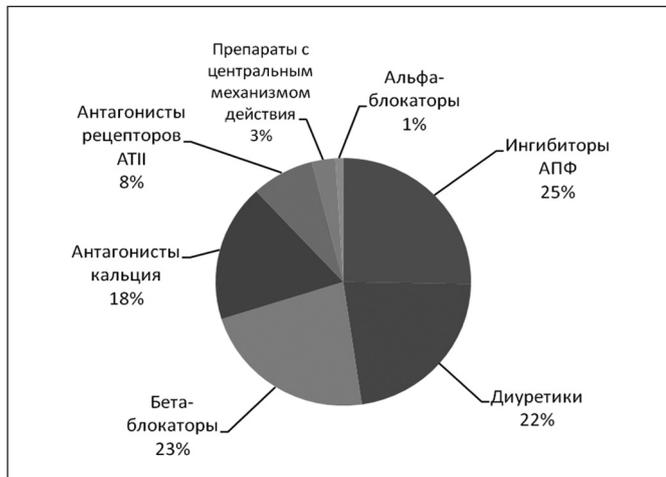


Рис 1. Общая структура назначаемых врачами классов ГП (доли, %)

Сравнение полученных результатов с результатами исследования Пифагор I (2002 г.) показало уменьшение доли ингибиторов АПФ на 22 % и β-блокаторов на 16 %, увеличение доли антагонистов кальция на 20 % и почти 5-кратное увеличение доли антагонистов рецепторов АТII (8 % против 1,7 % в 2002 г.) (рис. 2).

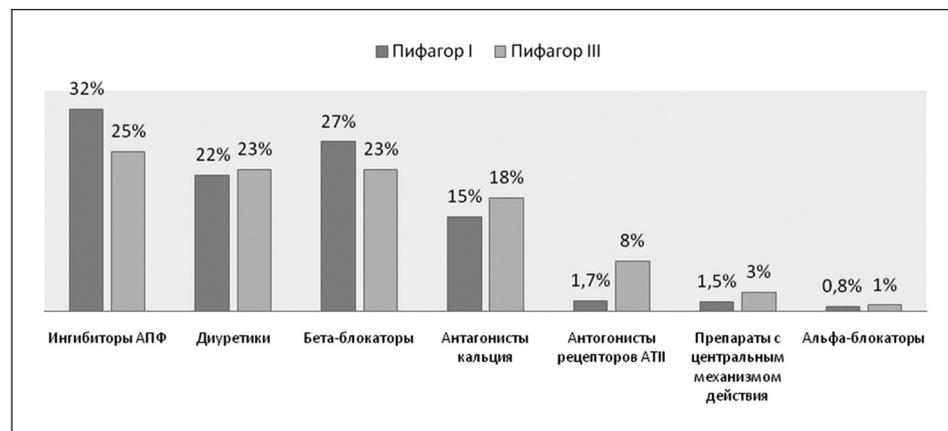


Рис. 2. Сравнение долей различных классов ГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (доли, %)

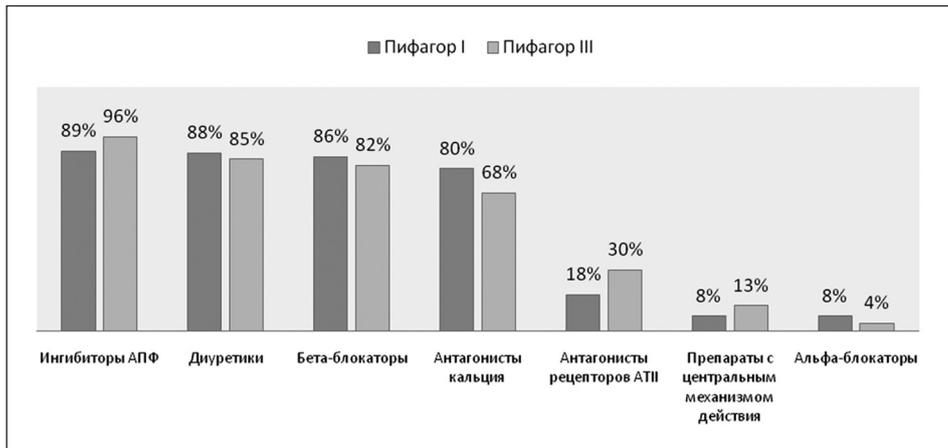
Анализ частоты назначения врачами различных классов ГП выявил, что наиболее часто назначаемыми препаратами остаются ингибиторы АПФ (95,8 % в сравнении с 88,7 % в 2002 г.). Частота назначения β-блокаторов, диуретиков и α-адреноблокаторов не претерпела существенных изменений. Отмечена тенденция к уменьшению частоты назначения антагонистов кальция (68,2 % против 80,1 % в 2002 г.) и препаратов с центральным механизмом действия (7,5 % против 12,7 % в 2002 г.) и, наоборот, значительный рост частоты назначения антагонистов рецепторов АТII (30,2 % против 17,9 % в 2002 г.) (рис. 3).

Важное значение представляет анализ структуры каждого класса ГП по разным препаратам и торговым наименованиям.

Так, основу класса ингибиторов АПФ составили 5 препаратов: эналаприл (21 %), лизиноприл (19 %), периндоприл (17 %), фозиноприл (15 %) и рамиприл (10 %); их совокупная доля превысила 82 %. Доли остальных представителей класса ингибиторов АПФ составили менее 5 % (рис. 4).

В сравнении с результатами ПИФАГОР I доля каптоприла потеряла свое лидирующее положение в ряду ингибиторов АПФ и уменьшилась в 3,5 раза (6 % против 21 % в 2002 г.). Отмечается уменьшение доли эналаприла (на 25 %) и увеличение доли лизиноприла (на 35 %). Изменение соотношения долей этих препаратов объясняется их различиями в фармакологии и фармакокинетике: лизиноприл, не являясь пролекарством, характеризуется гидрофильностью, большим периодом полувыведения, полной почечной экскрецией в активном виде. Такие свойства обеспечивают лизиноприлу продолжительностью действия 24 ч при однократном приеме в сутки, быстроту достижения гипотензивного эффекта и нефропротективного эффекта (уменьшение протеинурии) [4]. Увеличились доли и других ингибито-

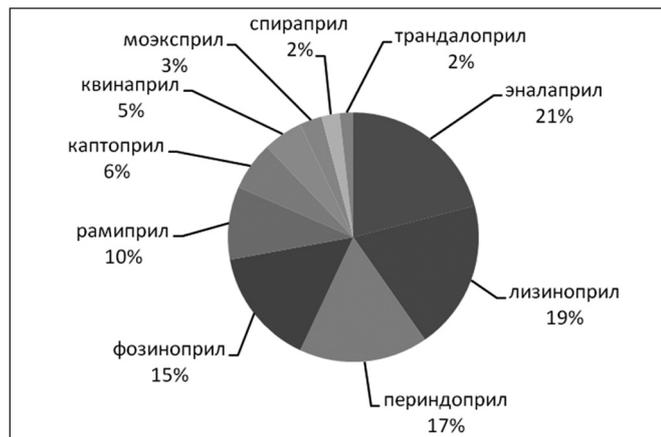
ров АПФ, обладающих более высокими липофильностью, продолжительностью действия и влиянием на тканевом уровне: периндоприла (на 21 %), рамиприла (на 50 %) и, особенно, фозиноприла (на 150 %) (рис. 5). Столь значительному росту места фозиноприла не могли не способствовать крупные Российские клинические исследования, посвященные изучению его клинической и экономической эффективности в усло-



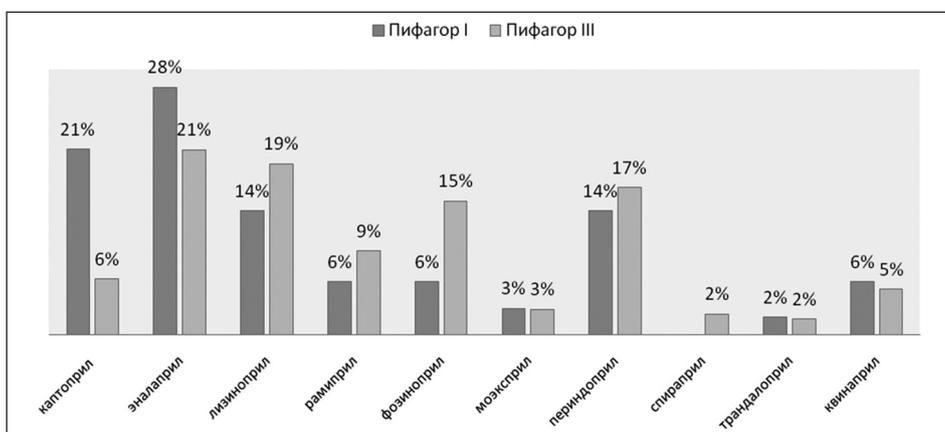
**Рис. 3.** Сравнение частоты назначения различных классов ГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (%)

виях реальной практики в России (ФЛАГ, ФАГОТ).

В классе ингибиторов АПФ врачи назвали 31 торговых наименований препаратов, которые они назначают пациентам с АГ. Наиболее часто врачи используют престариум (51 % опрошенных врачей), диротон (47 %), энап (38 %), эналаприл (30 %) и моноприл (32 %).



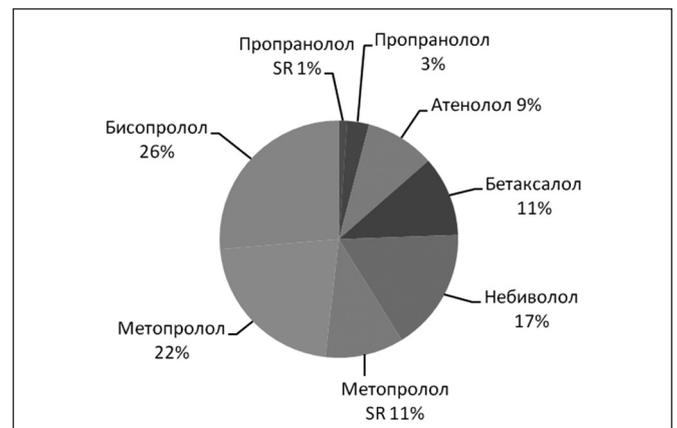
**Рис. 4.** Структура распределения препаратов класса ингибиторов АПФ (доли, %)



**Рис. 5.** Сравнение структуры класса ингибиторов АПФ по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (доли, %)

По результатам опроса врачей основу класса  $\beta$ -блокаторов составили лекарственные формы метопролола (33 %) и бисопролол (26 %), чуть меньшая доля принадлежит небиволу (17 %) и бетаксалолу (11 %) (рис. 6). Метопролол представлен лекарственной формой быстрого высвобождения (22 %) и контролируемого высвобождения (11 %), причем увеличение доли метопролола наблюдается именно за счет метопролола SR/CR. Вместе с тем, ле-

карственные формы метопролола с контролируемым высвобождением были разработаны для улучшения переносимости терапии и возможности достижения целевых доз у больных с ХСН, что доказано повышает их выживаемость. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществах этих лекарственных форм метопролола в лечении АГ.



**Рис. 6.** Структура распределения препаратов класса  $\beta$ -блокаторов (доли, %)

В 2002 г. основу класса  $\beta$ -блокаторов представляли атенолол, метопролол и пропранолол (их совокупная доля 77 %). По данным ПИФАГОР III наблюдается значительное уменьшение доли пропранолола в разных лекарственных формах (4 % против 20 % в 2002 г.) и атено-

лола (9 % против 31 % в 2002 г.). Таким образом, врачи не рассматривают «старый» пропранолол в качестве современного ГП, а уменьшение доли атенолола вероятно связано с влиянием результатов крупных мета-анализов последних лет, показавших не только отсутствие преимуществ атенолола перед другими β-блокаторами и другими классами ГП по влиянию на отдаленные исходы АГ, но также наличие неблагоприятных метаболических эффектов и повышение риска развития сахарного диабета [5, 6, 7]. Наряду с этим возросла значимость новых препаратов класса β-блокаторов — бисопролола (26 % против 10 %), бетаксалолола (11 % против 3 %), небиволола (17 % против 10 %) (рис. 7).

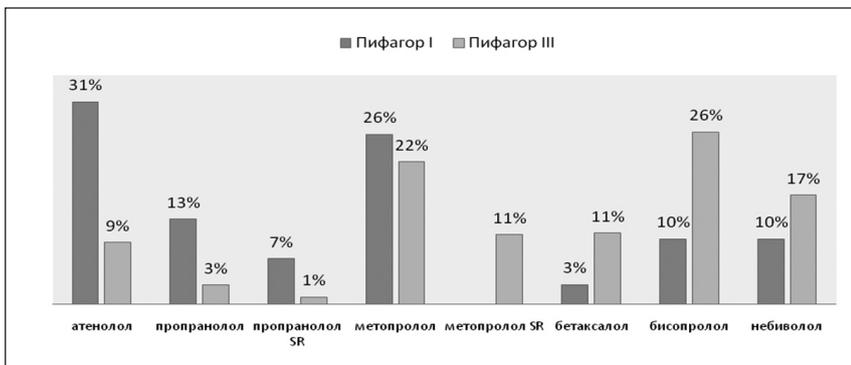


Рис. 7. Сравнение структуры класса β-блокаторов по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (доли, %)

В классе β-блокаторов врачи указали 33 торговых наименования препаратов; среди них наиболее часто назначают конкор (75 % опрошенных врачей), эгилек (41 %), беталок-зок (21 %) и локрен (24 %).

Третье место в структуре ГП по результатам опроса врачей занимает класс диуретиков, представленный на 2/3 индапамидом и на 1/3 гидрохлортиазидом; доля фуросемида составила 6 %. В сравнении с данными 2002 г. отмечается существенное увеличение доли индапамида, особенно за счет ретардной формы, что согласуется с результатами крупных международных исследований по доказательству ее эффективности как по влиянию на «суррогатные» точки АГ (регресс ГЛЖ, исследование LIVE, регресс МАУ, исследование NESTOR) так и по влиянию на отдаленные конечные точки (исследования HUYET). Кроме того, в России были проведены крупные многоцентровые клинические исследования арифона-ретард (АРГУС, АРГУС-2, МИНОТАВР), показавшие высокую эффективность и безопасность препарата в условиях реальной практики. Уменьшение доли гидрохлортиазидов в приверженности врачей для лечения АГ объясняется данными мета-анализа о наибольшей частоте новых случаев сахарного диабета при его

применении, при этом относительный риск развития сахарного диабета условно принят за 1,0 именно для диуретика [7]. В ряду класса диуретиков врачи называют 21 торговых наименований, среди которых по частоте назначения лидируют гипотиазид (63 %), арифон (34 %) и арифон-ретард (28 %).

Четвертым по частоте назначения врачами является класс антагонистов кальция. Лидирующее положение среди всех препаратов занимает антагонист кальция III поколения амлодипин (доля 31 %); его доля возросла более чем вдвое в сравнении с 2002 г. (рис. 8). Суммарная доля «старых» препаратов короткого действия (нифедипин, дилтиазем, верапамил) уменьшилась с 45 % до 27 %, а доля лекарственных форм пролонгированного действия (ретардных форм) — увеличилась с 33 % до 40 % (рис. 9).

Значительному возрастанию роли амлодипина в лечении пациентов с АГ неразрывно связано с результатами нескольких крупнейших международных клинических исследований (ALLHAT, ACSOT, VALUE, PREVENT, CAMELOT), показавшими высокую гипотензивную эффективность препарата, что обеспечивает предупреждение риска развития

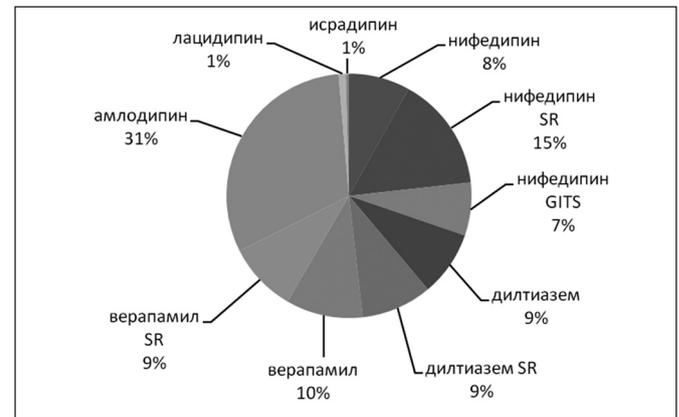


Рис. 8. Структура препаратов класса антагонистов кальция (доли, %)

сердечно-сосудистых осложнений, но и клинически значимый антиатеросклеротический эффект прежде всего по регрессу каротидного атеросклероза у пациентов с АГ. Среди ретардных форм нифедипина врачи стали использовать нифедипин ГИТС (7 % против 0 % в 2002 г.), представляющий наиболее оптимальную форму контролируемого высвобождения нифедипина для длительного контроля уровня АД. Данная лекарственная форма нифедипина в двух

крупных международных клинических исследованиях доказала возможность благоприятного влияния на прогноз и снижения риска развития коронарных и церебральных осложнений как у пациентов с АГ (исследование INSIGHT), так и пациентов с ИБС (исследование ACTION).

Таким образом, в структуре класса антагонистов кальция по данным опроса врачей доля препаратов пролонгированного действия, имеющих наиболее важное значение для достижения эффективности и безопасности антагонистов кальция при длительном применении, существенно возросла (до 73%), в то время как в 2002 г. их доля составляла лишь 55% (рис. 9).

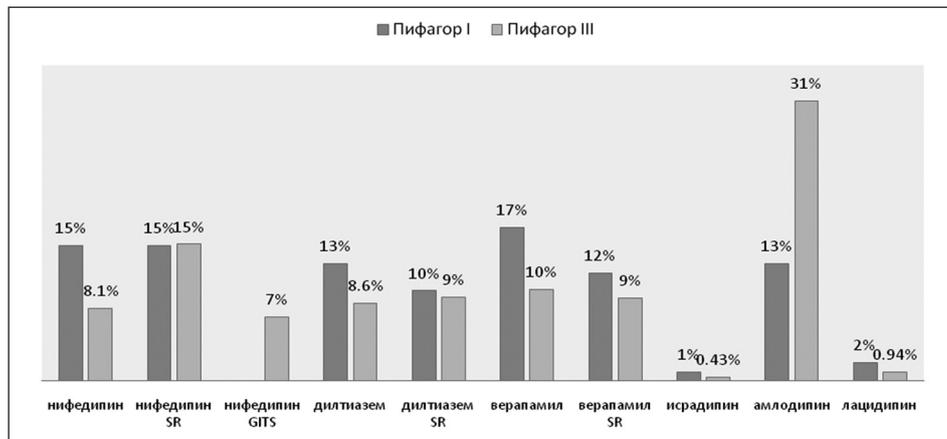


Рис. 9. Сравнение структуры класса антагонистов кальция по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (доли, %)

В классе антагонистов кальция врачи отметили 45 различных торговых наименований, что связано с большим многообразием лекарственных форм препаратов. Наиболее часто врачи называли амлодипин (34% опрошенных врачей), нормодипин (29%) и норваск (27%). В ряду препаратов нифедипина врачи указали 16 торговых наименований; наибольшая частота назначения приходится на формы короткого действия кордафлекс и коринфар (12% и 10% опрошенных врачей), из форм пролонгированного действия наибольшую частоту имеет кордипин XL и коринфар-ретард (8% и 6,9%, соответственно).

Доля нового класса ГП антагонистов рецепторов АТII составляет 8% в приверженности врачей. Как и в 2002 г. наиболее часто врачи назначают лозартан (его доля составляет 34%) и валсартан (22%); доли других препаратов (ирбесартан, телмисартан и кандесартан) не превышают 10% (рис. 10).

В классе антагонистов рецепторов АТ II врачи указали 14 торговых наименований; чаще всего врачи отмечали лозап (36%), теветен (22%) и диован (22%).

Среди препаратов класса  $\alpha$ -блокаторов основную долю представляет доксазозин (72%).

Анализ структуры препаратов с центральным механизмом действия показал, что наибольшая доля принадлежит препаратам II поколения: моксонидину (56%) и рилменидину (17%); доля клофелина уменьшилась вдвое (27% против 48% в 2002 г.), но по частоте назначения его указали 22% опрошенных врачей.

По данным опроса, при выборе ГП врачи учитывают такие факторы, как сопутствующие заболевания (91% опрошенных врачей), степень повышения АД (89%), наличие поражения органов-мишеней (83%), возраст пациентов (77%), которые позволяют индивидуализировать выбор фармакотерапии в эмпирическом подходе лечения АГ.

С другой стороны, врачи указали и такие факторы как степень доказанности эффективности (69%), стоимость препарата и социальный статус пациента (66%), которые по рекомендациям ВОЗ также имеют важное значение в достижении высокой эффективности антигипертензивной терапии. Значительно реже учитывается опыт лечебного учреждения — 17% и реклама — 3%.

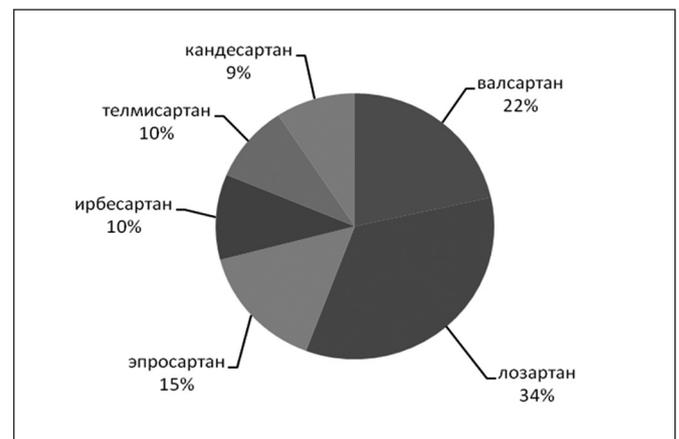


Рис. 10. Структура препаратов класса антагонистов рецепторов АТII (доли, %)

Важное значение при проведении антигипертензивной терапии имеет не только выбор ГП, но и критерии оценки эффективности лечения. С 2001 года в международные и национальные рекомендации по лечению АГ было введено понятие «целевого уровня АД», как уровня при котором достигается максимальное снижение риска развития осложнений

АГ. Один из вопросов анкеты был посвящен анализу позиции врачей по уровню снижения АД у пациентов с АГ. 70 % опрошенных врачей указали на целевой уровень АД 140/90 мм.рт.ст. и менее; еще 6 % указали на необходимость достижения более низкого уровня (до 130/80 мм рт.ст.) у пациентов высокого риска, с сопутствующим сахарным диабетом, почечной недостаточностью, что полностью соответствует настоящим рекомендациям ВНОК. Однако, 18 % врачей по-прежнему предпочитают снижать АД до «рабочего уровня», а 9 % считают «идеальным» снижение АД до 110/70–130/90 мм.рт.ст. для всех пациентов с АГ.

В рекомендациях последних лет (ВНОК 2004 г., 2008 г.) повышается роль комбинированной антигипертензивной терапии для достижения лучших результатов лечения и увеличения доли пациентов, имеющих целевой уровень АД. В исследовании ПИФАГОР I около 50 % врачей использовали тактику монотерапии (в соответствии с рекомендациями тех лет) в лечении пациентов с 1 и 2 степенью АГ. Анализ предпочтения врачей в вопросе тактики назначения ГП показал, что подавляющее большинство врачей (около 70 %) в настоящее время предпочитают использовать комбинированную антигипертензивную терапию в лечении пациентов с АГ и лишь 28 % врачей остаются приверженными к поиску эффективной монотерапии (рис. 11). Чаще всего при проведении комбинированной антигипертензивной терапии врачи назначают свободные комбинации ГП, реже — фиксированные комбинации и 29 % назначают низкодозовые комбинации. Эти данные согласуются с современными тенденциями по повышению роли комбинированной терапии в лечении АГ, основанной на результатах последних крупных клинических исследований (ASCOT-BLA, ACCOMPLISH).

Большинство опрошенных врачей предпочитают назначать комбинации на основе диуретиков: комбинацию ингибиторов АПФ с диуретиком или ком-

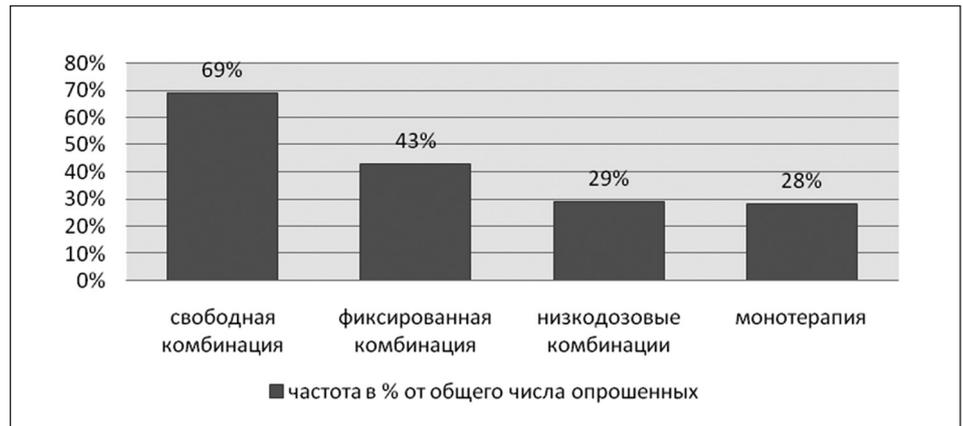


Рис. 11. Тактика назначения гипотензивных препаратов

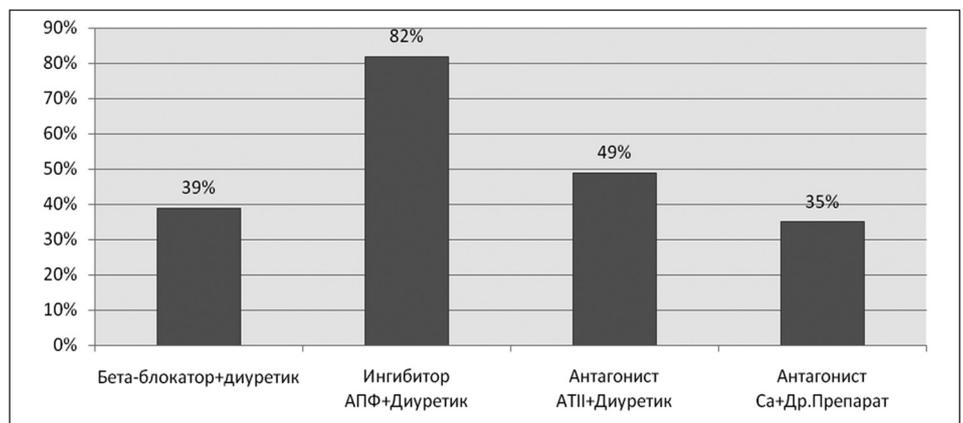


Рис. 12. Приверженность врачей к различным комбинациям гипотензивных препаратов (частота, %)

бинацию  $\beta$ -блокаторов с диуретиком. Вместе с тем, около 50 % врачей используют другие возможности современной комбинированной терапии, не содержащей диуретики: комбинации антагонистов кальция с ингибиторами АПФ или  $\beta$ -блокаторами (рис. 12).

Из современных фиксированных комбинированных препаратов 82 % опрошенных врачей предпочитают использование сочетаний ингибитора АПФ с диуретиком, антагонистов рецепторов АТII с диуретиком (49%),  $\beta$ -блокаторов с диуретиков (39%) и антагонистов кальция с другим препаратом (35%). Среди торговых наименований чаще всего врачи называют низкодозовый препарат Нолипрел (40 % опрошенных врачей), Энап-Н (26%), Лозап плюс (27%), Энап-НЛ (18%) и Ко-ренитек (18%), Экватор (17%).

### Заключение

1. Анализ позиции врачей при проведении антигипертензивной терапии в реальной практике показал соответствие современным национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ.

2. При выборе ГП врачи используют рекомендуемых ВОЗ/МОАГ факторы, включающие факторы риска, факторы, влияющие на прогноз, степень доказательности эффективности и безопасности ГП, социально-экономический статус пациентов.

3. Врачи показали приемлемость понятия «целевого» уровня АД в качестве критерия оценки эффективности антигипертензивной терапии.

4. Врачи стали адекватно оценивать и учитывать преимущества и недостатки разных классов ГП при эмпирическом выборе терапии, основанные на современных данных доказательной медицины. В результате распределение основных классов ГП при выборе врачами стало более сбалансированным. Качественно изменилась структура назначаемых ГП: значительно сократилась доля «старых» препаратов короткого действия, а также препаратов, имеющих неблагоприятный профиль безопасности. Врачи показали высокую приверженность к использованию оригинальных ГП (их доля составила 43,3%). Врачи активнее стали использовать комбинированную антигипертензивную терапию, применяя фиксированные и низкодозовые комбинации.

*Исследование выполнено при поддержке РГНФ (грант 09-06-00192 а).*

**Аналитическая группа исследования ПИФАГОР выражает благодарность всем участникам исследования, в том числе руководителям центров:**

Морозовой Т.Е., Андрушишиной Т.Б. (Москва); Косьяковой Н.И. (Пущино, Мос. Обл.); Трофимовой Н.Н. (Наро-Фоминск, Мос. Обл.); Морозову С.Л. (Санкт-Петербург); Чернову Ю.Н., Батищевой Г.А. (Воронеж); Козлову С.Н., Рачиной С.А. (Смоленск); Филиппенко Н.Г. (Курск); Бочоришвилли М.И. (Липецк); Шмыковой Е.А. (Белгород); Хохлову А.Л. (Ярославль); Барабашкиной А.В. (Владимир); Петровской Е.В. (Самара), Верижниковой Е.В. (Саратов); Дмитриевой О.А., Гудовой Е.Н. (Саранск); Батурину В.А. (Ставрополь); Орловой Е.А., Вязовой И.В. (Астрахань); Башировой С.Б. (Махачкала); Смоленской О.Г. (Екатеринбург); Габбасовой Л.А. (Челябинск); Сидоренковой Н.Б. (Барнаул); Зайцевой О.Е. (Уфа); Бочановой Е.Н. (Красноярск); Трапезниковой Б.В. (Сургут); Ронь Г.А. (Ноябрьск); Филатову А.П., Гомовой Т.А. (Тула), Слободенюк Е.В. (Хабаровск); Болдановой Н.Ю., Мацаковой С.В. (Элиста); Данильченко О.А., Елисеевой Е.В. (Владивосток).

**Литература**

1. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и соавт. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. / Российский кардиологический журнал, 2006, № 4, стр. 45–50.
2. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии. / Качественная клиническая практика 2002, № 3, стр. 47–53.
3. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР). / Кардиология 2003, № 11, стр. 23–26.
4. Еремича Ю. Н., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Тарасов А. В. и соавт. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию. / Фарматека 2003, № 12, стр. 101–108
5. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L. H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? / Lancet 2004, v. 364, p. 1684–1689.
6. Lindholm L. H., Carlberg B., Samuelsson O. Should  $\beta$ -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. / Lancet 2005, v. 366, p. 1545–1553.
7. Elliott W., Meyer P. M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. / Lancet 2007, v. 369, p. 201–207.

# Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после эндоваскулярных вмешательств

Е.П. Дронова, Ю.М. Лопатин

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр*

Клопидогрел — важнейшая часть фармакотерапии и профилактики острого коронарного синдрома — проявления ишемической болезни сердца (ИБС), в т.ч. и при проведении чрескожных коронарных вмешательств. Действительно, сама специфика интервенционных технологий обосновывает клиническую необходимость более агрессивной антиагрегантной терапии, чем просто применение ацетилсалициловой кислоты, для профилактики осложнений, как в ранние, так и в отдаленные сроки после вмешательства [1-3]. Согласно современным рекомендациям по лечению ИБС, патогенетическим направлением для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений является долгосрочная фармакотерапия лекарственными средствами, ингибирующими функцию тромбоцитов [1]. Особую важность антиагреганты приобретают при эндоваскулярном протезировании (стентировании) коронарных артерий.

Современная фармацевтическая промышленность предлагает большое количество различных по цене вариантов клопидогрела, начиная от оригинального препарата и заканчивая генериками (воспроизведенными копиями). Практических врачей беспокоит вопрос о тождественности генериков оригиналу, хорошо изученному в многочисленных многолетних мультицентровых клинических исследованиях [4]. Причем важным представляется не просто фармацевтическое соответствие, которое должны контролировать соответствующие органы, разрешающие регистрацию генериков, но и клиническое, которое изучить значительно сложнее. Практика показывает, что добиться полного химико-фармацевтического соответствия генериков ориги-

налу на этапе производства, как правило, не удается вследствие различных подходов разных производителей к процессу химического синтеза одного и того же вещества и к культуре производства лекарственных форм.

Сравнительное изучение состава и характеристик генериков оригинального клопидогрела (Плавикс, Sanofi-aventis, Франция) [5] показало, что большинство его копий содержит заниженное по массе количество клопидогрела в таблетке, имеет повышенное количество продуктов гидролиза, что свидетельствует о незавершенном процессе химического синтеза, большем содержании примесей (в 2-13 раз), влияние которых на организм пока не изучено. Немаловажно, что подтверждена высокая стабильность таблеток оригинала, изученная в течение 3 месяцев, в то время как по ряду генериков нарастало количество посторонних веществ, что свидетельствует о нестабильности произведенного продукта.

Все эти химические отличия генериков от оригинала создают предпосылки для проверки клинического соответствия препаратов и заявления о том, что генерик — это полный аналог оригинала, только дешевле. Не отрицая важности качественных генериков для системы здравоохранения, отсутствие данных о фармакотерапевтической эквивалентности «аналогов» делает невозможным достоверный прогноз заболевания и не позволяет в полной мере решать тактические и стратегические вопросы лечения. Кроме того, важно знать, какие расходы понесет общественное здравоохранение, больной, его семья в том случае, если более дешевый по сравнению с оригиналом препарат, окажется менее эффективным. Несомненно, если мы ведем речь об ИБС, по-

добная «экономия» на утилитарной стоимости может обернуться в реальности большими расходами, поскольку придется тратиться на лечение осложнений, что значительно дороже.

Экономическая составляющая применения Плавикса изучена достаточно подробно, в том числе и при ИБС и сводится она к следующему [6]:

- Клопидогрел в сравнении со стандартной антитромбоцитарной терапией снижает стоимость первичной и последующих госпитализаций при ИБС вследствие большей эффективности, несмотря на более высокую утилитарную стоимость (стоимость на курс лечения);
- Инкрементальная стоимость за предотвращенное тяжелое событие при ИБС не превышает таковую при использовании других лечебных стратегий препаратами меньшей стоимости;
- Антитромбоцитарная терапия острого коронарного синдрома с использованием клопидогреля в Российской Федерации экономически оправдана спасенными жизнями пациентов.
- Стоимость антиагрегантной терапии ИБС существенно меньше, чем затраты на лечение осложнений, возникающих при ее отсутствии.

Подтверждения экономической целесообразности применения клопидогреля при ИБС получены и за рубежом [7]. Однако, нам не удалось найти в литературе сопоставления экономических аспектов применения оригинального клопидогреля и его генериков. Поэтому цель данной работы — проведение клинико-экономического анализа «затраты/эффективность» оригинала (Плавикс, Sanofi-aventis, Франция) и генерика (Зилт, КРКА, Словения) у больных ИБС, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам — транслюминальной баллонной ангиопластике (ТЛБАП) со стентированием.

В анализ были включены данные историй болезней 212 пациентов ИБС (182 мужчины, 30 женщин) в возрасте от 30 до 76 лет (средний возраст  $55 \pm 7,4$  лет), проходивших стационарное лечение в Волгоградском областном кардиологическом центре, а затем наблюдавшихся в поликлинике этого же учреждения в течение года. Показаниями к проведению ТЛБАП со стентированием явились сохраняющиеся приступы стенокардии на фоне комплексной антиангинальной терапии, наличие распространенной зоны ишемии при неинвазивных методах исследования, гемодинамически значимое поражение коронарного русла.

Средний функциональный класс (ФК) тяжести стабильной стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов составил  $2,7 \pm 0,2$ , а средний ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью — Йоркской ассоциации сердца —  $2,05 \pm 0,1$ .

Истории болезни были разделены на 2 равные группы по основному признаку — больные первой группы получали Плавикс, другой — Зилт. Группы были сопоставимы по половозрастному составу, длительности заболевания, характеру проведенного вмешательства (табл. 1) Больные получали клопидогрел (в одной группе Плавикс, в другой — Зилт) по одинаковой методике — сначала назначалась нагрузочная доза 300 мг как минимум за 6 часов до проведения эндоваскулярного вмешательства и в дальнейшем 75 мг/сут в течение года.

Продолжительность наблюдения составила один год, в течение которого осуществлялось динамическое наблюдение. Пациенты принимали базисную терапию основного заболевания (выбор лекарственных препаратов и их дозировок осуществлялся в соответствии с утвержденными внутрибольничными стандартами ведения данной категории пациентов), при этом допускался прием лекарственных средств, предназначенных для лечения сопутствующих заболеваний в процессе предоперационной подготовки. Регистрировались сведения о дозе и кратности назначения этих препаратов. Все коронарограммы выполнены на одной установке — оценивались локализация и степень поражения коронарных артерий, гемодинамически значимыми считалось сужение просвета коронарной артерии на 50 % и более.

Для получения показателей цены медицинской услуги использовались тарифы ОМС на услуги на декабрь 2009 г, стоимость медицинских услуг при оказании в ГУЗ «ВОКЦ» высокотехнологичной помощи в 2009 году Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, согласно стандартам по диагностике и оказанию медицинской помощи, разработанных МИАЦ РАМН.

Затраты на лечение пациентов с использованием таких групп лекарственных средств как  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, антагонисты кальция, аспирин, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, триметазидин при условии проведения ТЛБАП определялись по средневзвешенным ценам за 2009 год (на момент окончания исследования) по данным прайс — листа компании «Протек» и розничным ценам на лекарственные средства в аптечных сетях («Волгофарм», «Пересвет», «Аптека 36,6»). При анализе применения лекарствен-

Таблица 1

Характеристики больных, включенных в анализ

Показатель	Плавикс (n=106)	Зилт (n=106)
Возраст, лет	55,0±0,8	54,8±0,9
Мужской пол, n (%)	92 (86,8 %)	90 (84,9 %)
Средняя длительность заболевания, лет	3,7±0,4	3,7±0,4
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	76 (71,7 %)	76 (71,7 %)
Предшествующее КШ, n (%)	4 (3,8 %)	4 (3,8 %)
ФК стенокардии	2,7±0,1	2,6±0,1
Аневризма ЛЖ, n (%)	5 (4,7 %)	4 (3,8 %)
ФК ХСН	2±0,01	2±0,01
Артериальная гипертензия, n (%)	104 (98,1 %)	102 (96,2 %)
Сахарный диабет, n (%)	21 (19,8 %)	13 (12,3 %)
Ожирение, n (%)	44 (41,5 %)	35 (33 %)
Курение, n (%)	40 (37,7 %)	44 (41,5 %)
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	10 (9,4 %)	9 (8,5 %)

Примечание. КШ — коронарное шунтирование; ЛЖ — левый желудочек

ных средств в стационаре проводилась выборка цен прайс-листов нескольких дистрибьютеров (ГУП «Волгофарм», ЗАО «Протек-2», ЗАО «АЭРОМЕД», ЗАО «Аптека-Холдинг», ЗАО «СИА Интернейшн Волгоград», ЗАО «Фармацевт» ЗАО «Рифарм», ООО «Аптека-Холдинг-1», ООО «Мелодия здоровья», ООО «Ниже-Волжская мед-компания», ООО «Экстрем-Фарм») и расчеты проводились по усредненным ценам.

Прямые немедицинские затраты не учитывались вследствие идентичности таковых для всех больных (доставка бригадой «Скорой помощи» в стационар по неотложным показаниям). Анализ непрямых затрат также не проводился.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ Microsoft XH, StatSoft Statistica 6.0, программы BIOSTAT. Проводился дисперсионный анализ повторных измерений. Для определения степени значимости переменной в отношении непрерывных показателей использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферони, для дискретных показателей — критерий  $\chi^2$ . Изменения считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

Клинико-демографические характеристики пациентов, истории болезни которых были включены в исследование, приведены в табл. 1. Достоверных различий между группами больных, принимавших Плавикс или Зилт, не было. По данным коронарной ангиографии не было выявлено достоверных различий по степени и характеру поражения коронарного русла в сравниваемых группах больных. Так, многососудистое поражение КА выявлено у 81 (76,4 %) пациентов ИБС, принимавших Плавикс (в группе

Зилт — у 69 (65,1 %), однососудистое поражение отмечалось, соответственно у 25 (23,6 %) и 37 (34,9 %) больных. В первой группе больных ИБС (группа Плавикса) поражения передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей ветви (ОВ), диагональной ветви (ДВ), ветви тупого края (ВТК) и правой коронарной артерии (ПКА) наблюдались, соответственно, у 81 (76,4 %), 52 (49 %), 22 (20,7 %), 31 (29,2 %) и 68 (64,1 %) пациентов. В группе Зилта поражения ПМЖВ, ОВ, ДВ, ВТК и ПКА наблюдались в 89 (83,9 %), 46 (43,4 %), 13 (12,3 %), 22 (20,7 %) и 58 (54,7 %) случаях.

Среднее количество реваскуляризированных бассейнов на 1 пациента составило 1,5±0,07 (группа Плавикса) и 1,3±0,03 (группа Зилта). В группе больных ИБС, получавших Плавикс, было имплантировано 154 стента (в среднем 1,4±0,07 на 1 пациента), в группе Зилта — 128 и 1,2±0,04, соответственно.

Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде приведена в табл. 2. Анализ выявил, что в раннем послеоперационном периоде инфаркт миокарда (ИМ) достоверно чаще встречался в группе Зилта, чем Плавикса (7,5 % и 2,8 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Также в этой группе отмечались случаи ранних тромбозов стентов — 5,7 % против 0,9 % в группе Плавикса и случаи проведенных рестентирований коронарных артерий в раннем послеоперационном периоде — 2,8 % против 0,9 % в группе Плавикса.

Таким образом, налицо достоверно более высокая клиническая эффективность Плавикса в сравнении с Зилтом, выразившаяся в меньшем количестве периоперационных осложнений, часть из которых представляет угрозу жизни.

При анализе общих затрат в исследуемых группах общие прямые медицинские затраты в периопера-

Таблица 2

Осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС подвергшихся ТЛБАП со стентированием

Осложнения	Количество (%)	
	Плавикс (n=106)	Зилт (n=106)
Острый инфаркт миокарда	3 (2,8%)	8 (7,5%)*
Тромбоз стента	1 (0,9%)	6 (5,7%)*
Рестентирование	1 (0,9%)	3 (2,8%)*
Нарушения ритма сердца, интраоперационно	4 (3,8%)	4 (3,8%)
Реперфузионный синдром	1 (0,9%)	3 (2,8%)
Диссекция КА	4 (3,8%)	3 (2,8%)
Диссекция ПБС	0	1 (0,9%)

Примечание: КА-коронарная артерия; ПБС-подвздошно-бедренный сегмент; \* - p<0,05

ционном периоде у пациентов, принимавших Плавикс, были меньше вследствие меньшей стоимости осложнений на 6 053 руб./больной, затраты на фармакотерапию были — 10 561 руб./больной в группе Плавикс и 12 438 руб./больной в группе Зилт (табл. 4, рис. 1).

Дополнительные расходы во время проведения эндоваскулярного вмешательства в группе Плавикса составили — 671 руб./больной (коронароангиография — у 3, имплантация ЭКС у 1 больного). В группе больных, получавших Зилт, дополнительные расходы

были больше в 4,4 раза и равнялись 2 938 руб./больной (рестентирование — у 2 пациентов, коронароангиография — у 1 пациента), что связано с большим количеством проведенных вмешательств вследствие возможно меньшей эффективности Зилта в сравнении с Плавиксом.

В группе Плавикса в течение 1 года наблюдения госпитализация потребовалась в 32 случаях, при этом средний койко-день составил 17,7 дня, выполнено всего 1 повторное вмешательство (табл. 3). За год наблюдения в среднем потребовалось 5 амбулатор-

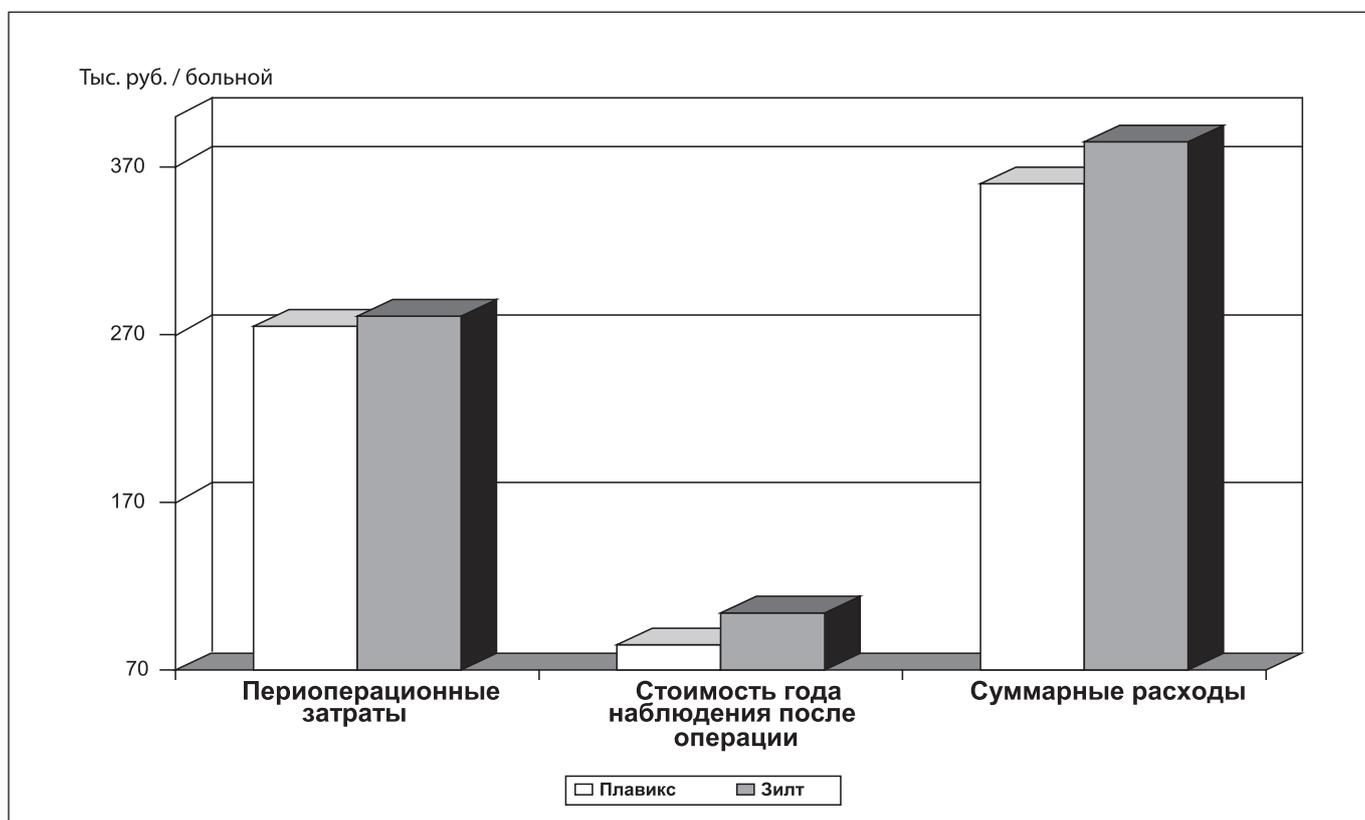


Рис. 1. Результаты клинико-экономического анализа в группах

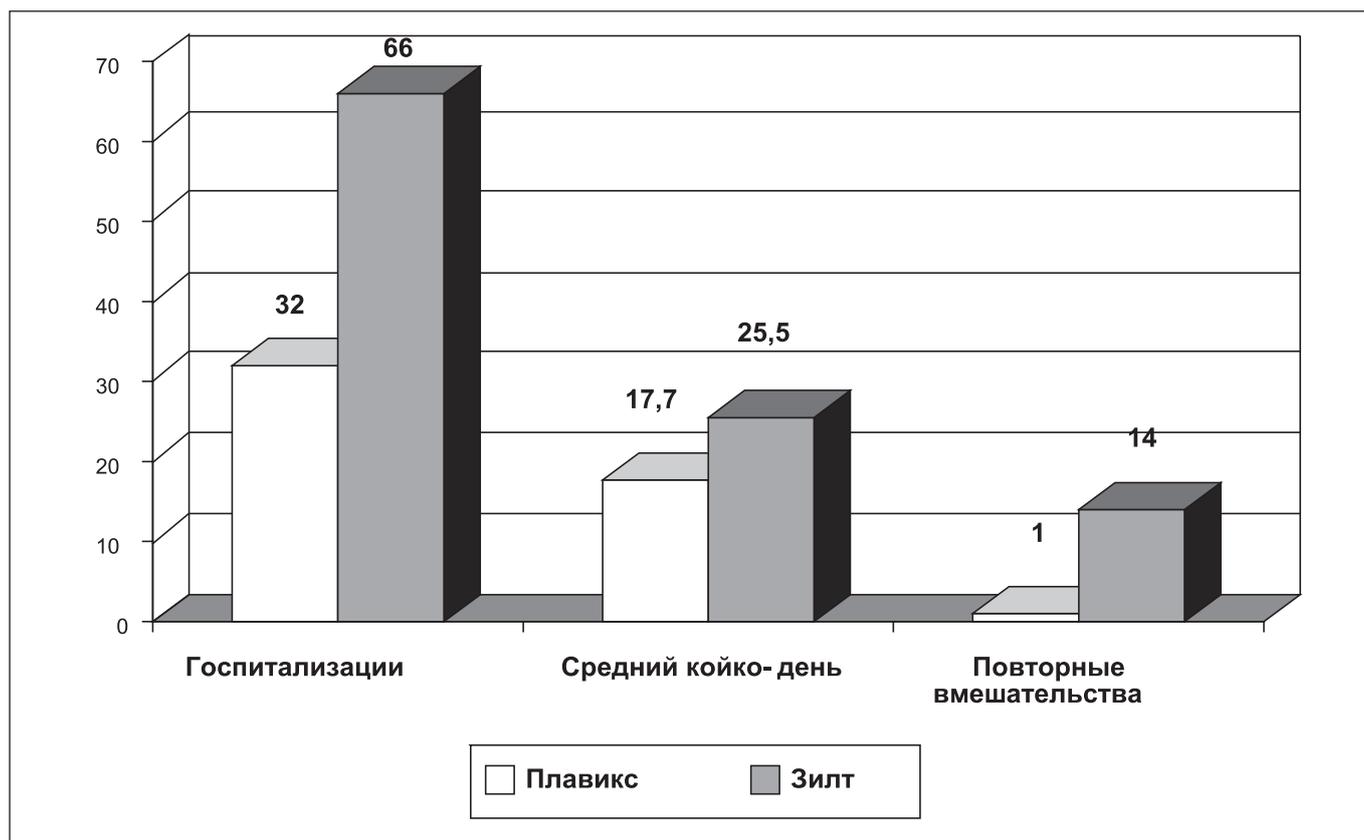


Рис. 2. Частота госпитализаций, повторных хирургических вмешательств и средний койко-день в группах при анализе за год

ных визитов/больной. В то же время в группе больных, получавших Зилт, в течение года наблюдения госпитализация потребовалась в 2 раза чаще (66 случаев), при этом средний койко — день составил 25,5 дня (на 44,1 % больше, чем в группе Плавикса) (рис. 2).

Повторные вмешательства в группе Зилт потребовались большему числу пациентов, чем у тех, кто лечился Плавиксом, — выполнено 14 (13,2 %) повторных вмешательств. В семи (6,6 %) случаях выполнена ТЛБАП со стентированием, в 7 (6,6 %) — коронарное шунтирование. Всего же необходимость в оператив-

ных вмешательств в группе Зилта была 14 раз выше, чем в группе Плавикса, в течение года. Количество амбулаторных визитов в группе Зилта значительно не отличалось от такового в группе Плавикса.

Таким образом, при применении Плавикса частота коронарных событий, госпитализаций и повторных хирургических вмешательств в течение года после выполнения операции у больных ИБС меньше, чем при использовании Зилта.

Усредненные прямые медицинские затраты за весь период наблюдения за больными ИБС, вклю-

Таблица 3

Диагностические группы и количество повторных госпитализаций

Диагностические группы	Плавикс (n=106)	Зилт (n=106)
Нестабильная стенокардия	6 (5,6 %)	8 (7,5 %)
Острый инфаркт миокарда	1 (0,9 %)	4 (3,8 %)
Стабильная стенокардия	15 (14,1 %)	29 (27,3 %)
Коронароангиография	2 (1,9 %)	5 (4,7 %)
ТЛБАП со стентированием	1 (0,9 %)	7 (6,6 %)
Коронарное шунтирование	0	7 (6,6 %)
Сердечная недостаточность	0	1 (0,9 %)
НРС	2 (1,9 %)	2 (1,9 %)
Всего	32 (30,2 %)	66 (62,3 %)

Примечание. НРС — нарушения ритма сердца

Таблица 4

**Средние прямые медицинские затраты у больных ИБС, подвергшихся ТЛБАП со стентированием, в исследуемых группах за весь период наблюдения**

Параметры затрат (руб./больной)	Плавикс	Зилт
Периоперационные затраты	275 016	281 051
Стоимость года наблюдения, в т.ч.:	85 381	104 294
Стоимость госпитализаций	14 992	23 701**
Стоимость амбулаторных визитов	799	924*
Стоимость повторных операций	2 449	28 079**
Стоимость фармакотерапии	67 141	51 590*
<b>ИТОГО</b>	<b>360 397</b>	<b>385 345*</b>

Примечание. \*  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$

Таблица 5

**Стоимость базисной терапии у больных ИБС, в исследуемых группах за период наблюдения**

Стоимость препаратов (руб./больной/год)	Плавикс	% больных	Зилт	% больных
Клопидогрел +аспирин, руб.	33 514	100	15 913	100
Бета-блокаторы, руб.	2 916	98,1	2 899	86,8
Антагонисты кальция, руб.	4 655	53,8	5 455	63,2
Нитраты, руб.	3 197	54,7	4 334	67,9
Ингибиторы АПФ руб.	2 934	84,9	4 174	84
Статины, руб.	7 544	92,4	8 021	71,7
Триметазидин руб.	2 202	58,5	3 317	57,5

ченными в исследование, представлены в табл. 4. Установлено, что пациенты, получавшие Плавикс, достоверно реже госпитализировались, что привело к более низким расходам, связанным с госпитализациями и повторными оперативными вмешательствами, чем для больных, лечившихся Зилтом. Несмотря на меньшую утилитарную стоимость Зилта в сравнении с Плавиксом, понесенные расходы превышали 25 тыс. руб. на каждого больного. Это означает, что если средства, отпущенные на лечение 100 больных Зилтом, направить на приобретение Плавикса для таких пациентов, то можно в течение года лечить на 7 больных больше, причем с лучшей эффективностью.

Стоимость лечения на амбулаторном этапе наблюдения у пациентов в группе Плавикса в течение 1 года составила в среднем 56 580 руб./пациент (во 2 группе — 39 152 руб./пациент). Структура затрат на медикаментозную терапию представлена в Табл. 5.

При проведении сравнительного анализа затратной эффективности в исследуемых группах (в качестве положительных результатов рассматривались отсутствие летальных исходов, острых коронарных синдромов, повторных оперативных вмешательств, возобновление стенокардии), установлено, что в периоперационном периоде у пациентов группы Пла-

викса отмечалось увеличение положительных результатов, в сравнении с группой Зилта, на 29,2% ( $p < 0,05$ ) при снижении общих затрат. В периоперационном периоде для получения 1% результативности в группе пациентов, принимавших Плавикс, необходимо было затратить 4 351 руб. (показатель «стоимость-эффективность»), в то время как в группе Зилта почти в 2 раза больше — 8 266 руб., что подтверждает клинико-экономические преимущества Плавикса перед Зилтом.

Если стоимость фармакотерапии Плавиксом отнести к суммарной стоимости лечения одного больного, то коэффициент эффективности вложений будет в 2,27 раза выше, чем аналогично рассчитанный для Зилта (0,093 и 0,041 соответственно). Следовательно, Плавикс за счет своей большей эффективности создает дополнительную экономическую ценность, позволяя в конечном итоге экономить средства общественного здравоохранения, что имеет социальную значимость. Кроме того, гуманитарная составляющая Плавикса — меньшее количество повторных оперативных процедур — делает его более оправданным средством фармакотерапии больных ИБС, нежели Зилт.

Таким образом, вследствие большей эффективности Плавикс имеет экономические преимущества перед Зилтом при оценке годового наблюдения за

больными ИБС после оперативного вмешательства на коронарных сосудах.

В свете полученных нами результатов трудно не согласиться с мнением [5], что нельзя в полной мере экстраполировать клинические свойства оригинального препарата на воспроизводимый продукт без проведения клинических исследований генериков (как правило, такие исследования или отсутствуют, или число их ограничено, причем в большинстве случаев они являются локальными, нерандомизированными и небольшими). Фармакоэкономическое сравнение применения оригинальной и генерической формы клопидогрела в нашей работе было выполнено на относительно небольшом количестве пациентов, наблюдавшихся в одном медицинском учреждении, что может рассматриваться в качестве ограничения исследования. Однако, полученные нами результаты, могут составить базу для дальнейшего комплексного анализа генерических препаратов клопидогрела с последующим обсуждением этой важной для практического

здравоохранения проблемы на страницах специализированной печати.

#### Выводы:

1. Первое отечественное клинико-экономическое сравнение двух препаратов клопидогрела у больных с ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда продемонстрировало экономические преимущества Плавикса в сравнении с генериком Зилтом.
2. Экономические преимущества Плавикса складываются вследствие достоверно более эффективного снижения осложнений основного заболевания, уменьшения повторных оперативных вмешательств и ОКС. Оправданность вложений в Плавикс выше, чем в Зилт.
3. На одинаковые средства, отпущенные на лечение Плавиксом или Зилтом в течение года, можно эффективнее пролечить большее количество больных Плавиксом.

#### Заявление о конфликте интересов

Авторы заявляют о проведении анализа в рамках плановой научной работы и об отсутствии его спонсорства со стороны какой-либо компании.

#### Литература

1. Аверков О.В. Клопидогрель: новые способности антитромбоцитарной терапии при внутрикоронарных вмешательствах и возможные перспективы использования. Фарматека. 2003;3: 36-41.
2. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet. — 2007; 369: 667-678.
3. Serruys P. W. Fourth annual American College of Cardiology international lecture: a journey in the interventional field. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47: 1754-1768.
4. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Если Клопидогрел не Плавикс... Клин.фармакол. тер. 2009;8: 34-37.
5. Gomez Y., Adams E., Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus original brand. J. Pharmaceut. Biomed. Analysis. 2004; 34: 341-348.
6. Белоусов Ю.Б., Быков А.В., Григорьев В.Ю., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ использования клопидогрела у пациентов с нестабильной стенокардией // Качественная Клиническая Практика 2003;2:48-64/
7. Thurston S.J., Heeg B., de Charro F., van Hout B. Cost-effectiveness of clopidogrel in STEMI patients in the Netherlands: a model based on the CLARITY trial // Cur Med Res Opin. — 2010; 26 (3): 641-651.

# Перспективное сравнительное клинико-экономическое исследование терапевтической эффективности ТОБРЕКС® 2Х и ТОБРОПТ при лечении бактериальных конъюнктивитов

Белоусов Д. Ю.<sup>1</sup>, Атарщиков Д. С.<sup>2</sup>, Куликов А. В.<sup>1</sup>, Зырянов С. К.<sup>3</sup>, Белоусов Ю. Б.<sup>3</sup>, Синева Г. М.<sup>4</sup>, Кумалагов А. Х.<sup>5</sup>, Пересветова Е. В.<sup>6</sup>, Манукова С. Н.<sup>7</sup>, Афанасьева Е. В.<sup>1</sup>, Колбин А. С.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

<sup>2</sup> — Эндокринологический научный центр РАМН, г. Москва

<sup>3</sup> — ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», г. Москва

<sup>4</sup> — Поликлиника № 27, г. Москва

<sup>5</sup> — Поликлиника № 140, г. Москва

<sup>6</sup> — Поликлиника № 195, г. Москва

<sup>7</sup> — Поликлиника № 31, г. Москва

<sup>8</sup> — Лаборатория клинической фармакологии Медицинского лечебно-диагностического учебно-диагностического центра, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

## Введение

Основной клинической формой бактериальных инфекций глаз по локализации является конъюнктивит.

Конъюнктивиты по скорости развития симптомов можно подразделить на молниеносные, острые и хронические:

- молниеносный конъюнктивит является неотложным медицинским состоянием, которое может привести к перфорации роговицы и потере зрения. Основными возбудителями являются *N.gonorrhoeae* и *N.meningitidis*;
- острый бактериальный конъюнктивит является сравнительно доброкачественным заболеванием со средней длительностью 7–10 дней (при отсутствии лечения) и 3–5 дней (при проведении терапии). Типичными возбудителями являются *S.aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *S.pneumoniae* и другие стрептококки, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *P.aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, а также различные виды *Enterobacteriaceae* [1–4];
- хронический бактериальный конъюнктивит — основным возбудителем является *S.trachomatis*.

В отношении наиболее значимых возбудителей инфекций глаз *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, особенно актуальна проблема резистентности к широко используемым антибиотикам [5, 6].

Выбор антибиотиков для терапии инфекционных заболеваний глаз в отечественной офтальмологической практике преимущественно производится эмпирически. Микробиологические исследования, как правило, проводятся в случае неэффективности проводимой терапии. Кроме того, не все лечебно-профилактические учреждения имеют доступ к дорогостоящим современным методам идентификации возбудителей и определения их чувствительности к антимикробным препаратам.

В проспективном многоцентровом микробиологическом исследовании структуры и резистентности к антибиотикам бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз в различных регионах России — ВИЗа (2008 г.) изучались клинически значимые последовательные штаммы микроорганизмов, выделенные у пациентов любого возраста и пола с инфекцией глаз [7]. Была изучена структура бакте-

риальных возбудителей наиболее распространённых инфекций глаз, а также их чувствительность к применяемым в офтальмологии антибиотикам в различных регионах России.

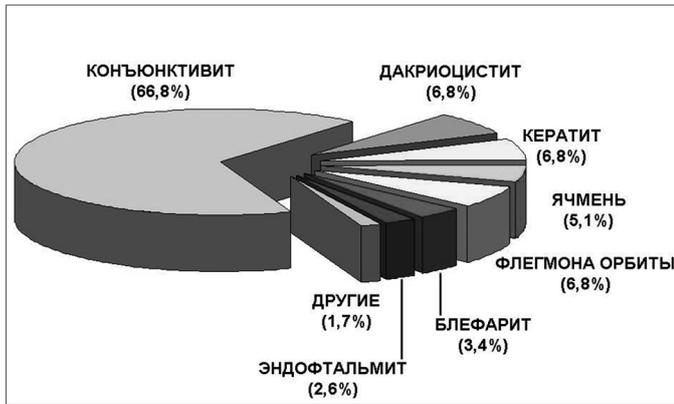


Рис. 1. Структура клинических диагнозов [7]

По результатам исследования ВИЗа наиболее распространённой бактериальной инфекцией глаз в России (2008 г.) являлся конъюнктивит — 66,8% нозологий [7]. Основными выделенными микроорганизмами при бактериальной инфекции глаз являлись *Staphylococcus spp.*, к которым относились 60,8% всех штаммов (рис. 1). Наибольшая часть (40,4%) данных штаммов была представлена *S.aureus*. Наиболее активными в отношении протестированных штаммов, в том числе *S.aureus*, являлись аминогликозиды, фторхинолоны III и IV поколений. В отношении большинства выделенных микроорганизмов низкой активностью обладали тетрациклин и хлорамфеникол (устойчивы 39,1 и 63,5% штаммов *Enterobacteriaceae spp.*, а также 25 и 33,3% штаммов коагулазонегативных стафилококков, соответственно).

По результатам исследования ВИЗа были разработаны рекомендации по оптимизации эмпирической терапии наиболее распространённых инфекций глаз.

В качестве препаратов выбора при эмпирической терапии инфекций глаз бактериальной этиологии могут рассматриваться:

1. аминогликозиды;
2. фторхинолоны (в первую очередь III и IV поколений);
3. эритромицин (исключая случаи подозрения на синегнойную инфекцию).

Учитывая высокую частоту резистентности возбудителей к тетрациклину и хлорамфениколу (левомицетину), применение данных препаратов следует ограничить.

Сегодня в РФ для лечения бактериальной инфекции глаз, в основном, используют препараты с сомнительным эффектом — сульфацил натрия (альбуцид) в 50% случаев, и с развившейся к ним резистентностью — левомицетин (18%) и тетрациклин (16%), т. е. в 84% случаев принимаются малоэффективные средства (табл. 1) [8].

Таблица 1

Объём продаж (уп.) антибактериальных офтальмологических лекарственных средств в 2009 г.

Торговое наименование (МНН)	Количество упаковок
Сульфацил натрия (альбуцид)	20 248 123,00
Левомецетин (хлорамфеникол)	7 334 534,00
Тетрациклин	6 229 967,00
Ципромед (ципрофлоксацин)	1 869 501,00
Ципролет (ципрофлоксацин)	986 887,00
ТОБРЕКС (тобрамицин)	779 713,00
Эритромицин	551 193,00
Флоксал (офлоксацин)	502 655,00
Ципрофлоксацин	208 325,00
Витабакт (пиклоксидин)	187 710,00
Гентамицин	66 395,00
Офтаквикс (левофлоксацин)	39 902,00
Колбиоцин (хлорамфеникол, тетрациклин, колистин)	29 935,00
Фуцитальмик	28 825,00
ТОБРОПТ (тобрамицин)	16 859,00
ТОБРЕКС 2X (тобрамицин)	11 446,00
Лофокс (ломефлоксацин)	7 326,00
Офлоксацин	3 196,00
Ципролон (ципрофлоксацин)	947,00
Циплокс (ципрофлоксацин)	140,00
Цифран (ципрофлоксацин)	9,00

Важным условием успешного лечения глазных бактериальных инфекций являются не только преодоление резистентности, но и соблюдение больным предписанной врачом терапии — комплаентности, которая коррелирует с частотой применения пациентом лекарственного средства, не нарушая его привычный ежедневный образ жизни.

Таковыми свойствами обладают современные офтальмологические аминогликозидные антибиотики широкого спектра действия, к которым относится тобрамицин. На офтальмологическом рынке РФ присутствуют три препарата, содержащих тобрами-

цин: ТОБРЕКС® 2X, ТОБРЕКС®, фирмы «Алкон Фармасьютикалз Лтд.» и ТОБРОПТ, фирмы «Ромфарм Компани» [8].

**ТОБРЕКС® 2X.** В состав препарата входят тобрамицин и ксантановая камедь, которая позволяет более длительно поддерживать необходимую концентрацию антибиотика на глазной поверхности. Препарат показан для лечения: блефарита, конъюнктивита, блефароконъюнктивита, кератита, кератоконъюнктивита, иридоциклита; профилактике послеоперационных осложнений [9].

Среди побочных эффектов наблюдаются:

- у 1,5 % пациентов развивается аллергическая реакция, сопровождающаяся зудом, гиперемией конъюнктивы, слезотечением;
- у 1 % пациентов отмечаются эритема и припухлость век, отёк конъюнктивы, чувство дискомфорта в глазу;
- возможно возникновение жжения и ощущения инородного тела в глазу;
- менее чем у 1 % больных наблюдаются блефарит, кератит, боль в глазу, хемоз, отложение кристаллов, изъязвление роговицы.

ТОБРЕКС® 2X применяется по 1 капле 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 7 дней. В случае развития острого тяжелого инфекционного процесса в первый день препарат закапывают по 1 капле 4 раза в сутки, далее — по 1 капле 2 раза в сутки до завершения курса лечения. Он может использоваться в педиатрии у детей от 1 года и старше в дозах, аналогичных взрослым.

Основными преимуществами его использования являются:

- удобный режим дозирования — 2 раза в день (утром и вечером) в течение недели;
- препарат не надо постоянно носить с собой;
- он перекрывает спектр наиболее вероятных возбудителей глазных инфекций.

ТОБРЕКС® содержит антибиотик широкого спектра действия тобрамицин. Показаниями к применению ТОБРЕКСА® являются блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, иридоциклит, профилактика послеоперационных осложнений в офтальмологии.

Среди побочных эффектов могут наблюдаться аллергические реакции: зуд и припухлость век, гиперемия конъюнктивы.

При нетяжёлом инфекционном процессе ТОБРЕКС® закапывают по 1–2 капли в конъюнктивальный мешок поражённого глаза каждые 4 часа. В случае развития острого тяжелого инфекционного процесса препарат закапывают каждые 30–50 мин,

по мере уменьшения воспаления уменьшают частоту инстилляций препарата.

**ТОБРОПТ** содержит антибиотик широкого спектра действия тобрамицин. Показаниями к применению являются блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, кератит, эндофтальмит, дакриоцистит, мейбомит (ячмень), профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Среди побочных эффектов наблюдаются:

- Аллергические реакции: в 15 % случаев — жжение, парестезии, зуд конъюнктивы;
- В 1–5 % случаев — гиперемия слизистой оболочки глаза, ощущение инородного тела в глазу, слезотечение;
- < 1 % случаев — блефарит, кератит, отёк век, боль в глазу, хемоз, отложение кристаллов, изъязвление роговицы.

ТОБРОПТ следует применять местно по 1 капле каждые 4 часа. При острых инфекциях можно повторять закапывание через каждые 30 минут или 1 час. При нетяжёлом инфекционном процессе препарат закапывают по 1–2 капли в конъюнктивальный мешок поражённого глаза каждые 4 часа. Препарат противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет, беременным и кормящим женщинам.

Таким образом, несмотря на схожие показания ТОБРЕКС® 2X, ТОБРЕКС® и ТОБРОПТ есть разница в составе капель, режиме дозирования, возможно в эффективности и безопасности препаратов. Учитывая разницу в стоимости препаратов тобрамицина, существует необходимость изучить и сопоставить их терапевтическую эффективность и клинико-экономические преимущества.

Нами для изучения выбраны два препарата: ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ.

### Цели исследования

**Первичной целью** исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения двух глазных форм 0,3 % тобрамицина: ТОБРЕКС® 2X («Алкон Фармасьютикалз Лтд.») и ТОБРОПТ («Ромфарм Компани») при лечении бактериальных конъюнктивитов.

**Вторичной целью** была оценка фармакоэкономических преимуществ сравниваемых препаратов для лечения бактериальных конъюнктивитов.

### Задачи исследования

- Оценка этиологической структуры возбудителей бактериальных конъюнктивитов;

- оценка сравнительной эффективности 2-и 4-х разовой в сутки схемы инстиллирования препаратов;
- сравнение безопасности терапии по частоте развития нежелательных явлений;
- оценка качества жизни (КЖ) пациентов при использовании 2-и 4-х разовой в сутки схемы инстиллирования препаратов;
- оценка фармакоэкономической приемлемости применения препаратов ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ при лечении бактериальных конъюнктивитов.

### Методология исследования

Дизайн исследования был проспективным, сравнительным, рандомизированным в параллельных группах, клинико-экономическим.

Исследуемая популяция — это пациенты, обратившиеся за медицинской помощью в поликлиники здравоохранения г. Москвы с бактериальными конъюнктивитами.

Критерии включения были следующие:

- пациенты в возрасте от 18 до 60 лет;
- клинические проявления бактериальных конъюнктивитов.

Критерии исключения были следующие:

- пациенты в возрасте до 18 и старше 60 лет;
- ношение контактных линз во время исследования;
- акантамёбная инфекция;
- предшествующая терапия офтальмологическими препаратами за 10 дней до исследования;
- известная гиперчувствительность к аминогликозидам;
- использование пероральных форм антибиотиков или противовирусных, стероидных или нестероидных противовоспалительных препаратов за 10 дней до исследования;
- участие в других клинических исследованиях;
- использование иммуносупрессивной терапии.

В исследование было включено 120 пациентов.

I группа (60 пациентов) инстиллировала вязкий раствор 0,3% тобрамицина (ТОБРЕКС® 2X) дважды в день (утром и вечером).

II группа (60 пациентов) инстиллировала 0,3% раствор тобрамицина (ТОБРОПТ) четыре раза в день каждые 4 часа.

Для препаратов сравнения период наблюдения был с февраля 2010 г. по июнь 2010 г. Расчёт результатов эффективности, безопасности и клинико-экономической эффективности — июль 2010 г.

Эффективность терапии была оценена врачами по уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов бактериальных конъюнктивитов, используя субъективные шкалы динамики течения и тяжести заболевания:

- динамика
  - выздоровление
  - улучшение
  - без изменений
  - ухудшение
- степень тяжести
  - лёгкая
  - средняя
  - тяжёлая

Полученные данные вносились врачом в индивидуальную регистрационную карту пациента (ИРК) на каждом визите больного.

Качество жизни (КЖ) пациентов с бактериальными конъюнктивитами было оценено по следующим вопросам:

- жалобы
  - чувствуете ли вы жжение в глазах в течение дня
  - отмечаете ли вы покраснение глаз
  - отмечаете ли вы слезотечение
  - отмечаете ли вы чувство инородного тела в глазу
  - отмечаете ли вы помутнение зрения
  - отмечаете ли вы светобоязнь
- жалобы во время инстилляции глазных капель
  - отмечаете ли вы чувство жжения при закапывании капель
  - отмечаете ли вы усиление покраснения глаз после закапывания капель
  - отмечаете ли вы усиление слезотечения после закапывания капель
  - отмечаете ли вы затуманивание зрения после закапывания капель

Критериями ответов были:

- 0 — данные жалобы не беспокоят
- 1 — данные жалобы практически не беспокоят
- 2 — слабо выраженные жалобы
- 3 — выраженные жалобы
- 4 — очень выраженные жалобы

Анкеты по КЖ выдавались врачом на первом (скрининговом) визите вместе с изучаемым препаратом и забирались на последнем (заключительном).

Таблица 2

График исследования

Показатели	Визит 1 (день 0) — скрининг	Визит 2 (день 3)	Визит 3 (день 7) — завершающий
Визометрия	X	X	X
Биомикроскопия	X	X	X
Оценка критериев включения/исключения	X	–	–
Бактериологическое исследование	X	–	–
Выдача препаратов сравнения	X	–	–
Выдача пациенту Анкету по КЖ	X	–	–
Сбор экономических данных	X	X	X
Сбор данных пациента о КЖ	–	–	X

Пациенты ежедневно самостоятельно заполняли Анкету.

Средняя продолжительность терапии составляла 7 дней. Период наблюдения — до 12 дней.

Препараты сравнения: 0,3 % глазной раствор тобрамицина — антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. В данном исследовании был использован вязкий раствор 0,3 % тобрамицина во флаконе-капельнице 5 мл с кратностью приёма 2 раза в день (ТОБРЕКС® 2X) и 0,3 % раствор тобрамицина во флаконе-капельнице 5 мл с кратностью приёма 4 раза в день (ТОБРОПТ).

Препарат рандомизированно выдавался врачом на первом (скрининговом) визите вместе с Анкетой пациента по оценки качества жизни (КЖ)

На последнем визите больной сдавал Анкету пациента лечащему врачу (табл. 2).

На первом визите (скрининговом) у больного брали отделяемое из глаз и отправляли в микробиологическую лабораторию ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», г. Москва для определения антибиотикочувствительности.

Ввод возвращённых ИРК и результатов анализов антибиотикочувствительности пациентов был осуществлён централизованно, Группой по управлению данными исследования, в специально разработанную базу данных в MS Excel 2007.

Соответствующие переменные представлены с использованием соответствующих описательных статистик, дискретные переменные охарактеризованы значениями и процентами, а непрерывные переменные средними значениями, стандартными отклонениями, максимальными и минимальными значениями и размером выборки.

Все данные, содержащиеся в ИРК и введённые в базу данных, представлены в виде отдельных перечней данных, содержащих значения только отдельно-го субъекта.

Табулирование итоговых статистик, графическое изображение и статистический анализ были проведены с использованием MS Excel 2007.

Сообщение результатов статистического анализа было проведено в соответствии с описанным в Протоколе планом заключительного статистического отчёта.

Для статистических расчётов был использован 0,05 уровень значимости. Доверительные интервалы устанавливали на уровне 95 %.

Пропущенные величины не заменялись рассчитанными величинами и при статистической оценке их обрабатывали как пропущенные значения.

Сравниваемые препараты были закуплены в аптечной сети г. Москвы по розничной цене. Выбор аптек осуществлён рандомизировано из базы данных <http://www.medlux.ru>.

Пациенты рандомизированно получали препараты бесплатно, из рук исследователя.

Врач, заполняющий ИРК обеспечивал анонимность пациентов. Поэтому в ИРК, передаваемых координатору исследования, пациенты идентифицировались только по коду (т. е. инициалы и присвоенный порядковый номер).

Координаторы исследования несли ответственность за подготовку и написание отчёта о его результатах.

Результаты данного исследования представлены и опубликованы независимо от полученных результатов. Врачи, принявшие участие в данном исследовании, выступали в качестве соавторов при подготовке публикации.

При появлении новых данных Протокол исследования, ИРК, Анкеты пациента могли быть изменены, однако таких Поправок не было.

Так как в ходе исследования не были использованы незарегистрированные в России терапевтические или диагностические вмешательства, получение письменного информированного согласия не предусматривалось. Полученная информация личного характера не была раскрыта без согласия пациентов. Если и возникла бы такая необходимость, то больные были бы заранее предупреждены о возможности предоставления данных третьим лицам, и было бы получено их письменное согласие. Однако такой необходимости в ходе исследования не возникло.

Идентифицирующие признаки больного не собирались, а полученные в результате исследования данные, опубликованы в агрегированном виде.

Все данные оглашены в такой форме, в какой не остаётся возможностей установить связь данных с личностью больного.

### Результаты исследования

Демографическая информация была обобщена с использованием описательных статистик. Распределение пациентов в группах по полу и возрасту приведено на рис. 2 и 3.

Этиологическая структура заболевания в исследуемых группах представлена в табл. 3.

Как показали результаты исследования *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* были резистентны к ципрофлоксацину в 64 и 30 %, соответственно); *Staphylococcus epidermidis* был резистентен к тобрамицину в 6 % случаев и к ципрофлоксацину в 20 % случаев (табл. 4).

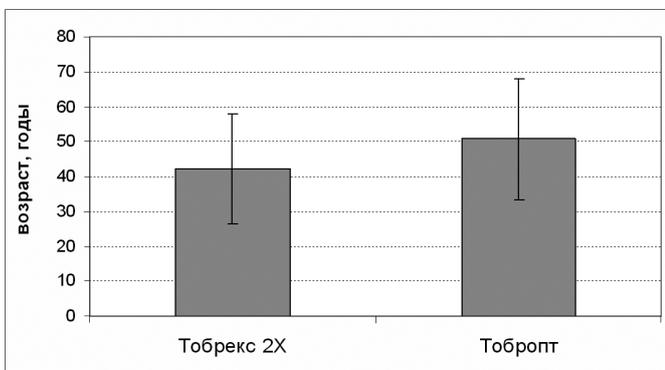


Рис. 2. Возрастной состав пациентов, получавших ТОБРЕКС® 2Х и ТОБРОПТ.

В рисунке приведено среднее значение по выборке 100 в группе, показано стандартное отклонение

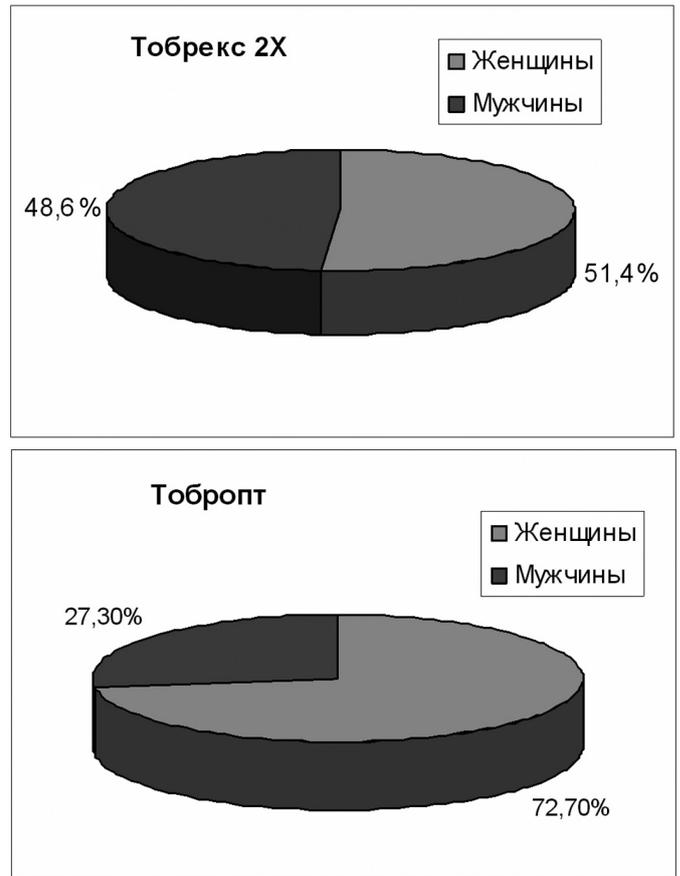


Рис. 3. Диаграмма распределения пациентов по полу в группах, получавших ТОБРЕКС® 2Х и ТОБРОПТ

Таблица 3

### Этиологическая структура бактериальных конъюнктивитов

Микроорганизм	% выявляемости
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	10,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,8
<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	3,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,9
<i>Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium spp.</i>	1,9
<i>Enterococcus avium</i>	1,0
<i>Escherichia coli</i>	1,0
<i>Kiebsiella pneumoniae</i>	1,0
<i>Streptococcus mitis group</i>	1,0
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,0
Микрофлоры не обнаружено	36,0

Таблица 4

Резистентны, %

Антибиотики	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Ципрофлоксацин	20	64	Н.Д.	Н.Д.	30	0	Н.Д.
Тобрамицин	6	0	Н.Д.	Н.Д.	0	0	Н.Д.
Тетрациклин	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	0	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
Хлорамфеникол	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	0

Примечание. Н.Д. – нет данных

Таблица 5

Чувствительны, %

Антибиотики	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Ципрофлоксацин	69	29	Н.Д.	Н.Д.	70	100	Н.Д.
Тобрамицин	94	75	Н.Д.	Н.Д.	80	100	Н.Д.
Тетрациклин	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	100	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
Хлорамфеникол	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	100

Примечание. Н.Д. – нет данных

Таблица 6

Умеренно-чувствительны, %

Антибиотики	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Ципрофлоксацин	11	7	Н.Д.	Н.Д.	0	0	Н.Д.
Тобрамицин	0	25	Н.Д.	Н.Д.	20	Н.Д.	Н.Д.
Тетрациклин	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	0	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
Хлорамфеникол	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	0

Примечание. Н.Д. – нет данных

Анализ исследования антибиотикочувствительности показал, что *Staphylococcus epidermidis* был чувствителен к тобрамицину и ципрофлоксацину в 94 и 69 %, соответственно; *Streptococcus pneumoniae* — к тобрамицину в 75 %, к ципрофлоксацину — в 29 % случаев; *Streptococcus pyogenes* — к тетрациклину в 100 %; *Staphylococcus aureus* — к тобрамицину и ципрофлоксацину в 80 и 70 %, соответственно; *Staphylococcus saprophiticus* к тобрамицину и ципрофлоксацину были чувствительны в 100 % случаев; *Haemophilus influenzae* чувствителен к хлорамфениколу в 100 % случаев (табл. 5).

Умеренную чувствительность проявили *Staphylococcus epidermidis* к ципрофлоксацину в 11 % случаев, а так же *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* к тобрамицину в 25 и 20 % случаев (табл. 6).

Таким образом, анализ антибиотикочувствительности микробактерий к антибиотикам, выделенных из глаз больных бактериальными конъюнктивитами (табл. 7), показал, что:

- тобрамицин — высоко активен в отношении 4-х выявленных микробных возбудителей (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Staphylococcus saprophiticus*);
- ципрофлоксацин — эффективен у 3-х выявленных микробных возбудителей (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophiticus*).

Соответственно, по степени антибиотикочувствительности микробактерий антибиотики расположились в следующем ряду: тобрамицин

Таблица 7

Обобщённые данные по чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

Антибиотики	Выявляемость микроорганизмов (%)					
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (17%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (13,3%)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (5,7%)	<i>Staphylococcus aureus</i> (4,8%)	<i>Staphylococcus saprophiticus</i> (3,8%)	<i>Haemophilus influenzae</i> (1,9%)
Тобрамицин	S (94%) R (6%)	S (75%) I (25%)	Н.Д.	S (80%) I (20%)	S (100%)	Н.Д.
Ципрофлоксацин	S (69%) I (11%) R(20%)	S (29%) R (64%) I(7%)	Н.Д.	S (70%) R (30%) I(20%)	S (100%)	Н.Д.
Хлорамфеникол	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	S (100%)
Тетрациклин	Н.Д.	Н.Д.	S (100%)	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.

Примечание. R – резистентен; S – чувствителен; I – умеренно-чувствителен; Н.Д. – нет данных

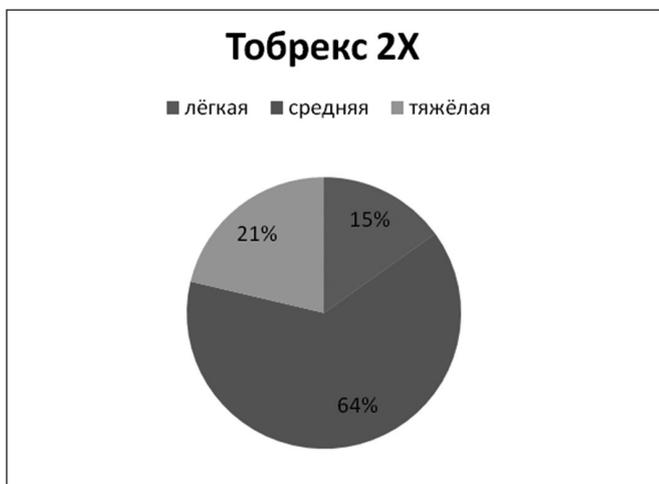


Рис. 4 а. Распределение пациентов по степени тяжести конъюнктивита.



Рис. 4 б. Распределение пациентов по степени тяжести конъюнктивита.

⇒ ципрофлоксацин ⇒ хлорамфеникол и тетрациклин.

Основными патогенами (46,5 %) являются стафилококки и стрептококки [*Staphylococcus epidermidis* ⇒ *Streptococcus pneumoniae* ⇒ *Streptococcus pyogenes* ⇒ *Staphylococcus aureus* ⇒ *Staphylococcus saprophiticus*] (табл. 7).

Распределение пациентов по степени тяжести конъюнктивита в группах, получавших ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ, приведено на рис. 4.

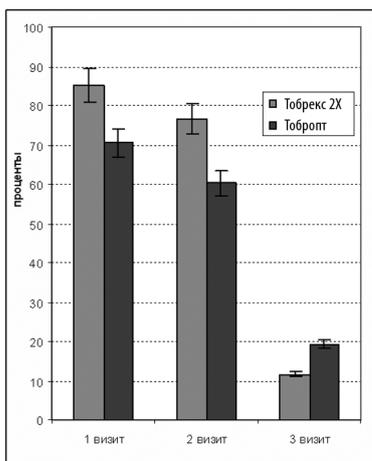
При оценке динамики уменьшения выраженности конъюнктивальных симптомов в группах сравнения, статистически достоверные различия получены уже при оценке показателей на 2-м визите к врачу у препарата Тобрекс 2X (рис. 5).

На рис. 6 приведены данные по динамике различных жалоб пациентов в процессе лечения, отмеченные лечащим врачом. Рис. 7 отражает усреднённую динамику жалоб. Из представленных данных, очевидно, что исходно пациенты обеих групп имели одинаковый уровень жалоб, но уже на втором визите к врачу выраженность жалоб в группе, получавшей ТОБРЕКС® 2X уменьшилась почти в 2 раза, и была достоверно ниже уровня жалоб пациентов, получавших ТОБРОПТ. На третьем визите к врачу пациенты, получавшие ТОБРЕКС® 2X, почти все выздоровели, выраженность симптомов составляла менее 5 % от исходного значения, тогда как в группе, получавшей ТОБРОПТ, аналогичный показатель составлял 14 % от исходного значения (p<0,05).

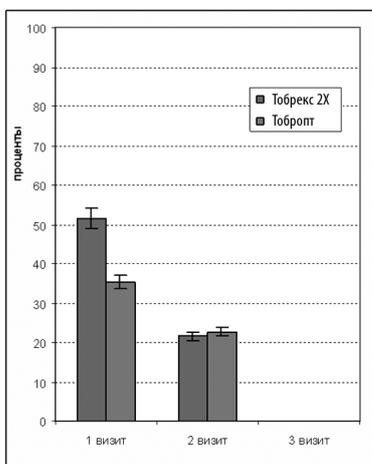
На рис. 8 и 9 соответственно показана динамика жалоб, отмеченная пациентами.

Таким образом, регрессия выраженности клинических проявлений заболевания, как при оценке врачами, так и пациентами, отмечалась достоверно быстрее при применении препарата ТОБРЕКС® 2X.

ИНЪЕКЦИЯ КОНЪЮНКТИВАЛЬНАЯ



хемоз



водянистое отделяемое

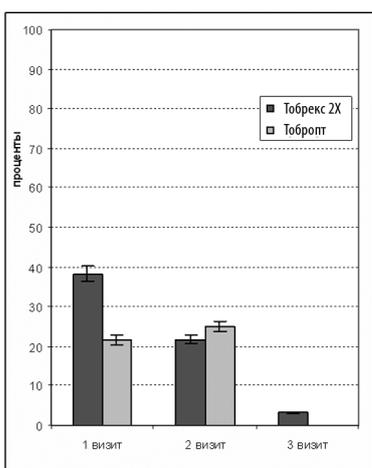


Рис. 5. Динамика уменьшения выраженности конъюнктивальных симптомов в группах пациентов, получавших ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ, % пациентов

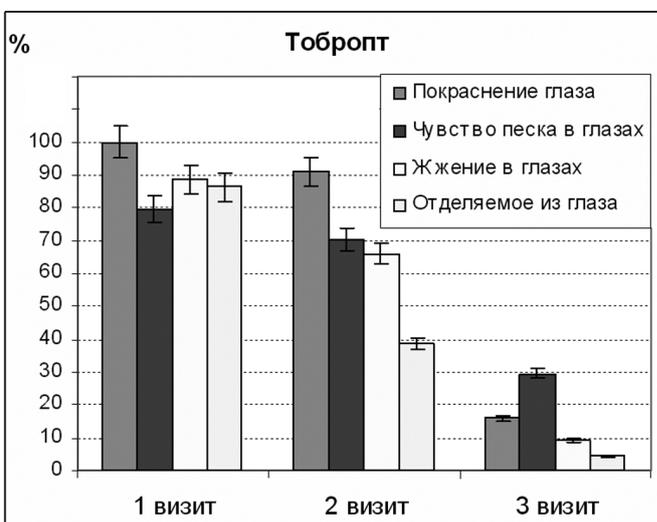
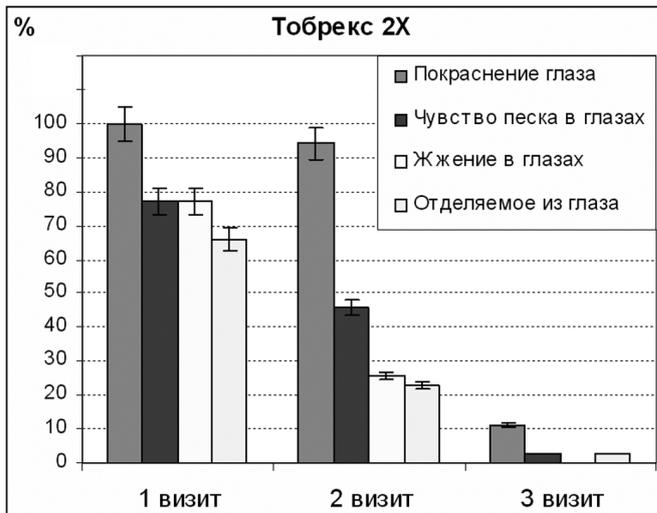


Рис. 6. Динамика симптоматики конъюнктивита в процессе лечения, отмеченная лечащим врачом, % пациентов

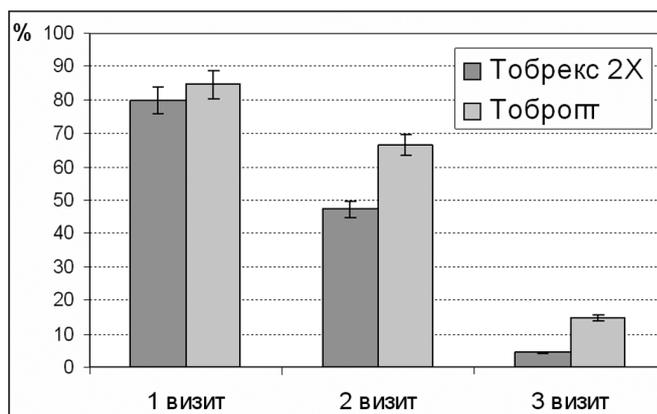


Рис. 7. Усреднённые данные по динамике симптоматики конъюнктивита в процессе лечения, отмеченные лечащим врачом, % пациентов

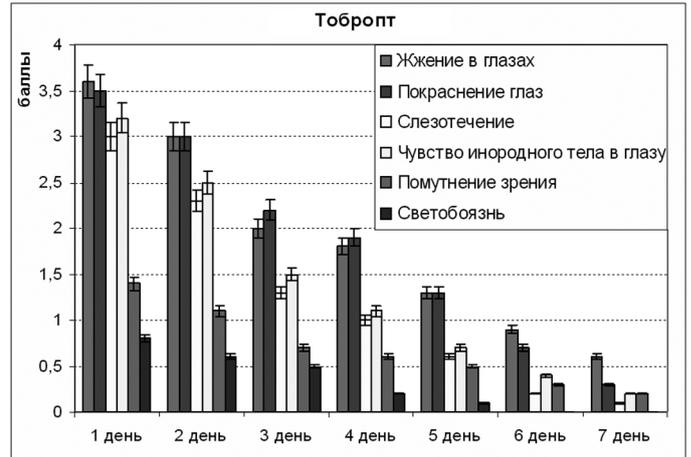
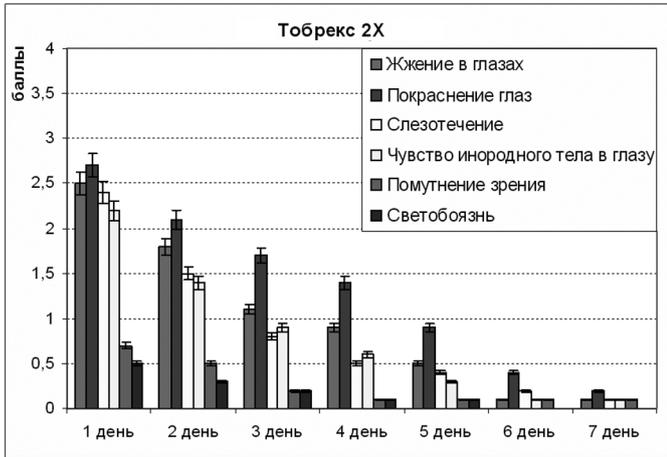


Рис. 8. Динамика жалоб, отмеченных пациентами в процессе лечения препаратами сравнения

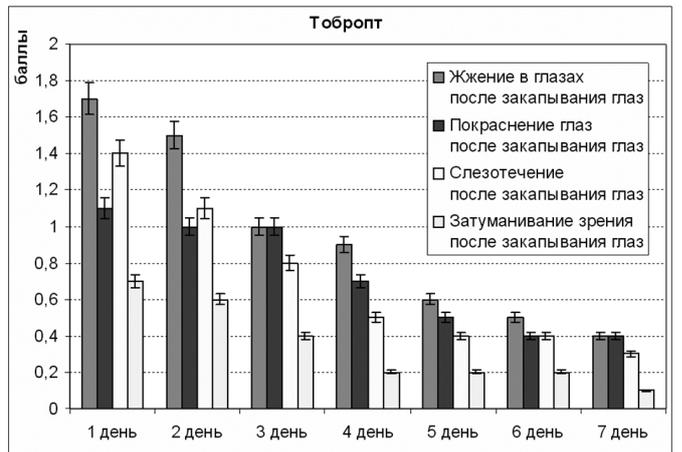
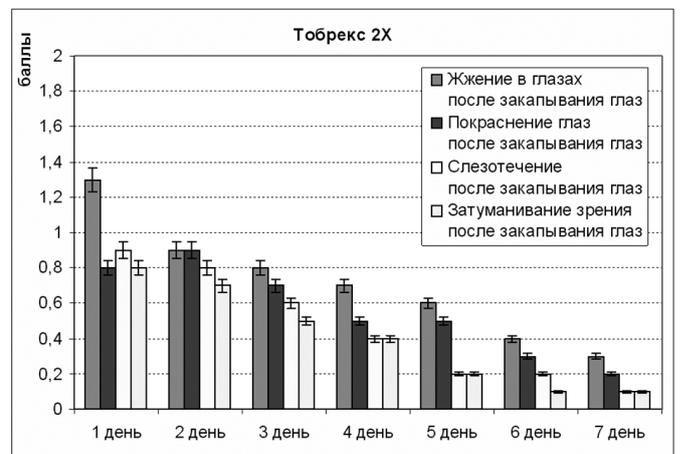
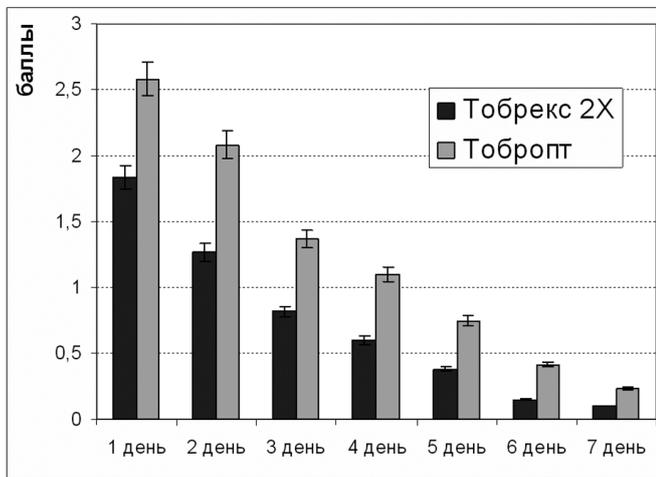


Рис. 9. Усреднённая динамика жалоб, отмеченных пациентами в процессе лечения препаратами сравнения

Рис. 10. Динамика жалоб в процессе лечения препаратами сравнения

В процессе лечения у больных отмечались жалобы на неприятные ощущения при закапывании в глаз исследуемых препаратов [жжение, покраснение, слезотечение, затуманивание зрения] (рис. 10). За время 7-дневного лечения пациенты ежедневно отмечали в Анкетах выраженность указанных неприятных ощущений. Установлено, что за всё время лечения выраженность неприятных ощущений от закапывания препарата ТОБРОПТ была статистически достоверно выше выраженности неприятных ощущений от закапывания ТОБРЕКС® 2X (рис. 11).

Таким образом, можно сделать вывод, что препарат ТОБРЕКС® 2X является менее раздражающим, чем препарат ТОБРОПТ.

**Затраты на использованные ресурсы (прямые затраты)**

Стоимость препаратов рассчитывалась как средняя арифметическая от розничной цены в ап-

теках г. Москвы за упаковку, по данным справочной <http://www.medlux.ru>. В расчёт прямых медицинских затрат входило определение стоимости препаратов сравнения, дополнительных лекарственных средств.

В группе, получавшей ТОБРЕКС® 2X, в качестве дополнительного лечения в 3% случаев давали Ин-

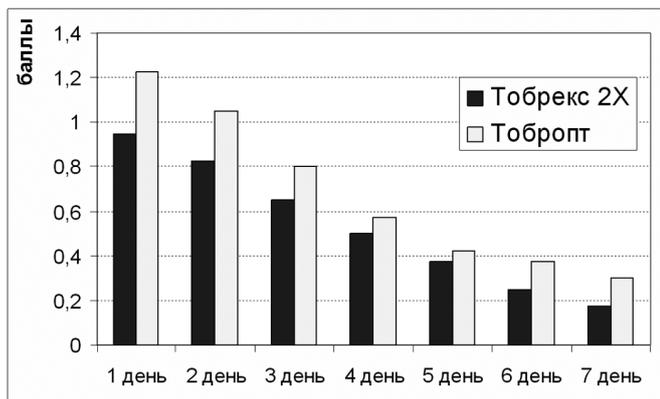


Рис. 11. Усреднённая динамика жалоб во время закапывания глаз в процессе лечения препаратами сравнения

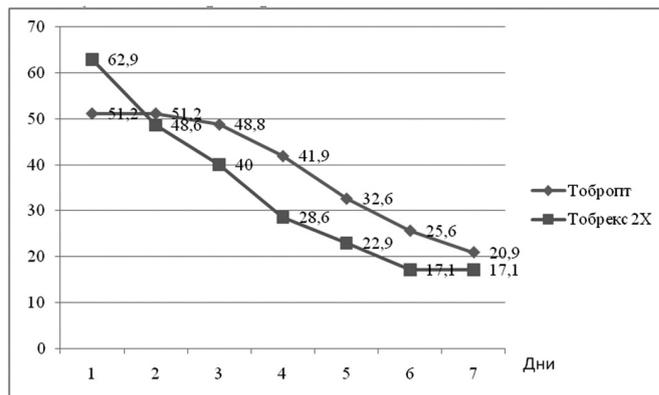


Рис. 12. Процент пропусков работы среди пациентов, получавших препарат ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ

Таблица 8

Основная и сопутствующая терапия

Препарат (МНН)	% получивших в группе (60 чел.)	Стоимость, руб.	Прямые затраты, руб.
<b>Группа ТОБРЕКС® 2X</b>			
ТОБРЕКС® 2X	100	215	12 900
Индоколлир (индометацин) капли глазные 0,1 %	3	220	396
Солкосерил гель глазной	3	128	230
<b>Итого:</b>			<b>13 526</b>
<b>Группа ТОБРОПТ</b>			
ТОБРОПТ	100	142	8 520
Индоколлир (индометацин) капли глазные 0,1 %	5	220	60
Солкосерил гель глазной	9	128	691
Полудан (Полиадениловая кислота+ Уридилловая кислота)	4	115	276
Зовиракс (ацикловир) глазная мазь	3	350	630
<b>Итого:</b>			<b>10 177</b>

Примечание. Цифры округлены

доколлир капли глазные 0,1 % (средняя цена 220 руб.) и Солкосерил глазной гель (средняя цена 128 руб.). В группе, получавшей ТОБРОПТ, в качестве дополнительного лечения давали Индоколлир (в 5 % случаев), Солкосерил (в 9 % случаев), Полудан (115 руб.) в 4 % случаев, Зовиракс глазная мазь (350 руб.) в 3 % случаев (табл. 8).

Непрямые затраты

Непрямые затраты были рассчитаны по количеству дней пропуска работы по «больничному листу», т. е. оплачиваемому или по вопросу «отпросился с работы», что мы считали равносильно пропуску рабочего времени, т. е. потере ВВП (рис. 12).

В общей сложности пациенты, получавшие ТОБРОПТ, пропустили больше дней работы — 163,32 дня, в сравнении с пациентами, получавшими ТОБРЕКС® 2X — 142,32 дня (разница составила 21 рабочий день).

Средняя заработная плата работающих в РФ была использована для расчета потерь на производстве, в связи с пропуском работы, т. е. потеря ВВП или непрямые затраты. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников организаций в 2008 г. в РФ составляла 17 290,1 руб. [11], таким образом, стоимость 1 пропущенного дня составляла 576,33 рубля.

Соответственно, мы просуммировали прямые и непрямые затраты в группах сравнения (табл. 9, рис. 13 а, б).

Как показывает проведённый анализ, применение препарата ТОБРЕКС® 2X существенно снижает затраты на дополнительные методы лечения, а также непрямые затраты (на 4 %) и общую стоимость болезни (рис. 13 а, б, табл. 10).

Таблица 9

Прямые и косвенные затраты на лечение препаратами сравнения

Показатели	ТОБРОПТ (n=60)	ТОБРЕКС® 2Х (n=60)	Разница Δ
<b>Прямые затраты</b>			
Затраты на препарат сравнения, руб.	8 520	12 900	4 380
Затраты на сопутствующее лечение, руб.	1 657	626	- 1 031
<b>Косвенные затраты</b>			
Пропуски работы, руб.	94 126	82 023	- 12 103
Итого на 60 пациентов, руб.	<b>104 303</b>	<b>95 549</b>	<b>- 8 754</b>
Всего на 1 больного, руб.	<b>1 738</b>	<b>1 592</b>	<b>- 146</b>

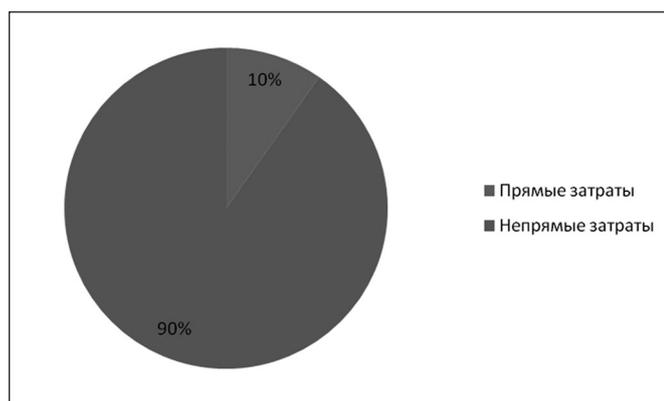


Рис. 13 а. Стоимость болезни при лечении ТОБРОПТОМ

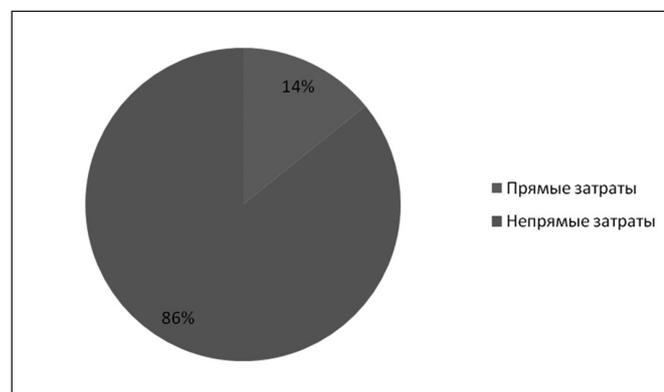


Рис. 13 б. Стоимость болезни при лечении ТОБРЕКСОМ® 2Х

Таблица 10

Расчёт показателя CUA

Показатели	ТОБРОПТ	ТОБРЕКС® 2Х	Разница
Прямые и косвенные затраты на лечение препаратами сравнения на 1 пациента, руб.	1 738	1 592	146
Полезность = усреднённая динамика жалоб, отмеченных пациентами в процессе лечения препаратами сравнения к 7 дню (рис. 9), баллы	0,2	0,1	0,1
Полезность = усреднённая динамика жалоб в процессе лечения препаратами сравнения к 7 дню (рис. 11), баллы	0,3	0,2	0,1
Интегральный коэффициент полезности = сумме усреднённых значений к 7 дню лечения минус 1, баллы	0,5	0,7	0,2
<b>CUA, руб.</b>	<b>3 476</b>	<b>2 274</b>	<b>1 202</b>

После определения затрат (табл. 10) и эффективности, выраженной в оценке Качества Жизни (рис. 9, 11) был проведён анализ «затраты-полезность», который является вариантом анализа «затраты-эффективность», при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи, а именно усреднённых показателей оценки динамики жалоб пациентов (рис. 9 и 11).

Анализ полезности затрат рассчитывали по следующей формуле:

$CUA = ((DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)) / (Ut_1 - Ut_2)$ , где CUA — показатель прироста затрат на единицу полезности, соотношение «затраты/полезность»,

$DC_1$  и  $IC_1$  — прямые и косвенные затраты при 1-м методе лечения,

$DC_2$  и  $IC_2$  — прямые и косвенные затраты при 2-м методе лечения,

$Ut_1$  и  $Ut_2$  — показатель полезности, выраженный в КЖ, при 1-м и 2-м методах лечения.

Как видно из табл. 10 наименьшей стоимостью в достижении наиболее лучших показателей КЖ обладает препарат ТОБРЕКС® 2X.

### **Основные выводы**

Результаты проведённого исследования свидетельствуют, что препарат ТОБРЕКС® 2X имеет явные преимущества перед препаратом ТОБРОПТ, так как:

- обладает более выраженной клинической эффективностью;
- меньше изменяет качество жизни пациентов, вследствие меньшего раздражающего действия при инстилляциях;
- обладает фармакоэкономическими преимуществами.

### **Литература**

1. Майчук Ю. Ф., Козлов Р. С. Инфекции глаз. В: Практическом руководстве по антиинфекционной химиотерапии под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова 2007: 266–72.
2. Sun X. et al. Microbiological analysis of chronic dacryocystitis. *Ophthal Physiol Optics*, 2005; 25 (3): 261–263.
3. Mahajan V. Acute bacterial infections of the eye: their etiology and treatment. *Br J Ophthalmol*, 1983; 67 (3): 191–4.
4. Seal D., Barret S., McGill J. Etiology and treatment of acute bacterial infection of the external eye. *Br J Ophthalmol*, 1982; 66: 357–360.
5. Block S., Hedrick J., Tyler R. Increasing bacterial resistance in pediatric acute conjunctivitis (1997–1998). *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 7: 1650–4.
6. Goldstein M., Kowalski R., Gordon Y. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a five-year review. *Ophthalmology*, 1997; 106 (7): 1213–1318.
7. Самуйло Е. К., Козлов Р. С., Иванчик Н. В., Кречикова О. И. Резистентность к антибиотикам бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз: многоцентровое исследование «ВИЗа», 2008 г.
8. Мониторинг продаж антибактериальных офтальмологических препаратов в РФ, РМВС, 2010 г., [www.rmvc.ru](http://www.rmvc.ru)
9. Регистр лекарственных средств России® РЛС®, 2009 г. [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_38853.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_38853.htm)
10. Справочник VIDAL, 2009 г. [http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/tobropt.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/tobropt.htm)
11. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат.сб./Росстат. — М., 2009. — 795 с.

# Специалист по фармакологической безопасности в фармацевтической компании

Б.Ю. Белоусов<sup>1</sup>, А.С. Колбин<sup>2</sup>, А.Т. Бурбелло<sup>2</sup>, К.А. Загородникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Представительство фирмы «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», г. Москва

<sup>2</sup> – Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-западному округу, г. Санкт-Петербург

Существуют, по крайней мере, два определения фармакологической безопасности (ФБ) [pharmacovigilance, от лат. vigilare — бодрствовать, быть на чеку]. Во-первых, это определение Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) — «научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с лекарствами» (2003 г.). Во-вторых, определение Европейского союза (ЕС) — «государственная система сбора данных, которая на основании полученной информации о нежелательных побочных реакциях (НПР) на лекарства в условиях их обычного применения обеспечивает принятие соответствующих регуляторных решений в отношении лицензированных в ЕС лекарств» (Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 6.11.2001).

Подобная система впервые появилась в СССР в 1969 г. Тогда был создан Отдел учёта, систематизации и экспресс-информации о НПР лекарственных средств (ЛС). В 1973 г. Отдел был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств (ВЦПДЛ), который разработал форму карты-извещения о НПР, разрабатывал методы их коррекции и профилактики, издавал информационные письма о зарегистрированных НПР, предоставлял Управлению по внедрению новых ЛС и медицинской техники Минздрава СССР и Фармакологическому комитету обобщённый материал о НПР для принятия оперативных мер. На основе изучения и анализа собственных данных и зарубежных публикаций о НПР ВЦПДЛ издавал ежемесячный реферативный журнал «Побочные действия лекарственных средств». Эта информация поступала практически во все крупные поликлиники и больницы страны.

Однако в связи с ликвидацией в 1991 г. Минздрава СССР работа по выявлению и регистрации НПР в нашей стране была приостановлена и возобновилась только в 1997 г., когда был создан Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств с организацией региональных центров по контролю безопасности ЛС. На август 2010 г. он существовал на базе отдела токсикологии и изучения побочных эффектов лекарственных препаратов Института доклинической и клинической экспертизы лекарств (ИДКЭЛ) Государственного научного центра экспертизы средств медицинского применения под названием Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств РФ (ФЦ МБЛС).

Основные задачи Центра:

- создание в стране эффективной, соответствующей международным требованиям системы фармаконадзора; организация и координация деятельности сети региональных центров по изучению побочных действий ЛС;
- анализ и систематизация сообщений о НПР отечественных и зарубежных лекарственных препаратов, в том числе по отечественным и зарубежным публикациям;
- участие в выявлении фальсифицированных и недоброкачественных ЛС;
- организация работы по широкому ознакомлению медицинских и фармацевтических работников, а также населения с вопросами безопасности ЛС;
- разработка методических рекомендаций по профилактике и лечению осложнений лекарственной терапии;
- подготовка и предоставление Росздравнадзору обобщённых данных о побочных реакциях зарегистрированных в России ЛС для принятия необходимых оперативных мер по из-

менению инструкций по применению или запрещению применения лекарственных препаратов в медицинской практике с исключением их из Государственного реестра;

- разработка и внедрение в практику современных методов исследования безопасности лекарственных препаратов;
- подготовка кадров в области фармаконадзора;
- обеспечение участия России в Программе ВОЗ по международному мониторингу ЛС.

Центру делегированы полномочия проведения мониторинга безопасности лекарств и экспертной оценки НПР на ЛС. Экспертные заключения ФЦ МБЛС являются основанием для принятия административных мер по регулированию обращения лекарств.

С целью предоставления информации о НПР по унифицированному образцу сотрудниками ИДКЭЛ была разработана индивидуальная форма-извещение о НПР и инструкция по её заполнению.

В нашей стране законодательно закреплено, что контроль за безопасностью лекарств осуществляется субъектами обращения ЛС, которыми считаются: физические и юридические лица, осуществляющие разработку, исследования, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение ЛС, уничтожение ЛС, пришедших в негодность, или ЛС с истёкшим сроком годности и иные действия в сфере обращения ЛС.

С сентября 2010 года на территории РФ вступил в силу Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Указано, что безопасность ЛС — это характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью. К полномочиям федеральных органов государственной власти в сфере обращения ЛС относится мониторинг безопасности лекарственных препаратов. Государственный контроль в сфере обращения ЛС осуществляется, в том числе, и посредством проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов. Более детально роль системы фармаконадзора описана в Главе XI. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов и в Статьях 57, 58, 60, 61.

Из определений, предлагаемых ВОЗ, следует, что в действии ЛС необходимо различать основной (терапевтический) эффект и побочный.

Терапевтический эффект является целью применения препарата, любая другая реакция организма

является побочной. Побочная реакция может быть даже желательной, полезной, способствующей скорейшему выздоровлению больного, улучшающей качество терапии. Однако чаще всего побочные реакции являются неблагоприятными.

Побочные реакции ЛС разнообразны по:

- *частоте* (очень часто развивающиеся — 1 и более случая из 10, часто развивающиеся — 1 и более случая на 100 чел., нечастые — менее 1 случая на 100 чел., редкие — более 1 случая на 1000 чел.);
- *типу развития* — прямые и опосредованные (косвенные);
- *месту развития* — местные (инъекция, аппликация и т.п.), системные (внутривенное введение, всасывание из ЖКТ и т.п.);
- *выраженности клинических проявлений* (лёгкие, средней тяжести, тяжёлые, серьёзные). Оценка серьёзности НПР проводится на основании официального определения серьёзного НПР. Чрезвычайно важно понимать отличие нормативного понятия «серьёзное» от клинического понятия «тяжёлое». Понятие «тяжёлое» преимущественно используется для описания интенсивности (клинической степени выраженности) какого-либо состояния. Понятие «серьёзное» используется для описания исхода побочного явления и/или характера медицинского вмешательства, которое потребовалось для его устранения. Например, головная боль может быть тяжёлой, но не иметь признаков серьёзного побочного явления (не требовать госпитализации, не приводить к стойкой потере трудоспособности и т.д.). В то же время мозговой инсульт лёгкой степени тяжести, для лечения которого потребовалась госпитализация, является серьёзным негативным проявлением;
- *дозе и времени развития* (дозозависимые, дозозависимые, дозозависимые и времязависимые, времязависимые, реакция отмены, неудачная терапия);
- *характеру клинических проявлений* (зуд, лихорадка, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, галлюцинации, сонливость, депрессия и т.п.).

Доклиническое изучение свойств новых молекулярных единиц или новых биопрепаратов, проведённое на животных или биомоделях, не гарантирует безопасности их применения у человека, а домаркетинговые клинические исследования носят ограниченный характер, поэтому регистрация и следующее

за ней широкое внедрение нового ЛС должны знаменовать начало новой фазы или продолжение его клинической разработки. К постмаркетинговым исследованиям (IV фаза клинических испытаний) относят ряд мероприятий, включающих спонтанные сообщения о подозреваемых НПР, фармакоэпидемиологические исследования (например, по типу «случай-контроль» и обсервационные когортные) и мониторинг нежелательных явлений.

Метод спонтанных сообщений о НПР является основным в работе служб фармаконадзора во всех странах мира. Главным принципом данного метода является добровольное или законодательно оговорённое информирование соответствующих регуляторных органов о выявляемых НПР (в РФ это ФЦ МБЛС и его региональные центры).

Согласно требованиям служб фармаконадзора следует сообщать о:

- всех НПР новых ЛС (в большинстве стран ЛС считается новым в течение 5 лет после его регистрации);
- неизвестных и неожиданных эффектов «старых» препаратов;
- серьёзных НПР любых препаратов;
- наблюдениях, в которых имеются доказательства, что ЛС вызывает данную НПР (положительная реакция на повторное использование препарата);
- данных научных исследований, при которых наблюдаются НПР ЛС.

Как же оценить причинно-следственную связь НПР с приёмом препарата? Оценка причинно-следственной связи позволяет выделить побочные реакции из общей массы побочных явлений. Согласно рекомендациям ICH E2A выделяют 2 уровня вероятности причинно-следственной связи побочного явления с приёмом исследуемого препарата:

1. нет связи — связь побочного явления с приёмом исследуемого препарата может быть полностью исключена;
2. наличие связи между побочным явлением и приёмом исследуемого препарата исключить нельзя.

При направлении официальных отчётов о побочном явлении в регуляторные органы оценка вероятности причинно-следственной связи всегда должна быть выражена в соответствии с требованиями международных руководств ICH. На практике наиболее часто используются две системы классификации вероятности причинно-следственной связи:

Первая:

- *нет связи (Unrelated)* — побочное явление не

связано с приёмом исследуемого препарата;

- *связь маловероятна (Unlikely)* — наличие связи побочного явления с приёмом исследуемого препарата вызывает сомнение;
- *связь возможна (Possible)* — побочное явление может быть связано с приёмом исследуемого препарата;
- *связь вероятна (Probable)* — побочное явление вероятно связано с приёмом исследуемого препарата;
- *связь определённо есть (Definite)* — связь побочного явления с приёмом исследуемого препарата не вызывает сомнений.

Вторая:

- *нет связи (None)* — связи между побочным явлением и приёмом исследуемого препарата нет; явление связано с сопутствующим лечением или клиническим состоянием пациента;
- *отдалённая связь (Remote)* — связь побочного явления с приёмом исследуемого препарата маловероятна;
- *возможная связь (Possible)* — признаки и течение побочного явления, развивающегося после введения препарата, характерны для рассматриваемого ЛС. Однако также существует возможность, что побочное явление вызвано клиническим состоянием пациента или сопутствующим лечением;
- *вероятная связь (Probable)* — признаки и течение побочного явления, развивающегося после введения препарата, характерны для рассматриваемого ЛС. Реакция не может быть объяснена клиническим состоянием пациента или вызвана сопутствующим лечением;
- *определённая связь (Definite)* — признаки и течение побочного явления, развивающегося после введения препарата, характерны для этого ЛС. Реакция повторяется после повторного введения исследуемого препарата.

В фармфирмах всем вышесказанным занимается специалист по фармакологической безопасности ЛС — это может быть менеджер по лекарственной/фармакологической безопасности, менеджер по фармаконадзору, Pharmacovigilance Manager, Affiliate Safety Representative, который обеспечивает полное соответствие процесса сообщения информации регуляторным органам по безопасности ЛС, соответствующее международным и локальным (российским) требованиям. Как таковая, должность специалиста по лекарственной безопасности существует в российских фир-

мах и представительствах зарубежных компаний не более 3-х лет. До этого функции по обеспечению безопасности ЛС и реагированию на жалобы населения о негативных реакциях на препараты были возложены на сотрудников медицинского отдела (мониторы клинических исследований, медицинские советники, проектные менеджеры) либо даже на маркетологов. Однако чаще всего специалисты по лекарственной безопасности приходят из медицинских отделов или отделов клинических исследований фармацевтических компаний.

В связи с этой ситуацией на фармацевтическом рынке России совсем немного состоявшихся профессионалов в этой области. В основном они находятся в г. Москве, так как в столице располагаются головные офисы и представительства фармацевтических компаний, а также в более чем 30 региональных центрах ФЦ МБЛС РФ по контролю безопасности ЛС.

Специалист по фармакологической безопасности в фармацевтической компании, согласно определению, данному в методических рекомендациях 2008 г. «Организация службы мониторинга безопасности ЛС (фармаконадзора) в компаниях производителях ЛС или держателях регистрационных удостоверений» — это сотрудник с высшим медицинским или фармацевтическим образованием, прошедший дополнительную подготовку по фармаконадзору. В организации фармаконадзора в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) специалист должен иметь диплом врача и, желательно, специализацию по клинической фармакологии. В клинической практике только такие специалисты обладают достаточным объёмом знаний и навыков для помощи в дифференциальной диагностике, анализе и предотвращении НПР.

В солидных фармацевтических компаниях чаще всего востребованы специалисты, получившие дипломы ведущих медицинских ВУЗов Москвы — Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, Российского государственного медицинского университета, медицинского факультета МГУ им. М. В. Ломоносова. Соответственно, в других городах России — это ключевые медицинские ВУЗы. В г. Санкт-Петербурге, например, такими являются: Медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Военно-медицинская академия, Медицинская академия им. И.И. Мечникова, Педиатрическая медицинская академия, Химико-фармацевтическая академия.

Специалист по фармакологической безопасности должен хорошо разбираться в:

- методах получения информации о НПР ЛС;

- доклинических, клинических и фармакоэпидемиологических исследованиях;
- методе спонтанных сообщений;
- методе регистрации диагнозов;
- методе регистрации с учётом выписанных рецептов;
- методах учёта распространённости и заболеваемости;
- потребности и потребления ЛС;
- обсервационных когортных исследованиях;
- исследованиях «случай-контроль»;
- мета-анализе;
- исследованиях при длительном наблюдении за больными;
- маркетинговых исследованиях;
- наблюдательных программах.

В качестве обязательного требования к кандидатам на эту должность предъявляется наличие как минимум 2-х лет медицинской практики после окончания ВУЗа.

Общий, перечень «*Должностных (функциональных) обязанностей*» данного специалиста довольно обширный и может включать в себя следующее:

1. сбор, обработка, архивирование и передача в головной офис, федеральным (Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств РФ [ФЦ МБЛС]) и локальным регуляторным органам информации по случаям НПР при использовании препаратов фармкомпаний во время проведения клинических исследований, пострегистрационных наблюдательных исследований, регистров пациентов, маркетинговых программ или спонтанных сообщений о подозрении на НПР врачей, фармацевтов, пациентов;
2. внесение данной информации в специализированную электронную систему;
3. ведение учёта получения, подачи в регуляторные органы и распространения другим вовлечённым сотрудникам информации по серьёзным нежелательным явлениям из клинических исследований (SAE), серьёзным непредвиденным побочным эффектам исследуемых препаратов (Investigators Notifications), спонтанным сообщениям;
4. взаимодействие с другими подразделениями локального и центральных подразделений клинической безопасности препаратов для обеспечения точной оценки данных по безопасности лекарств;
5. взаимодействие и обмен информацией по нежелательным явлениям с локальными

регуляторными органами, другими подразделениями компании и контрактными организациями (при возникновении рабочей необходимости);

6. разработка и обновление существующих локальных стандартных операционных процедур (СОП) управления рисками в соответствии с изменениями требований глобальных процедур и локальных требований регуляторных органов;
7. подготовка ежемесячных отчётов;
8. разработка материалов и проведение тренингов для различных групп сотрудников и контрактных организаций в соответствии с требованиями глобальных процедур;
9. участие в проводимых аудитах, инспекциях регуляторных органов;
10. обучение в рамках фармаконадзора (обнаружение, оценка, анализ и предотвращение неблагоприятного воздействия фармацевтической продукции);
11. участие в проведении исследований и составление отчётов по безопасности исследуемых препаратов;
12. подготовка и передача периодических отчётов по фармаконадзору (PSUR — регулярные обновляемые отчёты по безопасности) [CIOMS — Совет международных организаций по медицинским наукам] и сообщений по серьёзным нежелательным явлениям в ФЦ МБЛС РФ, CCDS — описание медицинского препарата, подготовленное компанией-производителем и другие организации;
13. работа с жалобами потребителей;
14. проведение постоянных тренингов по фармакологической безопасности для всех сотрудников компании, включая тренинги для медицинских представителей;
15. поддержка SOP's (стандартных операционных [рабочих] процедур);
16. контроль процессов по фармакологической безопасности согласно правилам компании;
17. сотрудничество и передача информации сотрудникам компании.

Для успешного трудоустройства на должность специалиста по фармакологической безопасности кандидату необходимы следующие навыки:

- свободный английский язык (устный и письменный);
- хорошее знание персонального компьютера;
- знание отечественных и международных регулятивных требований в сфере обращения информации по нежелательным явлениям или побочным эффектам ЛС;
- хорошие коммуникативные навыки;
- способность к выполнению рутинной работы.

К плюсам данной профессии можно отнести следующие:

- специалисты в области лекарственной безопасности являются одними из самых востребованных на сегодняшний день в фармацевтическом бизнесе;
- высокий уровень доходов — заработная плата в фармацевтических фирмах составляет от 3000 до 5000 У.Е. в мес., плюс авто, премии и полный соцпакет;
- такие специалисты довольно редко меняют место работы. В большинстве случаев они «растут» внутри одной компании, этот процесс занимает от 3-х до 5 лет. Они «вырастают» в менеджеров по лекарственной безопасности, а затем набирают и обучают уже собственную команду;
- возможность быть в кругу «лидеров мнения» (*opinion leaders*) в области фармаконадзора;
- обмен опытом с иностранными коллегами.

Из вышесказанного можно сделать вывод о том, что сотрудник, нанятый на эту должность, должен обеспечивать безопасное применение ЛС и координировать работу по данному обеспечению с внутренними и внешними клиентами.

В качестве основного минуса можно отметить отрицательные эмоции со стороны пострадавших от негативных реакций на препараты, с которыми постоянно приходится иметь дело в силу основных обязанностей.

**Литература**

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору // Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова — К.: МОРИОН, 2007. — 240 с.
2. Бекмуратова Е. Специалист по безопасности лекарственных средств. <http://planetahr.ru/publication/2548>
3. Белоусов Д.Ю. Неэффективная петля круговой поруки, или хвост виляет собакой. [http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1993:2009-12-02-22-04-09&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=1993:2009-12-02-22-04-09&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104)
4. Белоцерковский М., Голубева О., Тесленко И. Составление отчётов о безопасности. <http://www.apteka.ua/archives/639/26969.htm>
5. Клинический проектный менеджмент. Учебное пособие. Под редакцией А.И. Вялкова, Ю.Б. Белоусова, Д.Ю. Белоусова. «Издательский дом-Геотар». М-2003 г.
6. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том I // Д.В. Рейхарт, Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, С.Б. Болевич, П.А. Воробьев, К.Г. Гуревич, Д.Е. Колода, М.В. Леонова, В.А. Мефодовский, Г.В. Раменская, Е.Р. Рубцова, М.Р. Сакаев — М.: Литтерра, 2007. — 256 с.
7. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Издательство ОКИ, 2000 г.
8. Сайт Центра фармакоэкономических исследований. <http://www.healthconomics.ru>
9. Code of Federal Regulations (21, CFR312.32, 312.33, 312.64) [Title 21, Part 312 — Investigational New Drug Application. Sec. 312.32 — IND safety reports; Sec 312.33 — Annual reports; Sec 312.64 — Investigator reports] — 4-1-07 Edition.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 — August 9, 2006 (ctep.cancer.gov).
11. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council.
12. <http://www.who-umc.org>
13. ICH Harmonized Tripartite Guideline (E2A). Note for Guidance on Clinical Safety Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. — Jun 1995.
14. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice (E6). — Jan 1997.
15. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004.

# Обзор сообщений по неблагоприятным побочным реакциям с июня 2009 г. по июнь 2010 г.

А. С. Колбин<sup>1</sup>, Д. Ю. Белоусов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-западному округу, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

## Введение

Применение любого лекарственного препарата имеет целью вызвать развитие определённых реакций организма. Однако реакции эти могут быть не только терапевтическими, способствующими борьбе с болезнью, но и побочными — иногда нежелательными, но чаще всего — неблагоприятными [2].

Неблагоприятные побочные реакции (НПР) ухудшают качество жизни пациента, препятствуют проведению длительных курсов терапии. Последствия НПР часто требуют дополнительного лечения, что увеличивает время выздоровления и его стоимость. Таким образом, снижение побочного действия лекарственных средств (ЛС) является необходимым условием рациональной фармакотерапии [2].

Врач при назначении любого ЛС обязан учитывать весь возможный спектр результатов взаимодействия организма и препарата как чужеродного организму вещества. Он должен быть готов к появлению нежелательных явлений. Для этого необходимы не только исследования по выявлению подобных явлений, как на стадии создания препарата (доклинического и клинического исследования), так и при клиническом применении в пострегистрационном периоде, но и сбор сведений, и доступность к информации об НПР, что входит в сферу направлений фармакологического надзора (фармаконадзора) [2].

**Фармаконадзор** — это комплекс научных исследований и видов деятельности, связанные с обнаружением, оценкой, анализом и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, вызванных препаратом [26].

Далее мы представляем Вам наиболее важные и интересные сообщения по НПР, собранным за период 06.2009–06.2010 гг. Агентством по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) [12], Европейским Агентством по изучению лекарственных препаратов (ЕМЕА) [31], Агентством по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (MHRA) [21] и Федеральным центром мониторинга безопасности лекарственных средств РФ (ФЦ МБЛС) [22].

## Ботулинический токсин типа А и В: риск распространения действия токсина, внесение предупреждения в инструкцию по применению

FDA по результатам обзора безопасности рекомендовало производителям препаратов ботулинического токсина (Ботокс, Миоблок) добавить в инструкцию по применению предупреждение, вынесенное в рамку, о риске распространения действия токсина от места введения.

Препараты ботулинического токсина одобрены для временного сглаживания межбровных морщин, лечения косоглазия, блефароспазма и повышенного потоотделения.

FDA рекомендовало производителям указанных ЛС разработать стратегию управления рисками (СУР) для данных препаратов, включающую предоставление полной информации о безопасности, и разъяснение о том, что препараты ботулинического токсина не должны чередоваться.

СУР будет включать также руководство для пациентов, которое информирует о рисках для пациентов,

членов их семей и лиц, осуществляющих за ними уход. Кроме того, FDA затребовало у производителей данные по безопасности применения указанных препаратов у взрослых и детей со склонностью к спазмам для оценки сигналов о серьёзных рисках, связанных с распространением действия токсина из зоны инъекций.

В пострегистрационном обзоре безопасности препаратов ботулинического токсина, представленном FDA, содержится следующая информация:

- НПП, наблюдаемые при применении препаратов ботулинического токсина у детей, чаще возникали при лечении спастичности мышц при детском церебральном параличе — заболевании, которое не значится в числе показаний для применения в США. Распространение токсина из места инъекции приводило к появлению симптомов ботулизма, серьёзных НПП, потребовавших проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Зарегистрированы случаи НПП со смертельным исходом;
- большинство НПП, наблюдаемых у взрослых, возникали при использовании ботулинического токсина при спастичности мышц (показание, не одобренное FDA), и церебральной дистонии. В некоторых случаях потребовалась госпитализация больных, установка желудочного зонда и осуществление ИВЛ. Случаи смертельных исходов у взрослых нельзя определённо связать с применением ботулинического токсина, т.к. они могли быть следствием течения имеющихся у больных заболеваний.

В базе данных ВОЗ имеется более 752 сообщения о НПП на ботулинический токсин типа А [30]:

- Число зарегистрированных НПП: 1017, из них:
  - дисфагия — 249;
  - блефароптоз — 203;
  - слабость мышц — 185;
  - одышка — 133;
  - диплопия — 60;
  - паралич лицевых мышц — 49;
  - нарушение речи — 48;
  - ботулизм — 32;
  - **смертельные исходы** — 22;
  - аспирация лёгких — 18;
  - угнетение дыхания — 4.

#### **Побочные эффекты варениклина**

ФЦ МБЛС обращает внимание на необходимость усиления контроля за применением препарата ва-

рениклин (Чампикс, фирма Пфайзер). В настоящее время появляется всё больше данных, свидетельствующих о связи этого препарата с психическими нарушениями.

Случаи таких НПП, которые проявляются изменениями в поведении, агитацией, депрессией, суицидальными мыслями или суицидами зарегистрированы в Великобритании, Канаде, Новой Зеландии, Австралии и других странах. Зарегистрированы и другие серьёзные НПП на фоне лечения препаратом.

В этой связи в ряде стран (Великобритания, Новая Зеландия, США) ведётся интенсивный мониторинг безопасности варениклина, который предусматривает не только выявление всех случаев НПП, разработку рекомендаций по его применению, но и предоставление соответствующей информации врачам, фармацевтам и пациентам, которая должна быть нацелена на их подготовку в обеспечении безопасной терапии.

В РФ Чампикс находится в статусе рецептурного препарата и может быть назначен только специалистом после тщательной оценки соотношения риск/польза для каждого конкретного больного.

Ниже перечислены НПП, которые выявлены при клинических исследованиях Чампикса или в пострегистрационном периоде. Частота НПП не зависела от возраста, пола или расы.

#### **Возможные НПП**

**Очень часто развивающиеся НПП (у 1 и более больных из 10):**

- головная боль, нарушения сна, ненормальные сновидения;
- тошнота.

**Часто развивающиеся НПП (у 1 и более больных из 100):**

- повышение аппетита, нарушения вкуса, сухость во рту;
- сонливость, усталость, головокружение;
- рвота, запоры, диарея, дискомфорт в желудке, нарушения пищеварения.

**Редкие НПП — более 1 больного на 1000:**

- имеются сообщения о сердечных приступах, галлюцинациях, депрессии, суицидальных мыслях и суицидах, реакциях гиперчувствительности (отёк лица и языка) у пациентов, пытающихся бросить курить с помощью Чампикса;
- панические состояния, затруднения в умственной деятельности, смена настроения,

агрессия, возбуждение, потеря ориентации, снижение либидо;

- нарушения сердечного ритма, увеличение артериального давления, увеличение скорости сердечных сокращений;
- потеря аппетита, жажда, увеличение массы тела;
- тремор, трудности в координации действий, в разговорной речи, утрата тактильной чувствительности, увеличение мышечного напряжения;
- нарушения зрения, конъюнктивит, сухость глаз, раздражение глаз, боль в глазах, скотомы, изменение цвета склеры, расширение зрачков, миопия, повышенное слезотечение, расширение зрачков, повышенная чувствительность к свету;
- кровь в рвотных массах, раздражение желудка, жжение в области сердца, абдоминальные боли, нарушения стула, кровь в кале, язвы на слизистой рта, боли в области дёсен, обложенный язык;
- кожная сыпь, грибковые инфекции, покраснение кожи, мышечные подёргивания, акне, повышенная потливость;
- боли в области грудной клетки и рёбрах, скованность в суставах, мышечные спазмы;
- глюкоза в моче, повышенный объём мочи и частое мочеиспускание, острая почечная недостаточность, задержка мочи;
- увеличение срока менструации, вагинальные выделения, изменения в сексуальной сфере;
- инфекции органов грудной клетки, боли и воспаление синусов;
- лихорадка, ознобы, слабость, вирусные инфекции, укорочение дыхания, кашель, заложенность носа, выделения из носа.

#### **Риск развития венозной тромбоэмболии, связанный с приёмом нейролептиков**

МНРА оповестило специалистов в области здравоохранения о возможном повышенном риске развития венозной тромбоэмболии, связанном с применением нейролептиков. Согласно Drug Safety Update, анализ сообщений, полученных на территории Европы, а также результаты эпидемиологических исследований нейролептиков показали, что полностью исключить причинно-следственную связь между применением исследуемой группы препаратов и повышенным риском венозной тромбоэмболии нельзя [27].

МНРА сообщает, что в странах ЕС информация для врачей и пациентов, относительно безопасности всех препаратов — нейролептиков, будет обновлена в соответствии с новыми данными. Инструкции по применению клозапина, оланзапина и арипипразола, уже содержат предупреждения о риске развития тромбоэмболии.

#### **Безопасность эрлотиниба**

Препарат эрлотиниб (Тарцева, фирмы «Хоффманн-ля Рош Лтд») увеличивает риск развития перфораций ЖКТ в результате взаимодействия его с такими ЛС как:

- кортикостероиды;
- нестероидные противовоспалительные средства;
- химиотерапевтические препараты на основе таксанов;
- препараты, подавляющие рост сосудов опухоли (ингибиторы сосудистого фактора роста VEGF), которые становятся всё более популярными в клинической онкологии.

Также фирма «Хоффманн-ля Рош Лтд» распространила письмо-предостережение, адресованное медицинским работникам, о риске образования буллёзных и эксфолиативных заболеваний кожи, позволяющих предположить развитие синдрома Стивена-Джонсона, а также перфорации или изъязвления роговицы на фоне приёма Тарцевы.

Эрлотиниб применяется для лечения пациентов с местно-распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого, у которых предшествующая химиотерапия была не эффективной. Эрлотиниб в комбинации с гемцитабином показан для терапии пациентов с местно-распространённым, неоперабельным или метастатическим раком поджелудочной железы.

В базе данных ВОЗ, Vigibase, имеются сообщения о следующих НПР [28]:

- отслоение кожи — 28 сообщений;
- буллёзная сыпь — 19;
- интерстициальная язва — 17;
- изъязвления кожи — 8;
- эксфолиативный дерматит — 5;
- изъязвления роговицы, включая перфорацию — 4;
- дуоденальная перфорирующая язва — 2;
- перфорирующая язва желудка — 2;
- многоформная эритема — 1;
- синдром Стивенса-Джонсона — 1.

### Риск развития истинной эритроцитарной аплазии при комбинированной терапии препаратом микофенолата мофетил и другими иммунодепрессантами

Фирма «Хоффманн-ля Рош Лтд» опубликовала информацию о риске развития истинной эритроцитарной аплазии (ИЭА) при комбинированной терапии препаратом микофенолата мофетил (СеллСепт) и ЛС, включающими другие иммунодепрессанты (алемтузумаб, такролимус, азатиоприн).

Данная информация была рассмотрена и подтверждена ЕМЕА [21].

СеллСепт является иммунодепрессантом, применяемым в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами для профилактики отторжения трансплантата у взрослых пациентов, перенёвших операцию пересадки почки, сердца или печени, а также у детей и подростков (2–18 лет) после трансплантации почки.

В настоящее время имеется 41 сообщение о развитии ИЭА, связанной с приёмом СеллСепта одновременно с другими ЛС, которые могли способствовать развитию ИЭА (алемтузумаб, такролимус, азатиоприн, ко-тримаксозол). В 16 случаях снижение дозы (4 случая) или отмена (12 случаев) препарата привели к улучшению состояния.

При развитии у пациентов ИЭА специалистам следует рассматривать вопрос о необходимости снижении дозы или отмены препарата.

ИЭА представляет собой разновидность анемии, при которой отмечается селективное снижение предшественников эритроцитов в костном мозге. Критериями постановки диагноза являются:

- содержание эритробластов менее 5%;
- удовлетворительный уровень насыщенности костного мозга клетками и уровень ретикулоцитов периферической крови составляет менее 10000 мм<sup>3</sup>.

Изменений в других компонентах крови, таких как тромбоциты и лейкоциты, не отмечается.

ИЭА может наблюдаться при следующих заболеваниях: синдром Даймонда-Блэкфана (врождённая ИЭА), тимомы, хроническая лимфоцитарная лейкемия, вирусные инфекции (парвовирус В19, вирус Эпштейн-Барра, вирусные гепатиты, человеческий Т-лимфотропный вирус, инфекционный паротит), системная красная волчанка, аутоиммунные заболевания, пересадка костного мозга или стволовых клеток.

К препаратам, которые также могут вызывать развитие ИЭА относятся: противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин, вальпроат натрия), азатиоприн, хлорамфеникол, сульфанилами-

ды, изониазид, прокаинамид, рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

Есть информация о лекарственном взаимодействии СеллСепта с ципрофлоксацином и амоксициллином+клавулановой кислотой, следствием чего явилось снижение средней сывороточной концентрации микофеноловой кислоты приблизительно в 50% случаев.

Концентрация микофеноловой кислоты в сыворотке больных нормализовалась в течение 3-х дней после отмены сопутствующего препарата.

Высказывается предположение о том, что в основе развития данного лекарственного взаимодействия лежит изменение кишечной флоры под влиянием антибиотиков, что приводило к нарушению кишечнопечёночной рециркуляции микофеноловой кислоты.

### Об отзыве с фармацевтического рынка стран ЕС гемифлоксацина

23 июня 2009 г. компания Menarini International Operations Luxembourg S. A. уведомила ЕМЕА о своём решении отозвать регистрационное удостоверение на антибактериальный препарат гемифлоксацин (Фактив), таблетки 320 мг. Заявка на получение регистрационного удостоверения на Фактив была подана в ЕМЕА 26 марта 2008 года. До отзыва препарата с рынка он находился под наблюдением Комитета по Применению Медицинских Препаратов у Человека (СНМР) ЕМЕА [24, 31].

Отзыв лицензии был основан на мнении СНМР о недостаточности данных для заключения о положительном соотношении польза/риск в отношении препарата Фактив.

Фактив был зарегистрирован и разрешён к медицинскому применению для терапии инфекционных заболеваний по следующим показаниям: внебольничная пневмония, в том числе вызванная полирезистентными штаммами, обострение хронического бронхита, острый синусит.

### О дополнениях в инструкции по применению препарата этравири

В пострегистрационный период появились сообщения о развитии у больных на фоне приёма препарата этравири (Интеленс, фирмы Janssen Pharmaceutica N.V., Бельгия) тяжёлых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, а также реакция гиперчувствительности в виде сыпи, реже — нарушений функции печени. При

появлении вышеперечисленных симптомов рекомендуется немедленно прекратить приём препарата.

Этравирин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека — ВИЧ-1. Применяется для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека ВИЧ-1, у взрослых пациентов, которые получали антиретровирусные препараты, включая больных с резистентностью к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы в составе комбинированной терапии.

### Новая информация, касающаяся безопасности препарата метронидазол

Справка о дополнениях, внесённых FDA в инструкции по применению препарата метронидазол (Флагил), раствора для внутривенного введения [16].

В раздел «Предостережения» внесена следующая информация:

- при введении метронидазола возможно развитие асептического менингита. Появление симптомов асептического менингита происходит в течение нескольких часов после введения препарата, и полностью разрешаются при прекращении его введения.
- В раздел «Побочные реакции» внесена следующая информация:
- асептический менингит, нейропатия зрительного нерва, дизартрия;
- синдром Стивенса-Джонсона, сухость слизистых ротовой полости, вульвы и вагины.

### Безопасность препарата цефепим

Справка о дополнениях, внесённых FDA в инструкции по применению цефепима (Максипима), порошка для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения [17].

В раздел «Предостережения» внесена следующая информация относительно неврологических расстройств при приёме препарата:

- необходимо доводить до сведения пациентов, что при приёме препарата Максипим могут развиваться побочные эффекты со стороны нервной системы, включая признаки энцефалопатии (расстройство сознания, спутанность сознания, галлюцинации, ступор, кома), миоклонус, припадки;
- при появлении вышеуказанных симптомов необходимо изменить дозировку препарата или прекратить его приём.

### Важные сведения о безопасности снотворных средств и риске развития поведенческих отклонений, обусловленных не полным пробуждением

Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) приняло решение о внесении изменений в информацию о препаратах, используемых для кратковременной терапии бессонницы [9].

Снотворные средства назначаются в медицинской практике с целью лечения бессонницы, проявляющейся такими симптомами как затруднение засыпания или частые пробуждения в течение ночи и ранние утренние часы. Согласно новым сведениям у пациентов, находящихся на терапии ЛС данной группы возможно развитие сомнамбулических реакций в виде снохождения, разговоров, приготовления и потребления пищи, а также вождения автотранспорта во сне. Как правило, впоследствии пациенты не помнят эти эпизоды.

Особое внимание рекомендуется уделять условиям применения данных ЛС. В частности снотворные средства не должны использоваться совместно с алкоголем или в дозе, превышающей рекомендуемую. Следует с осторожностью принимать снотворные средства совместно с другими препаратами, способными вызывать сонливость (транквилизаторы, антиконвульсанты, наркотические обезболивающие, некоторые антигистаминные средства, а также препараты для лечения беспокойства и депрессии).

Родственники, друзья, либо лица, осуществляющие уход за больным должны быть предупреждены о риске развития данных осложнений, вследствие применения снотворных средств. Пациентам необходимо сообщать обо всех подозреваемых НПР своему лечащему врачу. В случае развития такого рода поведенческих отклонений, обусловленных не полным пробуждением, следует рассматривать возможность отмены препарата.

Отмена препарата должна проводиться только после консультации специалиста, так как резкое прекращение приёма данных ЛС может привести к развитию симптомов отмены.

Пациентам не следует принимать снотворные средства более 7–10 дней подряд.

К снотворным средствам, обладающим потенциальным риском развития комплекса поведенческих отклонений, обусловленных не полным пробуждением, относятся флуразепам, нитразепам, темазепам, триазолам, зопиклон, золпидем и залеплон.

В России данные препараты зарегистрированы под следующими торговыми наименованиями:

- нитразепам — нитразепам;
- зопиклон — Торсон, Сомнол, Имован, Релаксон, Слипвэлл;
- золпидем — Зонадин, Зольсана, Гипноген, Нитрест, Ивадал, Санвал, Сновител;
- залеплон — Анданте.

**Фосампренавир — возможное развитие дислипидемии и инфаркта миокарда**

Появились данные о том, что при использовании препарата фосампренавир (Телзир, ГлаксоСмит-Кляйн Трейдинг ЗАО, Россия) возможно развитие дислипидемии и инфаркта миокарда [13, 29].

Фосампренавир относится к классу ингибиторов протеаз и показан для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами.

Для подтверждения взаимосвязи между приёмом фосампренавира и развитием инфаркта миокарда был проведён анализ французской базы данных ВИЧ-инфицированных больных, который показал, что эта связь существует. Вероятно, что развитие подобных НПР связано со склонностью данной группы препаратов повышать уровень липидов в крови, поэтому, при лечении фосампренавиром рекомендуется постоянно контролировать уровень холестерина и триглицеридов в крови и состояние больных.

Комбинированная антиретровирусная терапия может приводить к перераспределению жира в организме (липодистрофия): уменьшению жира в подкожной клетчатке на периферии и в области лица, увеличению жира в области живота и на внутренних органах, гипертрофию грудных желёз, а также скоплению жира в дорсо-цервикальной области.

При решении вопроса о степени достоверности причинно-следственной связи фосампренавира и инфаркта миокарда, липидных нарушений необходимо помнить и о том, что сам вирус иммунодефицита человека может вызывать подобные изменения и осложнения.

**Развитие рака молочной железы у мужчин, проходивших курс лечения финастеридом**

Медицинское агентство Великобритании сообщило информацию о вероятности развития рака молочной железы (РМЖ) у мужчин, проходивших курс лечения финастеридом [5].

Финастерид является противоопухолевым гормональным препаратом, конкурентным и специфическим ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы II типа — внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген — дигидротестостерон.

Финастерид в дозе 5 мг показан для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с целью уменьшения размеров простаты, увеличения максимальной скорости оттока мочи, и снижения риска возникновения острой задержки мочи, требующей катетеризации или хирургического вмешательства, включая трансуретральную резекцию предстательной железы и простатэктомия.

Кроме того, финастерид используется в дозе 1 мг для лечения андрогенной алопеции с целью уменьшения выпадения и стимулирования роста волос.

К ноябрю 2009 года в Великобритании было зарегистрировано 50 случаев развития РМЖ у мужчин, принимавших препарат финастерид в дозе 5 мг, и 3 случая, когда доза препарата составляла 1 мг. В общей популяции частота появления РМЖ составляет:

- у мужчин, не принимающих финастерид, 3–8 на 100000 в год;
- у тех пациентов, которые проходят курс лечения финастеридом, — 7–8 на 100000 в год.

Анализ всех данных, касающихся развития этого грозного осложнения, показывает, что нельзя исключать риск развития РМЖ вследствие применения финастерида.

Информация и рекомендации для специалистов:

- в ходе клинических и пострегистрационных испытаний появились сообщения о развитии РМЖ у пациентов, леченных финастеридом в дозе 1 мг и 5 мг;
- необходимо, чтобы пациент немедленно сообщил своему лечащему врачу о появлении таких симптомов, как припухлость, болезненность или выделения из соска молочной железы.

В РФ препарат финастерид зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями:

- Проскар (Нидерланды);
- Пенестер (Чешская Республика);
- Финастерид (Россия, Индия);
- Финпрост (Словения);
- Простерид (Венгрия);
- Финаст (Россия);
- Альфинал (Россия).

## Безопасность препарата диданозин

FDA 29 января 2010 г. объявило о том, что диданозин (Видекс, Bristol-Myers Squibb Company, США) может вызывать такое тяжёлое осложнение как нецирротическая портальная гипертензия (НЦПГ) [14]. Диданозин, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ), является одним из самых старых антиретровирусных препаратов. Он был разрешён к применению в США в 1991 г. и был вторым препаратом, одобренным FDA для лечения ВИЧ-инфекции. Предупреждение о риске развития НЦПГ при приёме диданозина внесено в листок-вкладыш, наряду с предшествующими предупреждениями о рисках развития молочного ацидоза и гепатомегалии со стеатозом. Решение о внесении такого предупреждения было принято на основании сообщений, полученных FDA через Систему Учёта Неблагоприятных Событий, а также на основании результатов швейцарского исследования «случай-контроль» [23]. В FDA получили 42 сообщения о развитии НЦПГ у ВИЧ-инфицированных больных, принимающих диданозин. Четверо больных умерли. Смерть в 2-х случаях наступила по причине кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, в одном случае — по причине печёночной недостаточности и в 1 случае — при причине многоорганной недостаточности, сепсиса, молочного ацидоза и кровоизлияния в мозг. Выздоровление от НЦПГ наступило только у 3-х больных, которым была проведена трансплантация печени. Все больные с НЦПГ принимали диданозин длительно (от нескольких месяцев до нескольких лет), их возраст на момент постановки диагноза был от 10 до 66 лет. 26 больных были мужского пола, 14 — женского и для 2-х больных пол неизвестен. FDA рекомендует врачам обсуждать с больными возможность развития НЦПГ при приёме диданозина. При этом FDA отмечает, что у некоторых больных польза от приёма диданозина перевешивает риски развития побочных явлений, включая НЦПГ. FDA предлагает врачам тщательно мониторировать принимающих диданозин больных на предмет портальной гипертензии и варикозного расширения вен пищевода. Эзофагогастродуоденоскопия должна выполняться у всех пациентов с подозрением на наличие портальной гипертензии.

### ЕМЕА рекомендует приостановить действие лицензии на продажу всех лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин

ЕМЕА завершило анализ безопасности лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин.

СНМР пришёл к заключению, что риск при использовании данных препаратов превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского Союза [11].

В России лекарственный препарат сибутрамин зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями: Меридиа (Abbot, Германия), Голдлайн (Ranbaxy, Индия), Слимия (Torrent, Индия), Линдакса (Zentiva, Чехия) и другие. Данные препараты применяются для лечения ожирения у лиц с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup> и более, а также алиментарного ожирения с ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup> и более, осложнённым сахарным диабетом 2 типа или дислипотеинемией, в сочетании с диетой и физической нагрузкой.

Заключение СНМР основано на обзоре результатов исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes), в ходе которого было выявлено повышение риска развития у больных серьёзных, сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт или инфаркт миокарда, при приёме сибутрамина по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо.

Исследование SCOUT проводилось с целью оценки безопасности долгосрочного лечения сибутрамином. В исследование было включено 10744 пациентов с ожирением, либо избыточной массой тела, в возрасте 55 лет и старше, с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

СНМР отмечает, что в исследовании принимали участие, в том числе пациенты, у которых имелись противопоказания к использованию данного препарата (сердечно-сосудистые заболевания). Кроме того, у некоторых больных продолжительность терапии превышала рекомендуемую.

По мнению членов Комитета, полученные в исследовании SCOUT данные, имеют большое клиническое значение, т. к. у пациентов с избыточной массой тела и ожирением имеется изначально высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Отмечается также тот факт, что результаты других доступных исследований свидетельствуют о недостаточной эффективности препарата и об отсутствии стойкого эффекта после его отмены.

В связи с этим, СНМР пришёл к выводу, что польза от применения сибутрамина не превышает риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Рекомендации для врачей и пациентов:

- врачам не следует более назначать препараты, содержащие сибутрамин;
- пациентам следует обратиться к своим лечащим врачам для подбора альтернативных методов лечения ожирения;

- пациент может прекратить приём препарата самостоятельно без предварительной консультации с лечащим врачом.

### **Безопасность препарата бортезомиб**

FDA информирует специалистов о внесении новых предостережений в действующую инструкцию по медицинскому применению препарата бортезомиб (Велкейд, фирмы Janssen-Cilag International N. V., Бельгия) [15], которая будет содержать следующие сведения:

- у пациентов с печёночной недостаточностью должна быть проведена коррекция стартовой дозы препарата;
- метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется печёночными ферментами. У пациентов с нарушением функции печени (тяжёлая и средняя форма) происходит накопление препарата, что требует снижения его стартовой дозы и контроля развития токсических эффектов.

Препарат Велкейд предназначен для лечения множественной миеломы в составе комбинированной терапии, а так же мантийноклеточной лимфомы у пациентов, получавших ранее лекарственное средство первой линии терапии.

В РФ препарат бортезомиб зарегистрирован под следующими торговыми названиями:

- Велкейд (Janssen-Cilag International N. V., Бельгия),
- Бортезомиб (Фарм-Синтез ЗАО, Россия).

### **Симвастатин в высоких дозах повышает риск миодистрофии**

19 марта 2010 г. в информационном бюллетене FDA сообщило, что согласно обзору результатов изучения безопасности препаратов пациенты, принимающие самую высокую из одобренных управлением дозировок симвастатина были подвержены высокому риску развития миопатии по сравнению с теми, кто принимал более низкие дозы препаратов, содержащих симвастатин или другие статины [10].

Результаты исследования SEARCH показали, что у 52 из 6031 пациентов, принимавших симвастатин в дозировке 80 мг, развивалась миодистрофия по сравнению с 1 из 6033 пациентов, принимающих 20 мг препарата. Кроме того, у 11 пациентов в группе получавших более высокую дозировку развивался рабдомиолиз, в то время как он не развивался

ни у одного пациента, принимавшего более низкие дозы препарата.

FDA отмечает, что развитие миопатии является известным побочным эффектом всех статинов. Работникам здравоохранения важно взвешивать вероятные риски и известную пользу применения симвастатина по сравнению с другими методами лечения по снижению уровня холестерина, прежде чем принять решение о назначении симвастатина, указывают в FDA.

### **Эксенатид может нести угрозу рака**

9 апреля 2010 г. на веб-сайте FDA была опубликована рецензия экспертов данного регуляторного агентства относительно аналога глюкагоноподобного пептида, парентерально вводимого препарата эксенатид (Баета®, фирма «Eli Lilly&Co. Ltd.»), и препарата Bydureon® пролонгированного действия для введения 1 раз в неделю. Эксперты отмечают, что у врачей и пациентов может сложиться ложное ощущение безопасности в отношении потенциальных рисков развития рака при применении данных средств.

*Curtis Rosebraugh*, глава бюро оценки лекарственных средств II (Office of Drug Evaluation II) Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research) FDA, отметил, что внутривенное введение аналога глюкагоноподобного пептида пролонгированного действия эксенатида демонстрирует картину, подобную той, которая наблюдалась при исследованиях безопасности препарата лираглутид (Victoza®), фирмы Novo Nordisk A/S [10].

### **Эксенатид: острая почечная недостаточность**

FDA информирует специалистов об изменениях, внесённых в инструкцию по применению лекарственного препарата эксенатид (Баета®) [1].

В инструкцию добавлена следующая информация:

- на фоне применения препарата Баета® возможно развитие острой почечной недостаточности. Противопоказанием к назначению препарата является серьёзное нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или терминальные стадии почечных заболеваний;
- врачам следует брать под особый контроль пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), которым увеличивают дозу Баеты® с 5 до 10 мкг;

- лечащим врачам следует внимательно следить за появлением признаков почечной дисфункции и рассматривать необходимость прекращения приёма Баеты® при появлении подозрения на её развитие.

Изменения в инструкции вызваны сообщениями о нарушении функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, в результате лечения препаратом. С апреля 2005 г. по октябрь 2008 г. в FDA поступило 78 сообщений о развитии острой почечной недостаточности на фоне лечения препаратом Баета®. В некоторых случаях почечная недостаточность развивалась на фоне существующих почечных заболеваний или у пациентов с факторами риска развития почечной недостаточности.

Препарат рекомендован для лечения сахарного диабета типа 2 в качестве дополнительной терапии к метформину, производным сульфонилмочевины, тиазолиндиону, комбинации метформина и производных сульфонилмочевины или метформина и тиазолиндиона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля. Баета® является мощным стимулятором инкретина (глюкагоноподобный пептид-1), усиливающего глюкозозависимую секрецию инсулина и оказывающего другие гипогликемические эффекты препарата (улучшение функции β-клеток, подавление неадекватно повышенной секреции глюкагона).

#### НПР, ассоциированные с применением ЛС относящихся к группе ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа

ФЦ МБЛС обращает внимание на высокий риск развития серьёзных (включая случаи летального исхода) НПР, ассоциированных с применением ЛС относящихся к группе ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5), таких как силденафил, тадалафил и варденафил [3, 4, 6–8, 19, 25].

В настоящее время ЛС, относящиеся к группе ИФДЭ-5 широко применяются в медицинской практике для лечения эректильной дисфункции у мужчин.

В 2008 г. в Нидерландах зарегистрировано 2 случая возникновения у больных 62 и 57 лет серьёзных НПР, потребовавших госпитализации после применения варденафила. После кратковременного неоднократного приёма препарата у пациентов появились жалобы, характерные для тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА). В стационаре диагноз был подтверждён инструментальными методами исследования и назначено соответствующее лечение [19].

Случай развития ТЭЛА наблюдали *Chen et al.* [3] у пациента 54 лет в результате применения тадалафила (через 1 час после приёма препарата).

Клинически ТЭЛА может проявляться такими симптомами как диспноэ, боль в груди, кровохаркание, гипоксия, тахикардия. Зарегистрировано несколько случаев внезапной сердечной смерти.

Другими тромботическими осложнениями, ассоциированными с применением ЛС из данной группы, являются тромбоз глубоких вен конечностей и сетчатки, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторные ишемические атаки.

Обращает на себя внимание случай развития тромбоза глубоких вен нижней конечности, тяжёлого тромбоза геморроидального сплетения и церебрального венозного синуса у мужчины 57 лет, принимавшего регулярно силденафил, дважды в неделю, более 12 недель.

Развитие серьёзных и жизнеугрожающих осложнений в результате применения препаратов этой группы возможно также вследствие их взаимодействия с другими препаратами, например, с α-адреноблокаторами, нитропруссидом натрия, нитратами и донаторами NO.

В базе данных Eudravigilance к 2009 г. зарегистрировано 5 сообщений о тромбоэмболических осложнениях, связанных с применением ИФДЭ-5. В двух случаях ТЭЛА привела к летальному исходу.

В базе данных ВОЗ имеются сообщения о развитии следующих НПР в связи с применением ИФДЭ-5:

НПР	Препараты		
	Силденафил	Тадалафил	Варденафил
ТЭЛА	16	1	3
Эмболические и тромботические осложнения различной локализации	93	14	1

#### О безопасности препарата оланзапин у подростков

К настоящему времени установлено, что с применением препарата оланзапин (Зипрекс®, фирма «Eli Lilly & Co. Ltd.») у подростков 13–17 лет с шизофренией или биполярными расстройствами связан более высокий, чем у взрослых, риск развития ожирения и гиперлипидемии [12].

Кроме того, препарат у данной возрастной категории пациентов может быть причиной более выра-

женного седативного эффекта, повышения уровня липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, пролактина, и печёночных трансаминаз.

Врачам следует иметь также в виду, что лечение Зипрексом® должно проводиться в рамках комплексной программы, предусматривающей проведение психологических, социальных и обучающих мероприятий.

Препарат Зипрексом® не рекомендован для больных младше 13 лет.

### О безопасности препарата летрозол

FDA рекомендовало внести следующие дополнения в инструкцию по применению летрозола [18, 22]:

- летрозол может приводить к снижению плотности костной ткани (ПКТ), в связи с чем, больным показан мониторинг ПКТ в процессе терапии препаратом. По некоторым данным, при двухлетней терапии летрозолом у больных наблюдается снижение плотности бедренной кости в среднем на 3,8 %, по сравнению с 2 % в группе больных, получавшей плацебо. Статистической разницы уменьшения костной плотности поясничных позвонков в группе, получавшей летрозол, и в группе, получавшей плацебо, не наблюдалось;
- больным, получающим летрозол, следует проводить определение уровня холестерина. К настоящему времени получены данные о том, что у больных, получавших летрозол, повышение общего холестерина встречалось в 1,5 раза чаще, чем у больных, получавших тамоксифен. 25 % пациентам, принимавших летрозол, потребовались препараты, понижающие уровень липидов (против 16 %, в группе тамоксифена).

В РФ препарат летрозол зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями:

- Фемара (Novartis Pharma AG, Швейцария);
- Экстраз (Верофарм, Россия);
- Летрозол (Jiangsu Hengrui Medicine Co. Ltd, Китай);
- Летротера (Laboratory Tuteur S. A. C.I. F.I. A., Аргентина);
- Летроза (Anstar AG, Швейцария);
- Летрозол-Тева (Teva Pharmaceuticals Europe B. V., Нидерланды).

### Применение антидепрессантов во время беременности повышает риск выкидыша

Женщины, принимающие антидепрессанты во время беременности, имеют 68 % риск выкидыша, сообщают канадские медики Университета Монреаля [20].

В Канаде и США антидепрессанты широко используются беременными женщинами — до 3,7 % женщин будут использовать их в какой-то момент в течение первого триместра. Специалисты решили провести масштабное исследование рисков антидепрессантов для плода, включив в обзор свыше 5 тыс. женщин, которые перенесли выкидыш или имели нормальные роды. Из числа женщин, у которых случился выкидыш, 5,5 % принимали антидепрессанты во время беременности.

Было доказано, что препараты класса селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИ-ОЗС/SSRI), особенно пароксетин, а также венлафаксин существенно повышали риск выкидыша. Чем выше были суточные дозы потребления препаратов, тем выше становился риск неудачного исхода беременности. Кроме того, сочетание различных антидепрессантов в два раза увеличивало риск выкидыша.

### Литература

1. Безопасность лекарств и фармаконадзор. — 2010. — № 1. -С. 23–24.
2. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том I//Д. В. Рейхарт, Ю. Б. Белоусов, Д. Ю. Белоусов, С. Б. Болевич, П. А. Воробьев, К. Г. Гуревич, Д. Е. Колода, М. В. Леонова, В. А. Мефодовский, Г. В. Раменская, Е. Р. Рубцова, М. Р. Сакаев — М.: Литтерра, 2007. — 256 с. — (Серия «Осложнения фармакотерапии»).
3. Chen H., Wang C., Chuang S., Wang C. Pulmonary embolism after tadalafil ingestion. Pharm World Sci 2008;30 (5):610–2.
4. Corbin J. D., Francis S. H., Webb D. J. Phosphodiesterase type 5 as a pharmacologic target in erectile dysfunction. Urology. 2002;60 (2 Suppl 2):4–11.
5. Drug Safety Update, Volume 3, Issue 5, December 2009, p.3.
6. European SmPC of sildenafil (Viagra®). (version date: 13–11–2008) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/>
7. European SmPC of tadalafil (Cialis®). (version date: 13–11–2008) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/>
8. European SmPC of vardenafil (Levitra®). (version date: 19–8–2008) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/>
9. <http://labclinpharm.ru>
10. <http://www.apteka.ua>

11. <http://www.ema.europa.eu/pressoffice/presshome.htm>
12. <http://www.fda.gov>
13. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm192699.htm>
14. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm199343.htm>
15. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198424.htm>
16. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm181980.htm>
17. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186896.htm>
18. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm208703.htm>
19. <http://www.lareb.nl/>
20. <http://www.medvestnik.ru>
21. <http://www.mhra.gov.uk>
22. <http://www.regmed.ru/>
23. Kovari H. *et al.* Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 49: 626–35, 2009.
24. Press Release Doc. Ref. EMEA/382408/2009, London, 23.06.2009
25. Rufa A., Cerase A., Monti L., Dotti M. T., Giorgio A., Sicurelli F., Federico A. Recurrent venous thrombosis including cerebral venous sinus thrombosis in a patient taking sildenafil for erectile dysfunction. *J Neurol Sci* 2007;260 (1–2):293–5.
26. The importance of pharmacovigilance. WHO, 2002
27. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, № 4, p.1
28. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, № 4, p.2
29. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, № 5
30. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, № 3, p.1
31. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
32. [www.healtheconomics.ru](http://www.healtheconomics.ru)

# Кожный зуд в практике врача-терапевта

В. В. Скворцов, О. В. Орлов

*Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград*

Зуд (*pruritus*) относится к самым распространённым жалобам, касающихся кожи. И эта проблема является ключевой не только в дерматологии. Зуд кожи имеет огромное значение в своевременной диагностике соматических заболеваний. Формирование зуда кожи как симптома нейросоматической патологии возможно даже при наличии субклинических, латентных, асимптомных форм. При этом нет прямой корреляции между интенсивностью зуда и тяжестью общего заболевания. Зуд нередко предшествует болезни. Хронический зуд, как и боль, может существенно влиять на общее состояние пациента и в экстремальных случаях привести к угрозе самоубийства.

Зуд — субъективное ощущение, вызывающее рефлекс чесания или сбрасывания раздражителя, свойственное коже и реже — слизистым. Различают зуд физиологический (нормальный, возникающий в ответ на адекватные раздражения, например, укусы насекомых) и зуд патологический, который развивается также в ответ на действие пруритогенов, но в условиях изменённой реактивности нервной системы.

Острые приступы патологического зуда чаще связаны с повышенной чувствительностью к пищевым или лекарственным аллергенам. Хронический патологический зуд может быть обусловлен аутоинтоксикацией, возникающей при болезни печени, желудочно-кишечного тракта, обмена веществ и т. д. Кожный зуд может выступать в качестве симптома ряда дерматозов (болезнь Дюринга, крапивница, атопический дерматит, чесотка и др.), но может быть и моносимптомом. Нередко зуд служит одним из ранних симптомов болезней органов кровотока, злокачественных новообразований, эндокринных, нервных и психических болезней [2, 4, 6].

Зуд классифицируется по степени распространённости — локализованный (ограничен определёнными участками кожного покрова) и диффузный (генерализованный), по интенсивности (оценивается по последствиям наносимой травмы кожи во время расчёсывания) — биопсирующий и небипсирующий (зуд-парестезии и мигрирующий зуд). На коже в результате расчёсывания могут быть экскориации (линейные корочки), кровянистые корочки, пигментация, лихенификация. Вследствие расчёсов вторич-

но могут развиваться пиодермиты (импетиго, фолликулиты, фурункулы).

Генерализованный зуд — частая и существенная проблема с точки зрения дифференциальной диагностики. Поскольку в его основе могут быть и такие банальные факторы, как сухость кожи, и такие серьёзные, как скрытая лимфома или эндокринные нарушения, то анализ состояния больного, жалующегося на зуд, требует клинического мышления того же уровня, что и знания и навыки исследования кожных проявлений. В большинстве случаев зуд не имеет каких-то особых признаков, позволяющих диагностировать конкретно общее заболевание, например обструктивную желтуху, гипертиреоз или лимфому. Для установления диагноза клиницист должен использовать данные анамнеза, клинических и лабораторных исследований [1–3].

**Патогенез.** При зуде и боли нейроанатомические пути проведения возбуждения общие, но сенсорные признаки различны. Свободные нервные окончания, играющие роль рецепторов при зуде, находятся в сосочковом слое дермы, рядом с дермоэпидермальной границей, и не относятся к специфическим. К периферическим и центральным механизмам зуда относится ряд растворимых медиаторов. Гистамин, трипсин, протеазы, желчные соли при внутривенном введении вызывают зуд. Простагландин Е снимает порог появления зуда при действии как гистамина, так и папаина. В воспалённой коже содержание простагландинов увеличивается и, таким образом, они могут определять интенсивность зуда при воспалительных дерматозах. В восприятии зуда принимают участие опиатные пептиды и рецепторы центральной нервной системы [4, 5].

**Клиника.** Кожный зуд может быть проявлением большого количества заболеваний. У больных, страдающих зудом, на фоне явных изменений кожи в виде, например, везикул и папул обычно обнаруживают первичное дерматологическое заболевание. Для диагностики часто оказывается необходимым использование специальных методов в дерматологии, особенно биопсии кожи.

Больные с зудом, но без очевидных кожных сыпей, со следами постоянного расчёсывания (экскориация) и растирания (лихенификация, полированные ногти) или без них представляют собой трудную за-

дачу в отношении диагностики. Прежде всего, следует попытаться выявить первичные повреждения и некоторые свидетельства первичного кожного заболевания [1, 4].

**Состояния, при которых генерализованный зуд может не сопровождаться поражением кожи:**

1. обменные и эндокринные нарушения (гипертиреоз, сахарный диабет, карциноидный синдром);
2. злокачественные новообразования (лимфома и лейкоз, рак органов брюшной полости, опухоли ЦНС, множественная миелома, грибовидный микоз);
3. медикаментозное лечение (производные опиума, субклиническая чувствительность к препаратам);
4. инвазии (педикулёз, чесотка, нематодоз, онхоцеркоз, аскаридоз, трихиноз, некоторые зоонозы);
5. болезни почек (хроническая почечная недостаточность);
6. болезни крови (эритремия, парапротеинемия, железодефицитная анемия);
7. болезни печени (внутри- или внепечёночный холестаза, беременность [внутрипечёночный холестаза, проходящий после родов]);
8. психогенные состояния (транзиторные периоды эмоционального стресса), стойкие (мания паразитоза), психогенный зуд, невротические эксориации);
9. разные состояния (сухость кожи (ксероз), сенильный зуд, мастоцитоз, беременность) [2, 4, 5].

Встречается психогенный зуд как реакция на стресс, но этот диагноз должен рассматриваться как исключительный, поскольку приступ интенсивного зуда сам по себе имеет характер стресса. Как правило, он наблюдается у больных старше 40 лет, чаще у женщин. Этот тип зуда часто ощущается на коже волосистой части головы (тактильный галлюциноз в виде жалоб на отчётливые ощущения ползанья, укусов насекомых и т. п.) и может сопровождаться другими жалобами на неприятные ощущения в виде горького привкуса во рту или жжения в языке. Некоторые больные при этом убеждены в том, что причиной зуда служат внедрившиеся в кожу паразиты, невидимые ни для них, ни для врача. Больной в этом случае может расчесать кожу до изъязвлений и считать, что зуд исчез в результате удаления паразита или микроба.

До 90 % пациентов с хронической почечной недостаточностью жалуются на чувство зуда. Особенно беспокоит зуд большинство таких больных во время или непосредственно после сеанса гемодиализа.

Возникновение генерализованного зуда у некоторых пациентов, страдающих сахарным диабетом,

объясняется снижением порога восприятия. Интенсивность зуда не коррелирует с тяжестью течения основного заболевания. При диабетической нейропатии может быть зуд волосистой части головы, уменьшающийся при нормализации уровня гликемии.

Зуд, обусловленный сухостью кожи, часто встречается у лиц пожилого возраста. Иногда у некоторых из них при отсутствии явной сухой кожи появляется генерализованный зуд, который не может быть объяснён эмоциональным стрессом или скрытым общим или кожным заболеванием. Этот так называемый сенильный зуд обычно обостряется, когда больной снимает одежду. Чаще он начинается в какой-то одной области, особенно на спине, распространяясь затем на всё тело. Причинами сенильного зуда могут быть выраженный атеросклероз, гипофункция эндокринных желёз, дисфункции кишечника и др. Поставить диагноз «сенильный зуд» можно только после основательного обследования пациента.

Ни психогенный, ни сенильный зуд не сопровождается бессонницей. Особой и существенной причиной зуда без видимых высыпаний может быть реакция на лекарственные препараты типа ацетилсалициловой кислоты, препаратов опия и их производных, хинидина. Некоторые препараты (аминазин) могут вызывать зуд в связи с холестазом.

Генерализованный зуд часто бывает первым проявлением гипертрофического билиарного цирроза печени и возникает порой за много месяцев до развития желтухи. Он может быть и первым проявлением лимфомы, редко рака. Зуд может начинаться внезапно и быть очень интенсивным. Он часто появляется вначале на ладонных и подошвенных поверхностях. Состояние часто облегчается при приёме внутрь холестирамина [2, 4–6].

**Диагностика.** Основной задачей врача является выяснение этиологии зуда, от успешности решения которой зависит результат проводимой терапии. При этом помнить, что кожный зуд — это симптом, а не заболевание или диагноз.

Если после сбора анамнеза и осмотра пациента (включая ректальное и гинекологическое обследование) диагноз остаётся неясным, необходимо проведение рутинных диагностических тестов:

1. клинический анализ крови, СОЭ;
2. общий анализ мочи с определением белка, сахара, осадка;
3. биохимическое исследование крови:
  - а) функциональные печёночные пробы — АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза;
  - б) уровень глюкозы натощак;
  - в) уровень холестерина;
  - г) уровень мочевины, мочевой кислоты, креатинина, кислой фосфатазы;

д) определение общего белка и белковых фракций;

е) уровень железа и железосвязывающая способность сыворотки, насыщение эритроцитов железом;

4. анализ кала на скрытую кровь, гельминты и их яйца;
5. рентгенография органов грудной клетки;
6. функциональное обследование щитовидной железы, уровень тироксина [2, 3].

В случае необходимости потребуется углублённое обследование пациента, страдающего зудом:

1. исключение заболеваний печени: УЗИ, сканирование, биопсия печени;
2. исключение заболеваний почек: пиелография, радиоизотопное исследование, биопсия почки;
3. исключение заболеваний крови: уровень железа сыворотки, уровень вит. В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты сыворотки, стерильная пункция, биопсия лимфоузлов, рентгенография позвоночника и костей, лимфоангиография абдоминальных лимфоузлов;
4. исключение злокачественных опухолей внутренних органов: УЗИ брюшной полости и малого таза, ирригография с барием, рентгенография желудка с контролем эвакуации бариевой взвеси, ФГДС, бронхоскопия, сканирование печени, рентгенография позвоночника и костей, диагностическая лапаротомия;
5. исключение аутоиммунных заболеваний: определение антинуклеарного фактора, электрофорез белков сыворотки, латекс-тест, определение антител к митохондриям;
6. исключение неврологических и психических заболеваний: исследование спинномозговой жидкости, психиатрическое обследование [4–6].

**Противозудная терапия.** Сложность патогенеза и многообразии местных и системных причин, лежащих в основе феномена зуда, определяют невозможность существования единого подхода к его лечению. Требуется дифференцированный и строго индивидуальный подход к каждому варианту зуда с назначением комплексных схем терапии.

Основной целью лечения является устранение провоцирующих зуд факторов окружающей среды, физических и психологических причин. При сборе анамнеза необходимо максимально подробно выяснить у пациента. При каких условиях у него возникает или усиливается кожный зуд.

К неспецифическим факторам, провоцирующим зуд, относятся:

- факторы, вызывающие сухость кожи (использование высокоактивных моющих средств, интенсивное протапливание помещений в зимнее время);
- механические (контакт с раздражающими тканями, такими как шерсть, полиэстер и др.);
- химические (например, нерационально применяемые средства наружной терапии);
- вазодилататоры, стимуляторы (алкоголь, кофе, специи, горячая пища);
- термические (изменения температуры окружающей среды, особенно её повышение);
- психологические (стрессы, тревожность, депрессия).

Зуд, связанный с сухостью кожи, облегчают смягчающие средства, восстанавливающие естественную гидролипидную плёнку и устраняющие раздражение кожи (например, липикар бальзам).

Местные анестетики облегчают зуд, но нередко вызывают сенсibilизацию.

При печёночной недостаточности благоприятно действует припудривание холестираминол, связывающим соли желчных кислот в коже.

Кортикостероиды местного действия редко снижают генерализованный зуд (в отсутствие дерматита). Однако могут оказаться полезными больным пожилого возраста с сухой кожей — в сочетании со смягчающими средствами.

Назначаются седативные, транквилизирующие, десенсибилизирующие (тиосульфат натрия, препараты кальция), антигистаминные препараты, топические ингибиторы кальциневрина (крем пимекролимуса, мазь такролимус), витамин В<sub>1</sub>, энтеросорбенты.

Применяются физиотерапевтические методы лечения: чрезкожная нервная стимуляция, акупунктура, фототерапия, диадинамические токи, рефлекторная лазеро- и магнитотерапия. Показан гипноз [2, 4–6].

**Литература**

1. Адашкевич В. П. Диагностические индексы в дерматологии. — Москва: Медицинская книга, 2004. 165 с.: ил.
2. Бакстон П. Дерматология. Пер. с англ. М.: «Издательство БИНОМ», 2006. — 176 с., ил.
3. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 2: Пер. с англ./Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др. — М.: Медицина. — 1993. — 544 с.: ил.
4. Дерматовенерология: учеб. для студ. высш. мед. учеб. заведений/[Е. В. Соколовский, Е. Р. Аравийская, К. Н. Монахов и др.]; под ред. Е. В. Соколовского. — 2-е изд., стер. — М.: Издательский центр «Академия», 2007. — 528 с.
5. Дядькин В. Ю. Справочник по кожным и венерическим болезням для врачей общей практики/В. Ю. Дядькин. — Казань: Медлитература, 2006. — 320 с.
6. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. Серия: Библиотека практического врача-дерматовенеролога./Под ред. Е. В. Соколовского — СПб.: Сотис. — 1998. — 148 с.