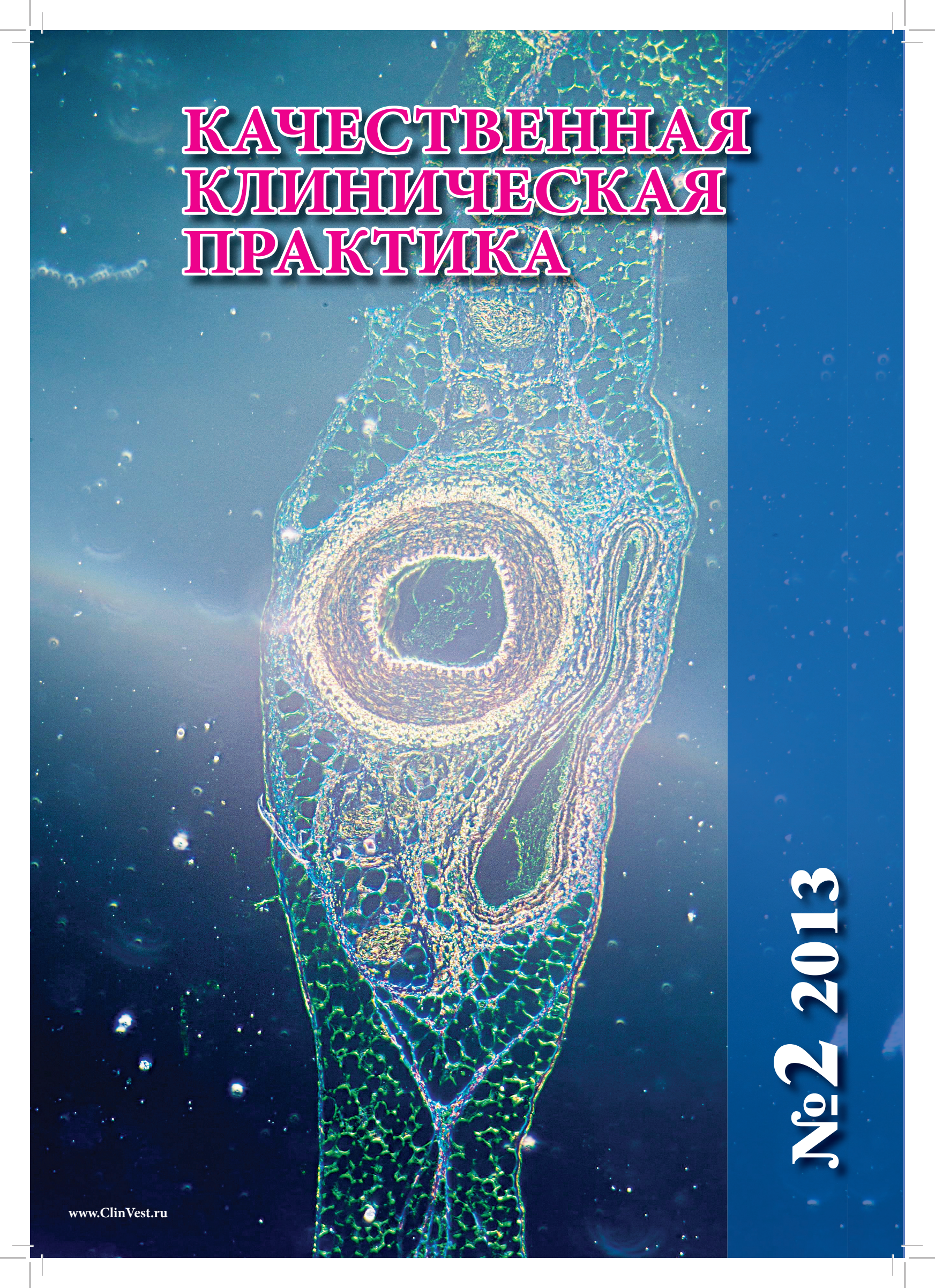


КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№2 2013



**Центр
Фармакоэкономических
Исследований**

13 лет научно-исследовательской работы

- Независимая научная организация в области экономической оценки программ здравоохранения
- Более 150 исследований в области экономической оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 170 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 28 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научных исследований

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- формирование доказательной базы
- разработка клиничко-экономического досье
- экспертиза качества исследований
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 г. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa» «За лучшую работу по фармакоэкономике»



www.HealthEconomics.ru ✉ clinvest@mail.ru ☎ (910) 449-22-73

**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.	Майорова О.А.
Барт Б.Я.	Малаев М.Г.
Батищева Г.А.	Маликов А.Я.
Батурин В.А.	Морозова Т.Е.
Бондарева И.Б.	Мохов О.И.
Быков А.В.	Мухин К.Ю.
Вёрткин А.Л.	Незнанов 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.
Гучев И.А.	Самсыгина Г.А.
Егоров Е.А.	Семернин Е.Н.
Ермаков А.Ю.	Сидоренко С.В.
Звартау Э.Э.	Соколов А.В.
Зырянов С.К.	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.
Кошкин В.М.	

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 20.10.2013 г.
Отпечатано: Издательское бюро «Филигрань»
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 несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

e-mail: clininvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clininvest.ru
Тел.: +7 (910) 449-22-73

Сайты
PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru

WEB-порталы
HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Oki.ru

Журналы
Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация

Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромбозомболических осложнений (реальная практика назначений)
(Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В.) 2

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ эффективности затрат современных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией
(Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А.) 18
Социальная премия по фармакоэкономике Da.Signa
(От редакции) 33

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка физибиальности как краеугольный камень успешного клинического исследования
(Саватеев А.В., Белоцерковский М.В., Мосщица Катаржина, Палумбо Доменико) 37

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Безопасность биологических лекарственных препаратов
(Колбин А.С., Загородникова К.А.) 47
Организация контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств на государственном уровне за рубежом и в России
(Хосева Е.Н., Морозова Т.Е.) 53

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Система лекарственного обеспечения медицинской помощи, оказываемой заболевшим гражданам
(Малаев М.Г.) 59
Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом
(Хосева Е.Н., Морозова Т.Е.) 63

МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Применение аудита с целью оптимизации закупок лекарственных средств медицинскими организациями
(Малаев М.Г.) 69

ПРАКТИКУМ ПО ФОРМУЛЯРУ

Применение формулярной системы для решения проблем обеспечения медицинских организаций лекарственными средствами, необходимыми для оказания медицинской помощи
(Малаев М.Г.) 74

КНИЖНАЯ ПОЛКА

Становление Российской системы оценки медицинских технологий.... 82

Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (реальная практика назначений)

Белоусов Д.Ю.¹, Афанасьева Е.В.¹, Кириенко А.И.², Андрияшкин А.В.²

1 — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.healtheconomics.ru

2 — Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова, г. Москва

Введение

Масштабный мультицентровый проект Ассоциации Флебологов России «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)», осуществляемый в нашей стране, стартовал в 2009 г. [1]. С самого начала он имел целью улучшить диагностику факторов риска ВТЭО и обеспечить следование национальным «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» [2].

На первом этапе фармакоэпидемиологический анализ был осуществлён по итогам работы хирургических стационаров различных регионов России. Были внимательнейшим образом изучены и обработаны специально разработанные Ассоциацией Флебологов для целей исследования карты наблюдения за больными. Анализ сведений о 18 794 прооперированных больных подтвердил наличие риска ВТЭО, к числу которых относятся тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбоз глубоких вен (ТГВ). Было выяснено, что наиболее часто с целью медикаментозной профилактики применялись эноксапарин, нефракционированный гепарин (НФГ) и надропарин. Анализ этих медицинских технологий показал существенные клинические и экономические преимущества низкомолекулярных гепаринов

перед НФГ, несмотря на его меньшую утилитарную (за упаковку) стоимость [3]. Возрастание реальной стоимости профилактики с помощью НФГ происходило из-за большего числа ВТЭО, требовавших дополнительного лечения, увеличения продолжительности госпитализации и, соответственно, затрат на неё. Иллюстрацией неадекватности вложений в НФГ служили данные о том, что стоимость препарата в структуре затрат составила 1%, в то время как расходы на лечение ВТЭО были на уровне 5%, а коэффициент неэффективных затрат для НФГ был в 2,29 раза выше в сравнении с эноксапаринном.

Суммарные стоимости профилактики ВТЭО у хирургических больных с факторами риска при использовании эноксапарина, надропарина и НФГ были практически одинаковы, при том условии, что в порядке убывания утилитарной стоимости препараты могут быть расположены в следующем порядке: эноксапарин < надропарин < НФГ.

Второй этап программы предусматривает расширение границ исследований с вовлечением стационаров (отделений) терапевтического профиля, а также новых хирургических больных. В условиях необходимости рационального использования финансовых ресурсов здравоохранения получение данных об экономическом аспекте профилактики представляется весьма актуальным. Судя по

зарубежным данным, терапевтические больные с факторами риска, нуждающиеся в профилактическом назначении антикоагулянтов, не получают необходимого пособия. Об этом свидетельствует исследование в 227 стационарах США (196 104 терапевтических больных), где уровень необходимой профилактики составил всего 34% [4]. Кроме того, среди тех, кто получает профилактику, только 40% получает её в полном объёме, в соответствии с клиническими рекомендациями [5]. Состояние дел с профилактикой ВТЭО у терапевтических больных в нашей стране изучено недостаточно. Но имеющиеся данные говорят о недостаточном её уровне. Согласно эпидемиологическому регистру ENDORSE только каждый пятый Российский пациент с факторами риска ВТЭО получал тромбопрофилактику, соответствующую международным рекомендациям [5]. Между тем отсутствие профилактики или её неадекватность существенным образом увеличивает общие затраты на лечение, о чём известно уже не только теоретически [6]. Применяющиеся у таких пациентов низкомолекулярные гепарины, в частности, эноксапарин, имеют отчётливые преимущества по безопасности и комплаентности в сравнении с НФГ [7, 8]. Низкая стоимость НФГ никоим образом не способствует экономии средств при профилактике ВТЭО у терапевтических больных, по крайней мере, с выраженными факторами риска [9]. Данные реальной практики показывают, что за счёт большего количества возникающих ВТЭО и системных осложнений гепаринотерапии при профилактике с использованием НФГ, эноксапарин имеет существенные экономические преимущества и рекомендуется в качестве хорошо изученного средства с доказанной экономической эффективностью для профилактики ВТЭО, например, при инсульте.

Целью настоящего исследования было изучение реальной практики назначений медикаментозной профилактики ВТЭО у больных терапевтического и хирургического профилей с последующим клинико-экономическим анализом.

Материал и методы

Ретроспективному анализу были подвергнуты специально разработанные Ассоциацией Флебологов России карты наблюдения за больными терапевтического и хирургического профиля, получивших медикаментозную профилактику в связи с подтвержденным риском ВТЭО. Всего оценена 16 001 карта больных, проходивших лечение в терапевтических отделениях и 25 373 карты больных, лечившихся в хирургических отделениях в 2011–2012 гг. в 60 стационарах Российской Федерации в Иркутской, Калужской, Кемеровской, Кировской, Ленинградской, Московской, Мурманской, Ниже-

городской, Новосибирской, Пермской, Самарской, Свердловской, Тюменской, Челябинской областях, Краснодарском, Приморском, Ставропольском, Хабаровском краёв, в республиках Башкортостан, Карелия, Татарстан, в городах Москва и Санкт-Петербург. Риски оценивались лечащими врачами, а затем подтверждались экспертами Ассоциации Флебологов.

Для терапевтических больных были установлены следующие критерии высокого риска ВТЭО:

- тяжёлое заболевание лёгких с дыхательной недостаточностью (включая искусственную вентиляцию легких);
- хроническая сердечная недостаточность;
- предполагаемое ограничение подвижности (3 дня и более) при острой инфекции, злокачественных новообразованиях, ВТЭО в анамнезе, воспалениях суставов нижних конечностей, инсульте, возрасте 70 лет. В случае ограничения подвижности в сочетании с двумя ниже перечисленными факторами: возраст старше 40 лет, варикозное расширение вен нижних конечностей, ожирение, дегидратации, приём пероральных контрацептивов и некоторых других также устанавливался высокий риск ВТЭО.

Для больных хирургического профиля критерии риска ВТЭО определяли в соответствии со следующими критериями:

- под умеренным риском ВТЭО понимали:
 - малые операции у пациентов старше 60 лет;
 - малые операции у пациентов до 60 лет с факторами риска;
 - большие операции у пациентов до 60 лет без факторов риска;
 - изолированные переломы голени;
 - большие гинекологические операции у женщин моложе 40 лет, получающих эстрогены;
- под высоким риском ВТЭО понимали:
 - большие операции у пациентов старше 60 лет;
 - большие операции у пациентов до 60 лет с дополнительными факторами риска;
 - эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции при переломах бедра;
 - тяжёлая и сочетанная травма, повреждения спинного мозга.

Дополнительными факторами риска считались ВТЭО в анамнезе, онкологическая патология, выраженная сердечная недостаточность, сахарный диабет, варикозное расширение вен, ожирение, сепсис, предполагаемое ограничение подвижности (3 дня и более) и др.

Определялось количество больных, получивших медикаментозную профилактику тем или иным антикоагулянтом, количество ВТЭО за период госпитализации с расчётом параметра эффективности по следующей формуле:

$$\text{Эффективность профилактики (\%)} = N_{\text{ВТЭО}} / (N - n_1),$$

где $N_{\text{ВТЭО}}$ — количество больных в группе с ВТЭО за период госпитализации;

N — общее количество больных в группе;

n_1 — количество умерших больных в группе не по причине ВТЭО.

Экономические параметры медицинской технологии профилактики ВТЭО включали в себя:

- стоимость лекарственных препаратов (для препаратов перечня ЖНВЛП источником данных служил Реестр предельных отпускных цен производителя [10] с добавлением максимальной надбавки в оптовом канале по г. Москва и НДС; для препаратов, не имеющих зарегистрированной предельной отпускной цены — средневзвешенная высчитанная стоимость упаковки (на основании 10 заключённых контрактов на поставку лекарственных средств в стационары г. Москва в 2012 г. [11]):
 - эноксапарин натрия (Клексан, Санофи, Франция) шприцы 20 мг №2 — 319,8 руб., шприцы 40 мг №10 — 2 740 руб.;
 - НФГ различных производителей, средневзвешенная цена за флаконы 25 000 ЕД №5 — 610 руб.;
 - надропарин (Фраксипарин, Глаксо Вэллком Продакшен, Франция) шприцы 0,3 мл №10 — 1 419 руб.; шприцы 0,4 мл №10 — 1 735 руб.; шприцы 0,6 мл №10 — 2 490 руб.;
- расчёт стоимости одного дня профилактики на основе методики применения конкретного антикоагулянта;
- определение средневзвешенной стоимости профилактики ВТЭО на одного больного на основе длительности применения антикоагулянта по формуле:

$$CT_{\text{срвзв}} = CT_1 \times ЧП_1 + CT_2 \times ЧП_2 + \dots + CT_i \times ЧП_i,$$

где $CT_{\text{срвзв}}$ — средневзвешенная стоимость препарата (руб./больной);

CT_i — стоимость препарата на определённый период назначения (руб.);

$ЧП_i$ — частота применения препарата на определённый период назначения по отношению к общему количеству больных, получивших этот препарат для профилактики.

Общие прямые затраты на профилактику ВТЭО конкретным препаратом определялись по следующей формуле:

$$OЗ = CT_{\text{срвзв}} \times (N - n_1),$$

где $OЗ$ — общие затраты на профилактику ВТЭО конкретным антикоагулянтом (руб.);

$CT_{\text{срвзв}}$ — средневзвешенная стоимость препарата (руб.);

N — общее количество больных в группе;

n_1 — количество умерших больных в группе не по причине ВТЭО.

Средняя стоимость госпитализации больных, у которых не было ВТЭО, рассчитана на основании медианы сроков госпитализации и стоимости за счёт средств обязательного медицинского страхования (ОМС) одного койко-дня по Программе Государственных гарантий в 1 756,2 руб. [11]. Для больных, у которых возникли ВТЭО в период госпитализации, её стоимость включалась в суммарные затраты на лечение конкретного ВТЭО [12]. При этом были сделаны два допущения:

1. в случае комбинирования ВТЭО, например, ТЭЛА + ТПВ, стоимость лечения определялась по наиболее дорогостоящей технологии;
2. стоимость лечения больных, умерших вследствие ВТЭО, определялась в полном объёме, т.е. независимо от реально проведённых дней в стационаре и объёма полученной ими на момент смерти помощи.

Таким образом, суммарные затраты на лечение ВТЭО складывались из таковых на лечение как выживших, так и умерших от этих осложнений пациентов.

В сумму калькулированных расходов вошли также затраты на коррекцию гастро-интестинальных кровотечений, возникших как осложнение медикаментозной профилактики. Стоимость курации такого пациента [13] умножалась на количество случаев таких осложнений по группам применения конкретного антикоагулянта.

Общая усреднённая стоимость медицинской технологии представляла собой сумму всех прямых вышеперечисленных затрат, а затраты на медицинскую технологию на 1 больного в группе рассчитывалась по следующей формуле:

$$CT_{\text{мт}} = ПЗ / (N - n_1),$$

где $CT_{\text{мт}}$ — стоимость медицинской технологии (руб./больной);

N — общее количество больных в группе;

n_1 — количество больных в группе, умерших не из-за ВТЭО.

Использована методика расчётов для клинко-экономического анализа [14]. При достоверных различиях в эффективности применён анализ эффективности затрат (CEA / cost-effectiveness analysis) с определением коэффициента эффективности затрат (CER / cost-effectiveness ratio), по следующей формуле:

$$\text{CER} = \text{DC}/\text{Ef},$$

где CER — коэффициент
затраты-эффективность (руб.);
DC — прямые затраты на лечение (руб.);
Ef — эффективность лечения (%) в расчёте на 100 больных.

При отсутствии достоверности различий в эффективности использовался анализ минимизации затрат (CMA / cost minimization analysis), когда из стоимости более дорогой стратегии вычитается стоимость менее дорогой.

Для дополнительного экономического анализа использован параметр NNT (Number Needed to Treat), который интерпретировался как количество больных, у которых надо осуществить профилактику для предупреждения одного случая ВТЭО.

Он рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{NNT} = 1 / \text{ARR},$$

где ARR — снижение абсолютного риска ВТЭО.

Основными вычислительными методами значимости различий были: отношения шансов (odds ratio — OR); снижение абсолютного риска (absolute risk reduction — ARR); снижение относительного риска (relative risk reduction — RRR); доверительный интервал 95-99% (ДИ); критерий p [15, 16]. Статистическая обработка произведена методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel, MS Access) и с помощью специальных калькуляторов [17].

Результаты исследования

Анализ медицинских технологий профилактики ВТЭО у больных терапевтического профиля

Валидными для клинко-экономического анализа были признаны 12 360 карт наблюдений за больными с подтвержденным экспертами высоким риском ВТЭО. В остальных случаях экспертами либо не подтвержден высокий риск ВТЭО, либо применялась немедикаментозная профилактика.

Таблица 1

Результаты профилактики ВТЭО у терапевтических больных с высоким риском развития ВТЭО

Показатели	Эноксапарин	НФГ режим 1	НФГ режим 2	Надропарин режим 1	Надропарин режим 2
	1	2	3	4	5
Больные, получившие профилактику (n, % от числа всех получивших профилактику)	9 496 (76,8%)	493 (3,9%)	1 570 (12,7%)	244 (1,9%)	557 (4,7%)
Смертельный исход (n, % по отношению к получившим препарат)	628 (6,6%)	27 (4,9%)	76 (4,8%)	40 (16,3%)	46 (8,3%)
в т.ч. по причине ВТЭО	14	17	46	17	12
в т.ч. гастро-интестинальное кровотечение					1
Выжившие без ВТЭО (n, % эффективности)	8 709 98,2% $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{1-5}<0,05$	426 88,2%	1 354 87,92%	198 89,59%	484 93,2% $p_{2-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$
ВТЭО	159	57	186	23	38
ТЭЛА	41	26	78	21	15
в т.ч. как причина смерти	14	17	46	17	12
ТПВ	38	7	37	1	9
ТГВ	61	2	16	0	8
ТПВ+ТГВ	5	0	7	1	3
ТГВ+ТЭЛА	11	20	42	0	3
ТПВ+ТЭЛА	3	2	6	0	0
Тяжелые осложнения профилактики — гастро-интестинальные кровотечения (n)	5	3	11	0	2
Средняя длительность профилактики (дней, min – max)	8,4±1,3 1 – 19	10,4±2,2 5 – 40	9,2±2,0 2 – 22	9,2±1,7 1 – 34	8,8±2,5 1 – 15
Средняя длительность госпитализации без ВТЭО (дни)	14,4±2,8	13,9±3,1	12,9±4,2	13,1±2,0	13,3±2,5

Распределение больных в зависимости от вида полученной медикаментозной профилактики было следующим (табл. 1):

- 9 496 больных (76,8% от общего количества) получали эноксапарин натрия 40 мг подкожно 1 раз в сутки;
- 2 063 чел. (16,7%) — НФГ, из них 493 больных получали НФГ по 5 000 ЕД 2 раза в сутки подкожно [режим 1], а 1 570 чел. — по 5 000 ЕД 3 раза в сутки подкожно [режим 2];
- 801 чел. (6,5%) — надропарин, из них 244 чел. получали его по 0,4 мл подкожно при массе тела менее 70 кг [режим 1], а 557 чел. — по 0,6 мл подкожно при массе тела 70 кг и более [режим 2].

Средняя длительность профилактики была наибольшей в группе НФГ режим 1, наименьшей — в группах эноксапарина и надропарина режим 2. Тем не менее, внутри групп продолжительность применения препаратов для профилактики была вариабельной. Так, минимально она проводилась в течение 1 дня, максимально — в течение 40 дней в зависимости от факторов риска ВТЭО. Длительность госпитализации была меньше при использовании НФГ режим 2 и наибольшей — при применении эноксапарина. В данном случае продолжительность пребывания в стационаре не связана с эффективностью профилактики ВТЭО, она больше зависела от диагноза, состояния пациента и других обстоятельств, имеющих отношение к организации лечебного процесса в конкретном медицинском учреждении.

В каждой из групп наблюдались смертельные исходы, связанные с основным заболеванием, поэтому для определения эффективности профилактики они не принимались во внимание. Полученные данные свидетельствуют о высокой надёжности профилактики гепаринами, как низкомолекулярными, так и НФГ. Тем не менее, эффективность эноксапарина по предупреждению ВТЭО была достоверно выше, чем: НФГ режим 1 — OR 7,33 (ДИ 95% 5,33-10,07), RRR = 84,8%, ARR = 10%, НФГ режим 2 — OR 7,52 (ДИ 95% 6,04-9,36), RRR = 85,2%, ARR = 10,3%, надропарин режим 1 — OR 6,36 (ДИ 95% 4,02-10,07), RRR = 83,5%, ARR = 9,1% и надропарин режим 2 — OR 4,3 (ДИ 95% 2,98-6,19), RRR = 78,6%, ARR = 5,9%. Эффективность надропарина режим 2 была достоверно выше, чем НФГ: в сравнении с НФГ режим 1 OR 0,58 (ДИ 95% 0,38-0,90), RRR = 38,3%, ARR = 4,5%, в сравнении с НФГ режим 2 OR 0,57 (ДИ 95% 0,39-0,82), RRR = 39,7%, ARR = 4,8%. Существенных различий в эффективности надропарина режим 1 с обоими режимами применения НФГ не получено.

Наиболее часто из ВТЭО встречалась ТЭЛА и её сочетания с другими венозными тромбозами. По отношению к общему количеству случаев ВТЭО ТЭЛА чаще всего возникала при профилактике НФГ (71,6%

от числа всех ВТЭО возникших в группах режимов 1-2, включая комбинации ТЭЛА с другими ВТЭО), реже она возникала при применении надропарина (59,0% от числа всех случаев режимов 1-2) и эноксапарина (34,1%). Вместе с тем, наиболее серьёзные случаи ТЭЛА, приведшие к смертельному исходу возникали при профилактике надропарином — 80,5% ТЭЛА были летальными, меньше — при применении НФГ (36,2%), ещё меньше — эноксапарином (25,5%). Дополнительный анализ диагнозов больных, умерших в результате ТЭЛА и её комбинации с другими ВТЭО, показал, что существенных различий в основных диагнозах этих больных по группам не было, однако отмечалась тенденция к большему числу комбинированных факторов риска в сравнении с НФГ. Следовательно, меньшая частота смертельных исходов вследствие ТЭЛА в группе эноксапарина в сравнении с надропарином при примерно одинаковом статусе больных может быть отражением несколько меньшей эффективности надропарина.

Количество больных, у которых возникло гастро-интестинальное кровотечение как осложнение антикоагулянтной терапии ничтожно мало по отношению к общему количеству больных, получивших профилактику — 0,17% и в целом отражает хорошую переносимость гепаринов. Однако, основная доля таких осложнений пришлась на профилактику НФГ — 14 случаев против 7 при применении низкомолекулярных гепаринов.

На основании вышеприведённых данных был проведён экономический анализ медицинских технологий с использованием различных антикоагулянтов и схем их использования (табл. 2).

Стоимость упаковки эноксапарина натрия 40 мг (Клексан, Санофи, Франция) составляет 2 740 руб. за 10 шприцев. Соответственно, стоимость одного шприца, использовавшегося для ежедневной профилактики — 274 руб. Наибольшее количество больных получало профилактику в течение 10 дней (1 887 чел., 21,6% от числа получивших профилактику эноксапарином (рис. 1). Несколько реже больным эноксапарин назначался в течение 7 дней (15,9% всех назначений), 14 дней (14,3%) и 5 дней (11,7%). Полученные результаты свидетельствуют о предпочтении врачами неких «фиксированных», «курсовых доз» эноксапарина. Исходя из процентного соотношения дней профилактики в общем пуле определена средневзвешенная стоимость профилактического назначения эноксапарина у выживших больных, у которых не было ВТЭО. Она составила 2 341,8 руб. Прямые затраты на эноксапарин высчитаны исходя из количества больных, получивших профилактику (без ВТЭО + ВТЭО, включая умерших по этой причине) — 8 868 больных x 2 341,8 руб. (табл. 2).

Исходя из стоимости одного койко-дня в 1 756,2 руб, средняя стоимость пребывания в стационаре для больного без ВТЭО составила 25 289,28 руб./больной

Таблица 2

Фармакоэкономическое сравнение различных режимов профилактики ВТЭО
у терапевтических больных с высоким риском

№	Показатели	Эноксапарин (Клексан, 40 мг №10)	НФГ 25 000 ЕД №5 (5000 x 2)	НФГ 25 000 ЕД №5 (5000 x 3)	Надропарин 3 800 №10	Надропарин 5 700 №10
1	Стоимость упаковки препарата (руб.)	2 740	610	610	1 735	2 490
2	Стоимость одного дня профилактики (руб.)	274,0	48,8	73,2	173,5	249,0
3	Средневзвешенная стоимость профилактики (руб./больной)	2 341,8	435,6	612,4	1 896,2	1 992,2
4	Усреднённая стоимость профилактики (без ВТЭО + ВТЭО) (руб.)	20 767 082,4	210 394,8	943 096,0	419 060,20	1 039 928,40
5	Средняя стоимость госпитализации без осложнений ВТЭО (руб./больной)	25 289,28	24 411,18	22 654,98	23 006,22	23 357,46
6	Средняя стоимость госпитализации у выживших больных без ВТЭО (руб.)	220 244 339,52	10 399 162,68	30 674 842,92	4 555 231,66	11 305 010,64
7	Затраты на лечение по стандарту (руб./больной) (включают стоимость госпитализации): ТЭЛА 62 798,46 ТГВ 57 579,06 ТПВ 26 140,82					
8	Стоимость лечения ВТЭО (выжившие + умершие) (руб.)	8 247 484,42	3 312 469,94	10 204 134,68	1 402 487,64	1 999 006,92
9	Средняя стоимость лечения гастро-интестинального кровотечения (руб./больной)	54 855,56				
10	Общая стоимость лечения гастро-интестинальных кровотечений (руб.)	274 277,80	164 566,68	603 411,16	0	109 711,12
11	Общая усреднённая стоимость технологии п.п. 4+6+8+10 (руб.)	249 533 184,14	14 086 594,10	42 425 484,76	6 376 779,50	14 453 657,08
12	Затраты на медицинскую технологию (руб./больной)	28 138,61	29 164,79	28 063,79	28 854,21	27 688,99
13	CER (руб.)	28 654,39	33 066,65	31 926,95	32 239,34	29 709,21
14	NNT	1,02	1,16	1,14	1,12	1,08
15	Прогнозные затраты для предупреждения одного случая ВТЭО (руб./больной)	29 135,68	33 831,16	31 992,72	32 316,72	29 904,11
16	Стоимость технологии интегральная (руб./больной)	28 138,61	28 325,22		28 044,33	
17	CER интегральный (руб.)	28 654,39	32 224,37		30 582,69	
18	NNT интегральный	1,02	1,13		1,09	
19	Прогнозные затраты для предупреждения одного случая ВТЭО по интегральному показателю NNT (руб./больной)	29 135,68	32 007,50		30 568,32	

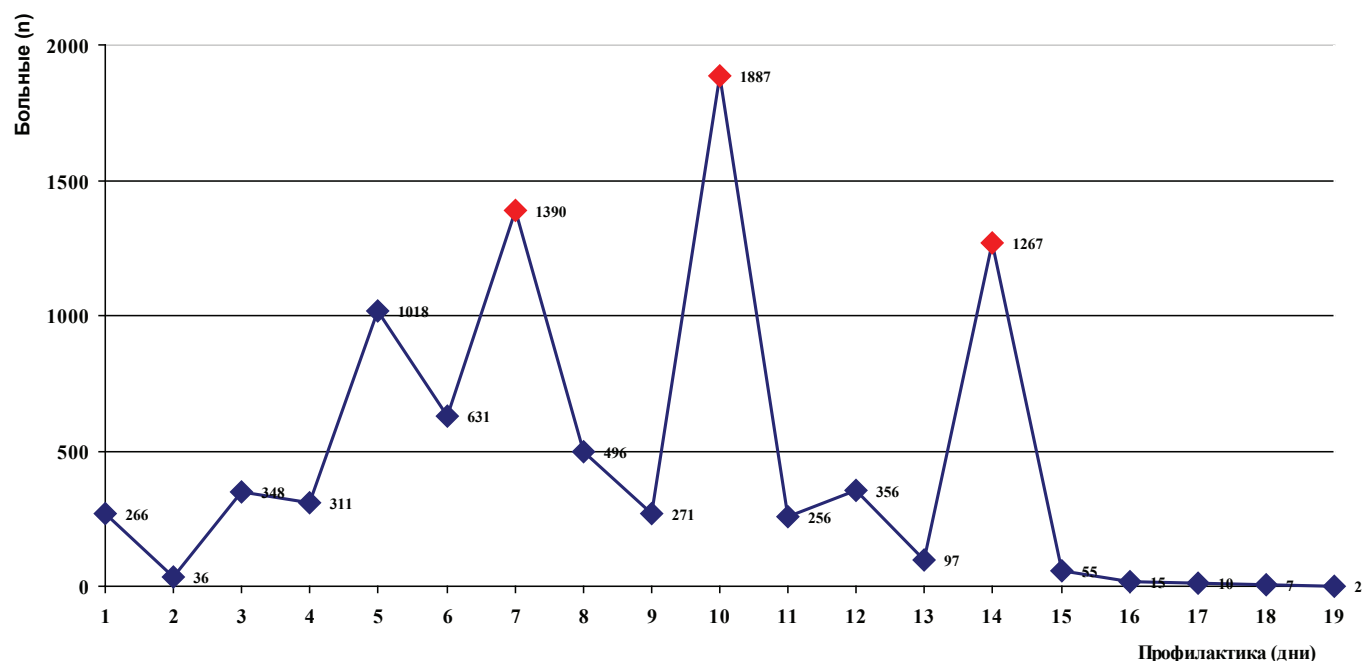


Рис. 1. Распределение больных по дням профилактики ВТЭО у больных терапевтического профиля эноксапарином

(1 756,2 руб. x 14,4 дней в стационаре). Стоимость госпитализации включена в затраты на лечение возникшего ВТЭО, поэтому, с учётом расходов на лечение выживших после ВТЭО и умерших от ВТЭО больных, расходы составили около 40% от стоимости профилактики эноксапарином (табл. 2). Из числа ВТЭО чаще всего отмечались ТЭЛА и её сочетание с другими ВТЭО (34,6%) и ТГВ (38,4%). При этом в 14 случаях ТЭЛА оказалась смертельной. Из осложнений профилактики эноксапарином гастро-интестинальные кровотечения были у 5 больных, что потребовало фармакологической коррекции, по 2 случая геморагий в местах введения и кровоточивости из них, 3 случая гематом, один — тромбоцитопения. Итого выявлено 13 осложнений, что по отношению к общему количеству выживших больных составило 0,15% ($13 \div 8\,868$ чел.) x 100%. Поскольку коррекция потребовалась только в 5 случаях гастро-интестинальных кровотечений, расходы составили 274 277,8 руб. (54 855,56 руб. x 5 случаев).

Общие прямые затраты (общая усреднённая стоимость технологии), аппроксимированные на количество больных, получивших профилактику эноксапарином (за исключением умерших не от ВТЭО), составили 28 138,61 руб./больной.

Аналогичным образом проведенный расчёт для НФГ демонстрирует экономические преимущества использования эноксапарина и надропарина, даже несмотря на то, что утилитарная стоимость упаковок этих препаратов намного выше, чем средневзвешенная стоимость таковой НФГ. Установлено, что вследствие большего, в сравнении с эноксапарином и надропарином, количества ВТЭО, расходы на лечение венозных тромбозов выше расходов на ис-

пользованный для профилактики препарат в 15,7 (!) раза в группе НФГ режим 1 и в 10,8 (!) раз в группе НФГ режим 2. Таким образом, исходя из этих данных можно заключить, что применение НФГ для профилактики ВТЭО чрезвычайно затратно, а низкие прямые затраты на НФГ не отражают высоких расходов на лечение ВТЭО. Значения параметров CER для режимов 1 и 2 также подтверждают вывод о большей экономической целесообразности применения для профилактики эноксапарина и надропарина, нежели НФГ (для НФГ режима 1 CER выше на 17,5% в сравнении с эноксапарином и на 5,5% выше, чем для надропарина режим 1; для НФГ режима 2 — на 9,4%, чем аналогичный показатель для эноксапарина и на 5,5% — для надропарина режим 2).

Для интегральной оценки проведено объединение данных по группам НФГ режимов 1 и 2 следующим образом: количество больных режима 1 составило 23,8% от общего числа получивших профилактику НФГ за вычетом умерших не от ВТЭО, а режима 2 — 76,2%. Средневзвешенные прямые затраты на 1 больного рассчитаны следующим образом: (затраты на 1 больного режима 1 x долю больных, получивших препарат в этом режиме) + (затраты на 1 больного режима 2 x долю больных, получивших препарат в этом режиме). Они составили 28 325,22 руб./больной ($29\,164,79$ руб. x 0,238) + ($28\,063,79$ руб. x 0,762), что практически соответствуют затратам на 1 больного в группе эноксапарина. Однако, параметр эффективности в интегральной группе, составивший 87,9% (243 больных с ВТЭО от общего числа 2 023 больных получивших НФГ за вычетом умерших не от ВТЭО), будучи применённым для определения экономиче-

ской эффективности, делает параметр CER равным 32 224,37 руб. ($28\,325,22 \text{ руб.} \div 0,879$), что на 12,5% хуже, чем для эноксапарина.

Такой же анализ был сделан для надропарина, он объединил параметры двух режимов. Режим 1 применён в 30,5%, а режим 2 — в 69,5% случаев. Средневзвешенные прямые затраты были сопоставимы с таковыми для эноксапарина (утилитарная стоимость которого дороже) и НФГ (стоимость которого ниже) и составили 28 044,33 руб./больной ($28\,854,21 \text{ руб.} \times 0,305 + (27\,688,99 \text{ руб.} \times 0,695)$). Общее количество больных, получивших профилактику за вычетом умерших не от ВТЭО, по двум режимам составило 743 чел. при том, что 61 больной имел ВТЭО, что соответствует эффективности в 91,7%. Параметр CER для объединённой группы, получавшей надропарин, составил 30 582,69 руб., что лучше (экономичнее) в сравнении с таковым для НФГ, но несколько хуже (менее экономичен), чем для эноксапарина (рис. 2).

Для дополнительного экономического анализа использован параметр NNT. Он был наименьшим в группе, где для профилактики применялся эноксапарин. Соответственно, прогнозные значения затрат, необходимых для выбора медицинской технологии, были меньше для эноксапарина, чем для НФГ и надропарина (на 16,1% по сравнению с НФГ режим 1, на 9,8% — с НФГ режим 2, на 10,9% — с надропарином режим 1). Прогнозные затраты на эффективную профилактику эноксапарином и надропарином режим 2 совпадали. Надропарин имел экономические преимущества перед НФГ по прогнозированным затратам на профилактику (режим 1 экономичнее на 4,7% соответствующего режима НФГ и режим 2 — на 6,9% НФГ режим 2). При определении интегрального параметра NNT ситуация не изменилась — наименьший — у эноксапарина, наибольший — у НФГ.

Прогнозные значения стоимости профилактики у эноксапарина и надропарина были меньше, чем для НФГ (на 9,9% и 4,7% соответственно).

Таким образом, эффективность низкомолекулярных гепаринов — эноксапарина и надропарина — по профилактике ВТЭО у больных терапевтического профиля, находящихся в стационаре, была выше, чем НФГ при одновременно более высокой степени безопасности.

НФГ в применявшихся дозировках не обладал экономическими преимуществами в сравнении с эноксапарином и надропарином, несмотря на более низкие прямые затраты на профилактику. Общие затраты на НФГ были более высокими в сравнении с низкомолекулярными гепаринами из-за необходимости лечения возникающих вследствие меньшей эффективности ВТЭО и большего количества гастро-интестинальных кровотечений как осложнённый гепаринопрофилактики.

Эноксапарин с экономической точки зрения в применявшихся дозировках имел некоторые преимущества перед надропарином при профилактике ВТЭО у терапевтических больных.

Анализ медицинских технологий профилактики ВТЭО у больных хирургического профиля

Из 25 373 карт наблюдения за больными экспертами валидировано 19 088 карт, пригодных для клинико-экономического анализа, в остальных случаях риск был оценён неверно, либо была назначена немедикаментозная профилактика, либо препараты, полнота сведений о применении которых недостаточна для анализа. В группе среднего риска проведён анализ по 8 347 больным, в группе высокого риска — по 10 741 пациенту.

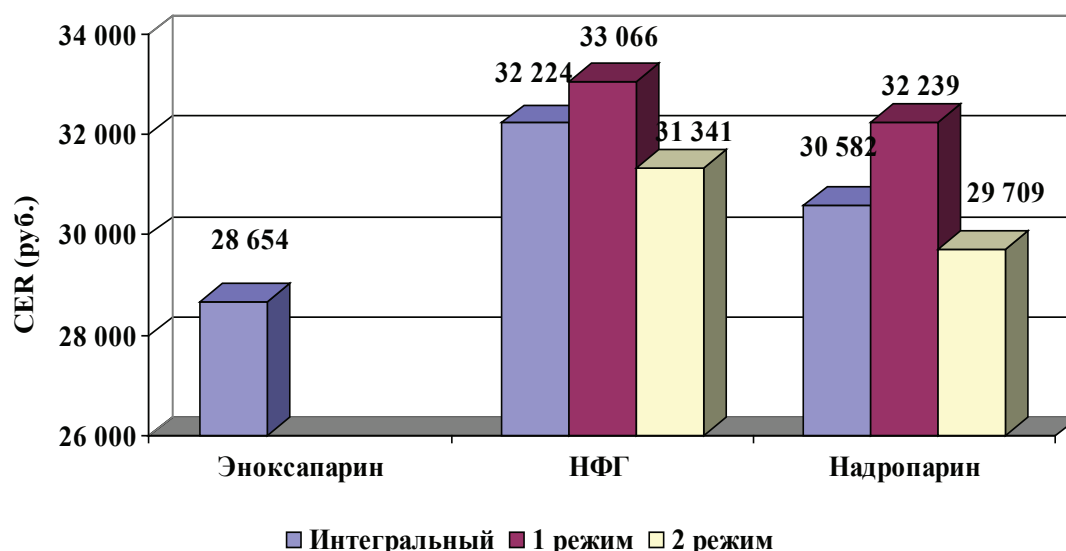


Рис. 2. Параметр «затраты–эффективность» (коэффициент CER) для различных технологий профилактики ВТЭО у терапевтических больных. Расчёт интегрального параметра для НФГ и надропарина приводится в тексте

Таблица 3

Результаты профилактики ВТЭО у хирургических больных с умеренным риском развития ВТЭО

Показатели	Эноксапарин (5 721 чел., 68,5%)				НФГ (1 909 чел., 22,8%)	Надропарин (717 чел., 8,7%)
	20 мг за 2 ч до операции, затем по 20 мг 1 раз в день	20 мг через 12-24 ч после операции, затем по 20 мг 1 раз в день	40 мг за 12 ч до операции, далее 40 мг 1 раз в день	40 мг через 12-24 ч после операции, далее 40 мг 1 раз в день	1 654 чел. — 2 500 ЕД за 2-4 ч до операции, затем по 2 500 ЕД через 6-8 ч, далее по 5 000 ЕД х 3; 255 чел. — 5000 ЕД за 2-4 ч до операции, далее по 5000 ЕД х 3	0,3 мл за 2-4 ч до операции, затем по 0,3 1 раз в день
Больные, получившие профилактику (n)	861 (15% от получивших эноксапарин)	976 (17%)	1 989 (34,8%)	1 896 (33,2%)	1 909	717
Смертельный исход в т.ч. по причине ВТЭО (n)	0	0	15	20	14	5
				1	13	2
Выжившие без ВТЭО (n, % эффективности)	852 99,0%	966 99,0%	1 961 99,3%	1 863 99,3%	1 859 97,4%	707 99,0%*
	5 642 (99,2%)*					
ВТЭО	9	10	13	14	49	7
ТЭЛА	1		2	4	23	5
в т.ч. как причина смерти				1	13	2
ТПВ	3	5	8	6	8	2
ТГВ	5	4	3	3	11	0
ТПВ+ТГВ	0	1	0	1	0	0
ТГВ+ТЭЛА	0	0	0	0	7	0
ТПВ+ТЭЛА	0	0	0	0	0	0
Тяжёлые осложнения профилактики – гастро-интестинальные кровотечения (n)	0	0	0	0	5	2
Медиана длительности профилактики (дни)	4,9	4,8	6,7	6,4	6,2	8,2
Медиана длительности госпитализации (дни)	10,9	11,9	11,7	12,3	12,5	13,4

Примечание. $p < 0,05$ в сравнении с НФГ

Группа среднего (умеренного) риска ВТЭО. В группе среднего риска применялись следующие методики профилактики ВТЭО антикоагулянтами (табл. 3):

- эноксапарин натрия — 5 721 чел. (68,5% от числа всех больных в группе среднего риска):
 - по 20 мг подкожно за 2 ч до операции, затем по 20 мг 1 раз в день — 861 больной (15% от числа получивших эноксапарин);
 - 20 мг подкожно через 12-24 ч после операции, затем по 20 мг 1 раз в день — 975 чел. (17%);
 - 40 мг подкожно за 12 ч до операции, далее по 40 мг 1 раз в день — 1 989 чел. (34,8%);

- 40 мг подкожно через 12-24 ч после операции, затем по 40 мг 1 раз в день — 1 896 чел. (33,2%);
- НФГ (1 909 больных, 22,8%):
 - 2 500 ЕД подкожно за 2-4 ч до операции, затем 2 500 ЕД через 6-8 ч после операции, затем по 5 000 ЕД 3 раза в день — 1 654 чел. (86,6% от числа получивших НФГ);
 - 5 000 ЕД подкожно за 2-4 ч до операции, далее по 5 000 ЕД 3 раза в день (13,4%);
- надропарин по 0,3 мл подкожно за 2-4 ч до операции — 717 чел. (8,7%) (рис. 3).

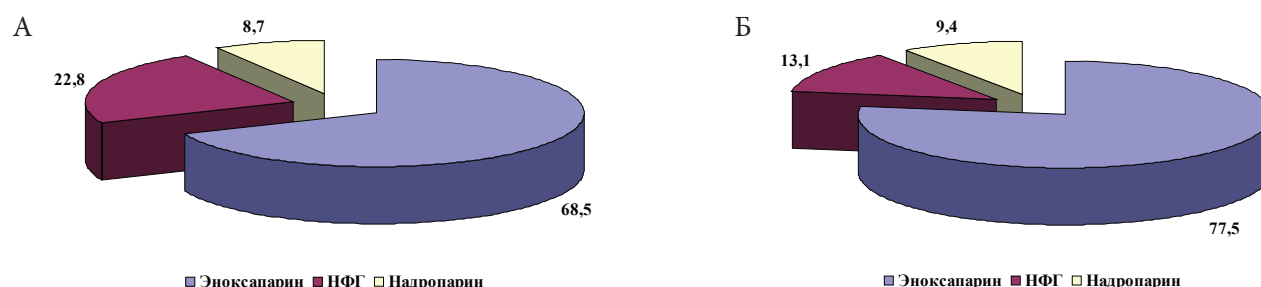


Рис. 3. Частота назначения (%) антикоагулянтов при среднем (А) и высоком (Б) риске возникновения ВТЭО у больных хирургического профиля

Таким образом, наиболее часто для профилактики применялся эноксапарин. Результаты профилактики представлены в табл. 3. Они свидетельствуют о том, что эффективность низкомолекулярных гепаринов по предупреждению ВТЭО достоверно выше, чем НФГ. Суммарная эффективность эноксапарина составила 99,2% (5 642 больных без ВТЭО ÷ 5 688 чел. получивших профилактику за вычетом умерших не от ВТЭО). Профилактический эффект надрупарина не отличался от такового у эноксапарина, а в целом их эффективность была достоверно выше в сравнении с НФГ (OR 3,23 ДИ 95% 1,89-5,51 для эноксапарина и 2,66 ДИ 95% 1,22-5,91 для надрупарина). По сравнению с НФГ эноксапарин и надрупарин уменьшают риски ВТЭО (ARR = 1,8% и 1,6%, RRR = 68,5% и 61,5% соответственно).

Кроме того, при применении НФГ отмечены 5 случаев гастро-интестинальных кровотечений, потребовавших медикаментозной коррекции, в сравнении с 2 случаями в группе надрупарина и отсутствием таковых — эноксапарина. В группе НФГ отмечалась высокая доля смертельных исходов (43,3%) от ТЭЛА по отношению ко всем больным в группе, у которых это осложнение возникло. Наибольшая длительность профилактики была в группе надрупарина.

Расчёт средневзвешенной стоимости профилактики ВТЭО эноксапарином и НФГ произведён исходя из долей больных по соответствующей группе, получивших тот или иной режим, и его длительности (табл. 4). Для расчётов стоимости профилактики надрупарином использовались показатели стоимости одного введения и медиана продолжительности профилактики. Прямые затраты на НФГ, как и следовало ожидать, были значительно меньше, чем на низкомолекулярные гепарины (примерно в 3 раза). Однако общие прямые затраты, учитывающие стоимость развившихся ВТЭО, госпитализации, расходы на остановку гастро-интестинальных кровотечений оказались сопоставимыми с таковыми для группы надрупарина и несколько больше — в сравнении с эноксапарином (на 6,4%).

Поскольку эффективность эноксапарина и надрупарина значимо отличалась от таковой в группе НФГ, для сравнения экономических результатов использован анализ СЕА. Он показал, что параметр

CER для НФГ больше (лечение более затратно), чем эноксапарина, на 8,4% (24 106,53 ÷ 97,4% и 22 644,58 ÷ 99,2%), и сопоставим в сравнении с надрупарином 24 860,41 руб. при несопоставимо меньших затратах на собственно НФГ у одного больного.

Вследствие равной эффективности режимов профилактики эноксапарином и надрупарином проведён анализ минимизации затрат (СМА). Прямые расходы на 1 больного в группе надрупарина были несколько выше (на 8,9%), а с учётом интегрального параметра NNT — на 9,6%. Вместе с тем, обращает на себя внимание бóльшая, в сравнении с эноксапарином, доля расходов в группе надрупарина, которая пришлась на затраты, связанные с лечением ВТЭО, по отношению к общей стоимости применённых препаратов (39,1% и 21,6% соответственно). Эти данные косвенно указывают на возможно более рациональное расходование ресурсов в случае эноксапарина. Однако, такое заключение было бы более обоснованно, если бы сравнивались два режима профилактики без девиации дозировок эноксапарина.

Тем не менее, полученные данные на репрезентативной выборке подтверждают бóльшую экономическую целесообразность применения для профилактики ВТЭО у хирургических больных низкомолекулярных гепаринов, нежели НФГ.

Группа высокого риска ВТЭО. Эксперты отнесли к высокому риску 10 741 больного с различными хирургическими вмешательствами (табл. 5). В группе высокого риска ВТЭО, также как и в группе среднего, преимущественно назначались низкомолекулярные гепарины, в первую очередь, эноксапарин (рис. 3). Наиболее часто он применялся в разовой дозе 40 мг (более 90% всех назначений препарата).

Эноксапарин натрия — 8 329 чел. (77,5% от числа всех больных в группе высокого риска):

- по 20 мг подкожно за 2 ч до операции, затем по 20 мг 1 раз в день — 384 больных (4,6% от числа получивших эноксапарин);
- 20 мг подкожно через 12-24 ч после операции, затем по 20 мг 1 раз в день — 345 чел. (4,1%);
- 40 мг подкожно за 12 ч до операции, далее по 40 мг 1 раз в день — 3 479 чел. (41,8%);
- 40 мг подкожно через 12-24 ч после операции, затем по 40 мг 1 раз в день — 4 121 чел. (49,5%);

Таблица 4

Фармакоэкономическое сравнение различных режимов профилактики ВТЭО у хирургических больных с умеренным риском

№	Показатели	Эноксапарин (Клексан, 40 мг №10)	НФГ 25 000 ЕД №5 (5000 x 2)	Надропарин 0,3 мл №10
1	Стоимость упаковки препарата (руб.)	Клексан 40 мг №10 – 2 740 Клексан 20 мг №2 – 319,8	610	1 419
2	Средневзвешенная стоимость профилактики (руб.)	1 561,54	490,34	1 305,48
3	Усреднённая стоимость применения препарата (руб.)	8 933 570,34	936 959,06	936 029,16
4	Средняя стоимость госпитализации без осложнений ВТЭО (руб./больной)	20 723,16	22 057,87	30 294,45
5	Средняя стоимость госпитализации у выживших больных без ВТЭО (руб.)	117 852 610,92	42 064 358,09	16 661 420,64
6	Затраты на лечение по стандарту (руб./больной):			
		ТЭЛА 62 798,46 ТГВ 57 579,06 ТПВ 26 140,82		
7	Стоимость лечения ВТЭО у выживших и умерших от ВТЭО больных (руб.)	1 993 531,28	2 726 450,02	366 273,94
8	Средняя стоимость лечения гастро-интестинального кровотечения (руб./больной)	54 855,56		
9	Общая стоимость лечения гастро-интестинальных кровотечений (руб.)	0	244 277,80	109 711,12
10	Общая усреднённая стоимость технологии п.п. 3+5+7+9 (руб.)	128 779 712,54	45 971 144,97	17 597 449,8
11	Затраты на медицинскую технологию (руб./больной)	22 644,58	24 106,53	24 611,81
12	CER (руб.)	22 827,20	24 750,41	24 860,41
13	NNT	1,01	1,03	1,01
14	Прогнозные затраты для предупреждения одного случая ВТЭО по показателю NNT (руб./больной)	23 055,47	25 492,92	25 109,01

Более $\frac{2}{3}$ назначений НФГ сделано для режима 5 000 ЕД подкожно за 2-4 ч до операции, затем по 5 000 ЕД 3 раза в день (868 больных, 62,8% от всех получивших НФГ в этой группе) (табл. 5). Остальные назначения пришлось на методику, когда за 2-4 ч до оперативного вмешательства НФГ вводили подкожно в дозе 2 500 ЕД, повторное введение в этой же дозе осуществлялось через 6-8 ч после операции, а потом — по 5 000 ЕД 3 раза в день (524 чел, 37,2%). Надропарин вводился за 2-4 ч до операции в дозе 0,3 мл, повторные введения в этой же дозе осуществлялись ежедневно (9,4% от числа всех назначений в группе высокого риска).

Эффективность эноксапарина для профилактики ВТЭО была достоверно выше, чем НФГ и надропарина. В целом по группе эноксапарина частота ВТЭО составила 0,9%, в группе НФГ 3,9%, надропарина — 2% (OR 0,34 ДИ 95% 0,24-0,51 и OR 0,48 ДИ 95% 0,29-0,79 соответственно). Достоверность различий в эффективности надропарина и НФГ не подтверждена статистически (OR 0,72 ДИ 95% 0,42-1,26). По сравнению с НФГ и надропарином эноксапарин

уменьшал риски возникновения ВТЭО: ARR = 1,8%, RRR = 64,2% и ARR = 1,1%, RRR = 50,9% соответственно). Частота наиболее тяжёлого осложнения — ТЭЛА — в группе надропарина была наименьшей по отношению ко всем ВТЭО в группе (15%), в группе эноксапарина была в 2 раза выше, в группе НФГ она была наибольшей и составила 71,1%. При этом наиболее тяжёлые ТЭЛА были именно в группе НФГ (10 смертельных исходов при общем количестве 20), в то время как в группе надропарина 1 смертельный случай, а в группе эноксапарина — 9 из 28.

Гастро-интестинальные кровотечения как осложнение профилактики антикоагулянтами были во всех группах. Вопреки ожиданиям, в группе надропарина они развились с такой же частотой, как и в группе НФГ (0,49% и 0,43% соответственно, OR 1,17 ДИ 95% 0,35-3,83), но достоверно чаще, чем в группе эноксапарина (OR 8,32 ДИ 95% 2,40-28,77). Все кровотечения возникли при режимах профилактики, в которых использовались максимальные дозы эноксапарина и НФГ, поэтому можно считать, что переносимость эноксапарина в дозе 40 мг

Таблица 5

Результаты профилактики ВТЭО у хирургических больных с высоким риском развития ВТЭО

Показатели	Эноксапарин (8 329, 77,5%)				НФГ (1 406, 13,1%)	Надропарин (1 006, 9,4%)
	20 мг за 2 ч до опера- ции, затем по 20 мг 1 раз в день	20 мг через 12-24 ч после операции, затем по 20 мг 1 раз в день	40 мг за 12 ч до операции, далее 40 мг 1 раз в день	40 мг через 12-24 после операции, далее 40 мг 1 раз в день	524 чел. — 2 500 ЕД за 2-4 ч до опера- ции, затем по 2 500 ЕД через 6-8 ч, далее по 5 000 ЕД x 3; 868 чел. — 5000 ЕД за 2-4 ч до операции, далее по 5000 ЕД x 3	0,3 мл за 2-4 ч до опера- ции, затем по 0,3 1 раз в день
Больные, получившие профилактику (n)	384 (4,6% от получив- ших энокса- парин)	345 (4,1%)	3 479 (41,8%)	4 121 (49,5%)	1 406	1 006
Смертельный исход (n) в т.ч. по причине ВТЭО	0	0	15	59 9	27 10	5 1
Выжившие без ВТЭО (n, % эффективности)	381 99,2%	345 98,8%	3 431 99,0%	4 030 98,9%	1 351 97,3%	982 98,0%
	8 187 (99,1%)*					
ВТЭО	3	4	33	41	38	20
ТЭЛА	2	0	8	18	27	3
в т.ч. как причина смерти			1	9	10	1
ТПВ	0	1	10	8	2	5
ТГВ	1	2	13	11	4	6
ТПВ+ТГВ	0	1	2	1	4	5
ТГВ+ТЭЛА	0	0	0	1	1	0
ТПВ+ТЭЛА	0	0	0	2	0	0
Тяжёлые осложнения профи- лактики – гастро-интести- нальные кровотечения (n)	0	0	0	5	6	5
Медиана длительности профи- лактики (дней)	6,2	5,9	8,1	8,4	10,2	8,3
Медиана длительности госпи- тализации (дни)	13,6	16,6	16,4	16,8	16,8	16,2

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с НФГ и надропарином

в день лучше, чем НФГ в дозе 15 000 ЕД в день. К сожалению, установить временные сроки развития кровотечений от начала профилактики не представилось возможным из-за отсутствия соответствующих данных.

Медиана длительности профилактики отражает дни, в течение которых вводился соответствующий гепарин, к каждой цифре для экономических подсчётов добавляется ещё одна инъекция, которая проводилась до или после операции в соответствующей дозе.

Поэтому расчёт стоимости профилактики для эноксапарина строился следующим образом: медиана дли-

тельности профилактики + одна инъекция, сделанная периоперационно или в постоперационный период (табл. 6):

- для 20 мг до операции и по 20 мг 1 раз в день — 7,2 инъекций;
- 20 мг после операции и по 20 мг 1 раза в день — 6,9 инъекций;
- 40 мг до операции и по 40 мг 1 раза в день — 9,1 инъекция;
- 40 мг после операции и по 40 мг 1 раз в день — 9,4 инъекции.

Таблица 6

Фармакоэкономическое сравнение различных режимов профилактики ВТЭО
у хирургических больных с высоким риском

№	Показатели	Эноксапарин (Клексан, 40 мг №10)	НФГ 25 000 ЕД №5	Надропарин 0,3 мл №10
1	Стоимость упаковки препарата (руб.)	Клексан 40 мг №10 – 2 740 Клексан 20 мг №2 – 319,8	610	1 419
2	Средневзвешенная стоимость профилактики (руб.)	2 187,03	771,04	1 319,67
3	Усреднённая стоимость применения препарата (руб.)	18 073 615,92	1 070 974,56	1 424 964,24
4	Средняя стоимость госпитализации без осложнений ВТЭО (руб./больной)	29 125,80	29 504,16	28 450,44
5	Средняя стоимость госпитализации у выживших больных без ВТЭО (руб.)	238 336 421,40	39 860 120,16	27 938 332,08
6	Затраты на лечение по стандарту (руб./больной):			
	ТЭЛА 62 798,46 ТГВ 57 579,06 ТПВ 26 140,82			
7	Стоимость лечения ВТЭО у выживших и умерших от ВТЭО больных (руб.)	3 930 044,60	2 271 271,0	1 015 267,6
8	Средняя стоимость лечения гастро-интестинального кровотечения (руб./больной)	54 855,56		
9	Общая стоимость лечения гастро-интестинальных кровотечений (руб.)	274 277,80	329 133,36	274 277,8
10	Общая усреднённая стоимость технологии 3+5+7+9 (руб.)	260 614 359,72	43 531 499,08	30 652 841,72
11	Затраты на медицинскую технологию (руб./больной)	31 536,10	31 340,17	30 591,66
12	CER (руб.)	31 822,5	32 612,04	31 215,98
13	NNT	1,01	1,03	1,02
14	Прогнозные затраты для предупреждения одного случая ВТЭО по показателю NNT (руб./больной)	32 140,73	33 590,40	31 840,30

Исходя из стоимости эноксапарина 20 мг №2 в 319,8 руб., а 40 мг №10 в 2 740 руб., средневзвешенные затраты на препарат для профилактики составили 2 187,03 руб./больной (159,9 руб. × 7,2 дня × 0,046 [частота назначения в группе эноксапарина] + 159,9 руб. × 6,9 дня × 0,041 + 247 руб. × 9,1 дня × 0,418 + 247 руб. × 9,4 дня × 0,495). Аналогично проведённый подсчёт для НФГ установил средневзвешенные затраты на профилактику ВТЭО этим препаратом на уровне 771,04 руб./больной, т.е. на 64,7% меньше, чем эноксапарином и на 45,8% меньше в сравнении с надропарином (1 422,12 руб./больной для надропарина).

После умножения затрат на профилактику на количество больных, получивших препарат в соответствующей группе, были определены общие расходы на медикаментозную профилактику. К ним были добавлены затраты на лечение возникших ВТЭО, госпитализацию и лечение гастро-интестинальных

кровотечений, а полученный результат был разделён на количество больных, получивших соответствующий препарат, за вычетом умерших не от ВТЭО. В итоге затраты на 1 больного для эноксапарина и НФГ были сопоставимы, несмотря на значительно меньшую стоимость применения НФГ. Затраты на одного больного в группе надропарина были меньше, чем для двух других режимов профилактики.

При рассмотрении затратно-эффективного показателя CER установлено отсутствие значимых различий между эноксапарином и надропарином в профилактике ВТЭО и более высокий (хуже) параметр для НФГ.

Полученные данные свидетельствуют об экономической целесообразности применения низкомолекулярных гепаринов вместо НФГ у больных хирургического профиля с факторами высокого риска для профилактики ВТЭО.

Таблица 7

Фармакоэкономическое сравнение различных режимов профилактики ВТЭО у хирургических больных (объединённый риск)

Показатели	Эноксапарин	НФГ	Надропарин
Затраты на медицинскую технологию профилактики ВТЭО (руб./больной)	27 917,24	28 173,59	28 104,04
Выжившие без ВТЭО (n)	13 826	3210	1687
ВТЭО (n)	127 (0,9%)	87 (2,7%)	27 (1,6%)
Эффективность (%)	99,1*	97,3	98,3**
CER (руб.)	28 170,78	28 955,39	28 590,07

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с НФГ и надропарином; ** $p < 0,05$ по сравнению с НФГ

Группа объединённого риска (умеренный + высокий риск) ВТЭО. В объединённую группу вошли больные с умеренным и высоким риском ВТЭО (за исключением больных, умерших не от ВТЭО). Следует отметить, что низкомолекулярные гепарины применялись чаще в группе высокого риска, а НФГ — умеренного: эноксапарин — 40,7% в группе умеренного риска и 59,3% — высокого, НФГ — 57,6% и 42,4% соответственно, надропарин — 41,6% и 58,4% соответственно. Эффективность профилактики была достоверно выше в группе эноксапарина (табл. 7). Частота возникновения ВТЭО при его применении составила 0,9%, НФГ — 2,7%, надропарина — 1,6%. (OR по сравнению с НФГ 0,34 ДИ 95% 0,26-0,45, OR по сравнению с надропарином 0,59 ДИ 95% 0,38-0,97). Эноксапарин снижал риск возникновения ВТЭО у

больных хирургического профиля: по сравнению с НФГ (ARR = 1,8%, RRR = 65,5%) и с надропарином (ARR = 0,8%, RRR = 42,2%).

С учётом долей больных умеренного и высокого риска в каждой технологии профилактики были высчитаны усреднённые затраты (табл. 7). Существенных различий в стоимости медицинской технологии между группами не обнаружено. Вместе с тем, уместно отметить, что стоимость эноксапарина выше, чем надропарина и НФГ. С учётом высчитанного параметра CER, находящегося в одном стоимостном диапазоне для различных режимов профилактики ВТЭО, можно заключить, что технология с использованием менее дорогих по стоимости препаратов НФГ и надропарина не имеет преимуществ перед применением эноксапарина (рис. 4-5).

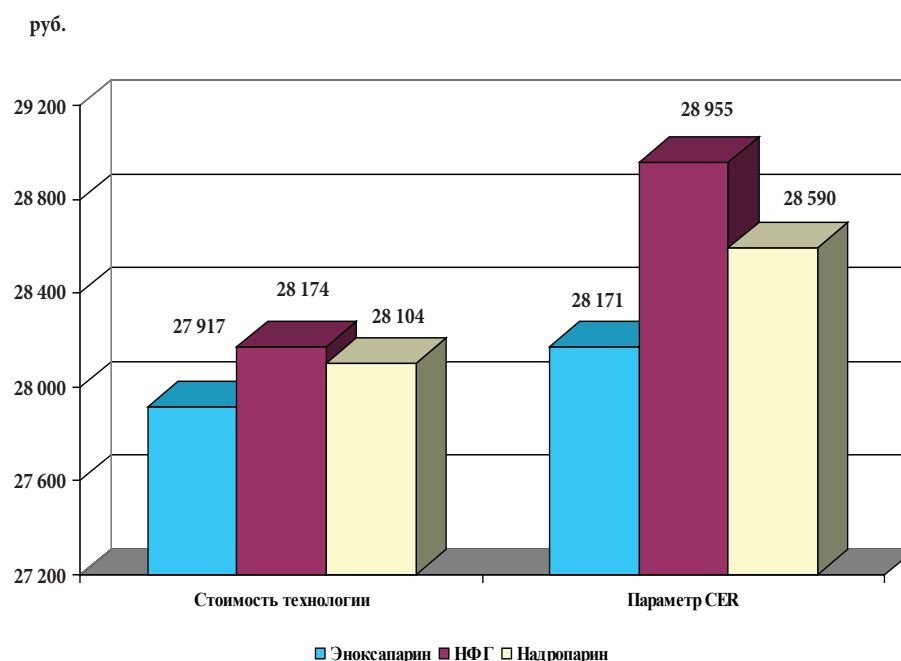


Рис. 4. Затраты на медицинскую технологию профилактики ВТЭО (на 1 больного) и параметр «затраты-эффективность» в объединённой группе рисков по ВТЭО у больных хирургического профиля

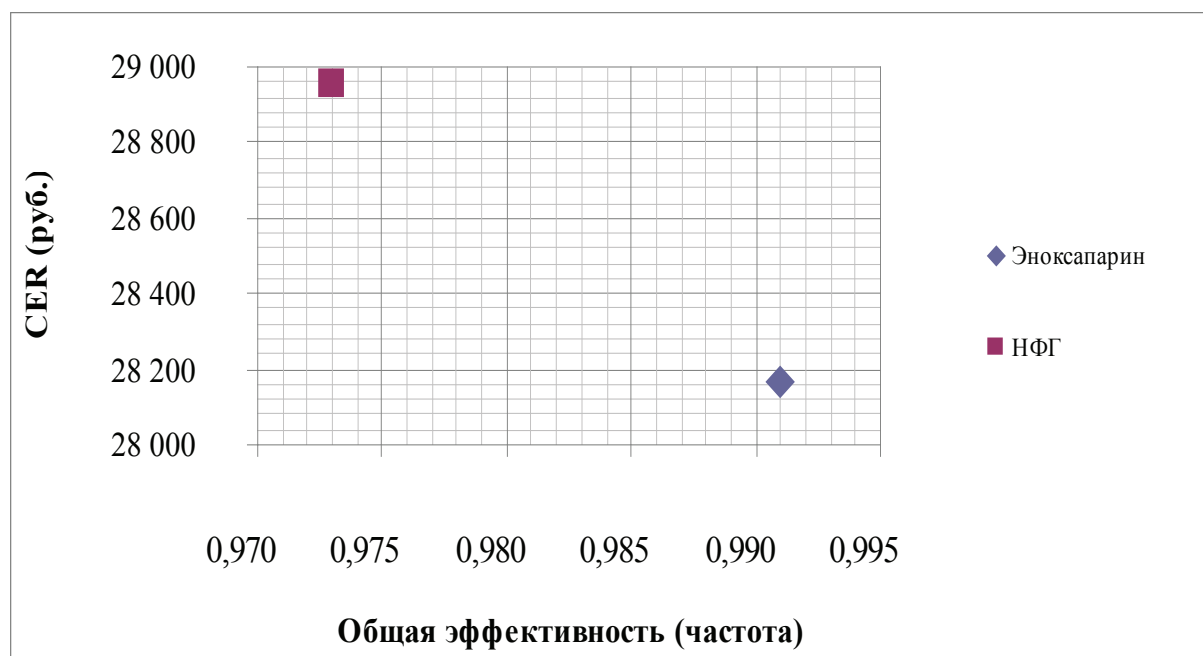


Рис. 5. Соотношение параметра «затраты-эффективность» и эффективности профилактики ВТЭО в группе объединенного риска у хирургических больных

Закключение

Впервые в отечественной практике проведен фармакоэпидемиологический анализ медикаментозной профилактики ВТЭО у больных терапевтического профиля с факторами риска, а также проведено расширение базы анализа для хирургических пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном назначении низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики ВТЭО, что согласуется с российским и международным подходом к проблеме. Как результат — высокие уровни профилактической эффективности эноксапарина и надропарина, преимущества которых перед НФГ подтверждены в представленном анализе реальной клинической практики. Закономерно, что с увеличением риска врачи назначали антикоагулянты в больших, нежели для менее определенного риска ВТЭО, дозировках.

Объективно оценивая состояние больного, врач должен принять взвешенное решение о том или ином виде профилактики ВТЭО, основываясь не на цене препарата, а на том вкладе, какой этот препарат может внести в лечебный процесс. Совершенно очевидно (и это доказывает наше наблюдение), что НФГ менее эффективен в сравнении с низкомолекулярными гепаринами для профилактики ВТЭО как у больных терапевтического профиля с высоким риском осложнений, так и для пациентов хирургического профиля с умеренным и высоким риском ВТЭО. Его цена не гарантирует экономии средств, поскольку,

вследствие меньшей эффективности, необходимости лечения возникающих ВТЭО и коррекции нежелательных лекарственных реакций, затраты не только не уменьшаются, но и возрастают и становятся сопоставимыми с таковыми на более дорогостоящие, но более эффективные, эноксапарин и надропарин. Затраты на неэффективную профилактику НФГ выше, чем на эноксапарин и надропарин, как при терапевтической, так и при хирургической патологии.

У терапевтических больных с высоким риском ВТЭО эноксапарин с экономической точки зрения в применявшихся дозировках имел некоторые преимущества перед надропарином для профилактики ВТЭО. Эти преимущества отражены в лучшем соотношении «затраты-эффективность» для эноксапарина.

Анализ медицинских технологий профилактики ВТЭО у больных хирургического профиля с риском развития ВТЭО не выявил существенных экономических различий между применением для этих целей эноксапарина и надропарина.

Низкомолекулярные гепарины, в частности, эноксапарин, подтверждают свою оправданность для государственного возмещения с клинических и экономических позиций для профилактики ВТЭО у больных с факторами риска. Ожидаемые преимущества применения эноксапарина с профилактической целью — экономия ресурсов вследствие высокой эффективности и незначительного числа побочных эффектов, требующих фармакологической коррекции в сравнении с НФГ.

Ограничения исследования

Клинико-экономический анализ проведён в разных по численности группах больных. Предварительно сделанное сопоставление групп профилактики по нескольким лечебным учреждениям показал возможность анализа общего количества больных.

Сделано допущение, что погибшие в результате ВТЭО больные получили лечение в полном объёме.

Клинико-экономическая экспертиза проведена ретроспективно на основании анализа специально разработанных карт пациента без учёта стоимостей

хирургического вмешательства и терапевтического лечения, дифференцированной стоимости кой-дня в зависимости от профиля отделения и региональных особенностей.

Заявление о конфликте интересов

Исследование «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)» инициирована и осуществлена Ассоциацией Флебологов России, которая благодарит всех докторов, принявших участие в этом проекте.

Литература

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин А.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «Территория безопасности») // Флебология, 2010;3:7-12.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология, 2010;1:2-37.
3. Колбин А.С., Лившиц М.С., Балыкина Ю.Е., Кириенко А.И. Клинико-экономическая экспертиза профилактики тромбоэмболических осложнений в хирургии в реальной клинической практике // Клин фармакол терапия. — 2011; 20 (2): 86-91.
4. Amin A., Stemkowski S., Lin J., Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? // J Thromb Haemost 2007;5:1610—1616.
5. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // Lancet 2008;371:387—394.
6. Amin A.N., Lin J., Johnson B.H., Schulman K.L. Clinical and economic outcomes with appropriate or partial prophylaxis // Thromb Res. 2010;125(6):513-517.
7. Kleber F.X., Witt C., Vogel G. et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease // Am Heart J. 2003;145(4):614-621.
8. Sherman D.G., Albers G.W., Bladin C. et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison // Lancet. 2007;369(9570):1347-1355.
9. Pine G.F., Lin J., Anemans L. The economic impact of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in acute ischemic stroke patients // Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:99-107. <http://www.clinvest.ru/part.php?pid=233>
10. Электронный ресурс Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/> Дата обращения 1 июля 2013 г.
11. Электронный ресурс Официальный сайт Российской Федерации в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг <http://http://zakupki.gov.ru/> Дата обращения 5 марта 2013 г.
12. Постановление Правительства Российской Федерации «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» № 1074 от 22 октября 2012 г.
13. Колбин А.С., Лившиц М.С., Балыкина Ю.Е., Кириенко А.И. Клинико-экономическая оценка профилактики низкомолекулярными гепаринами венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии // Качественная клиническая практика, 2011;1:116-123. <http://www.clinvest.ru/part.php?pid=233>
14. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Сравнительный экономический анализ клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме // Качественная клиническая практика, 2012; 2:2-12. <http://www.clinvest.ru/images/parts/pdf/pdf-261.pdf>
15. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
16. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
17. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Варнер. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347с.
18. Электронный ресурс Medical calculator <http://www.hutchon.net> Дата обращения 17 июля 2013 г.

Фармакоэкономический анализ эффективности затрат современных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией

Зырянов С.К.¹, Белоусов Д.Ю.², Афанасьева Е.В.², Ефремова Е.А.²

1 — кафедра клинической фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва

2 — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Введение

Шизофрения — это одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений, приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [53].

Болезнь характеризуется хроническим характером заболевания или течением с частыми обострениями с длительными госпитализациями, нарастающими изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации, более высокой частотой соматических сопутствующих заболеваний и меньшей продолжительностью жизни пациентов, чем в популяции [37, 48].

Распространенность шизофрении составляет около 1% (0,77-0,85%) населения земного шара [50].

Наибольшие показатели болезненности имеют Швеция — 1,7%, Ирландия — 1,2%; Россия — 0,82%, США — 0,72%; наименьшие: Гана, Ботсвана, Тайвань — менее 0,5%. Шизофрения в возрастных группах распределяется следующим образом: в возрасте 25-44 лет — 11%; 18-24 лет — 0,8%; дети до 12 лет — 0,02-0,04%. Соотношение шизофрении у мужчин и женщин проявляется следующим образом: 0,77% — мужчины, 0,82% — женщины [50].

Больные шизофренией занимают почти половину всех стационарных психиатрических коек и составляют 16% от всех психиатрических пациентов [40].

Заболеваемость населения в России с диагнозом шизофрения, шизоаффективные психозы, шизотипическое расстройство, аффективные психозы с неконгруэнтным аффектом бредом, установленным впер-

вые в жизни составляла в 2010 году 8,4 на 100 тыс. населения (12 тыс. человек), численность больных, состоящих на учёте в лечебно-профилактических учреждениях, составляла 475,3 тыс. больных (332,6 на 100 тыс. населения) [38].

Около 14% больных не попадают в поле зрения психиатра [50].

Более 60% больных психическими расстройствами трудоспособного возраста являются инвалидами. Около 15% от всех больных с шизофренией трудоспособного возраста, состоящих под диспансерным наблюдением, попадают в группу пациентов с неустойчивой трудовой адаптацией (частая смена мест работы, частые и длительные перерывы в трудовой деятельности с тенденцией к снижению профессионального уровня). Длительность такого этапа у этих больных до момента оформления ими инвалидности колеблется от 3 до 10 и более лет [48]. Безработица больных превышает таковую в общей популяции населения на порядок. Социальная, трудовая и бытовая несостоятельность больных является следствием проявления не только самого заболевания, но и нежелательных эффектов терапии, снижения комплаентности к лечению и стигматизации болезни [33].

Всё это серьёзным бременем ложится на экономику любой страны. Так, социально-экономическое бремя шизофрении в 2009 году в России составило 196,7 млрд. руб. или 0,5% внутреннего валового продукта (ВВП) [40].

90% медицинских прямых затрат составляют расходы, связанные с госпитализацией. Наиболее «ресурсоёмким» является лечение часто госпитализируемых больных (не реже 1 раза в год на протяжении последних 3-5 лет), поэтому необходимо принимать

меры для снижения частоты и длительности госпитализаций, что в свою очередь поможет значительно сократить медицинские издержки [40].

Социальные издержки в суммарном бремени шизофрении в 2,6 раз превышают размер прямых медицинских затрат. Основные социальные затраты приходятся на пациентов, признанных инвалидами. В этом случае пациент перестаёт работать, и его родственники в большинстве случаев вынуждены оставить работу, посвятив себя заботе о больном [40].

Доминирование доли социальных издержек в общем бремени шизофрении подчёркивает общественную значимость проблемы и свидетельствует о необходимости повышения эффективности терапии и социальной реабилитации больных [40].

Для снижения бремени шизофрении в краткосрочной перспективе необходим дифференцированный целевой подход к наиболее затратным категориям пациентов. При этом необходимо использовать комплексный биопсихосоциальный подход к лечению, включающий рациональную фармакотерапию с использованием инновационных лекарственных средств, которые обеспечат приверженность к терапии и восстановление социального функционирования, в сочетании с психотерапией и социальной работой с пациентами [40].

Снижение бремени болезни возможно при реструктуризации психиатрического бюджета за счёт перераспределения средств с госпитального звена на амбулаторный в пользу препаратов с доказанным ресурсосберегающим эффектом в сочетании с психосоциальной работой [40].

Для лечения шизофрении требуется долговременная индивидуальная медикаментозная терапия, которая должна стремиться обеспечить баланс между эффективностью и переносимостью. Низкий комплаенс при лечении шизофрении по-прежнему остаётся в центре внимания многих специалистов. К факторам, которые могут влиять на комплаентность, относятся эффективность проводимой терапии, побочные действия, критичность к заболеванию и режим приёма препаратов [15]. Так, при приёме пероральных антипсихотиков, несоблюдение режима приёма препарата встречается примерно в половине случаев [15], а частичное несоблюдение терапевтического режима наблюдается даже чаще [5]. Показано, что более чем у 35% больных в течение первых недель лечения возникают проблемы с соблюдением назначенной терапии, а после двух лет лечения полностью комплаентными остаются только 25% пациентов [25]. Несоблюдение режима лечения увеличивает риск обострений и повторных госпитализаций [17, 24, 31]. Риск повторной госпитализации в течение двух лет достаточно высок и составляет 40-60% [50]. Также некомплаентность приводит к недостаточному ответу на лечение [19], агрессивному поведению [1], суициду [7], часто коррелирует с употреблением наркотических препаратов [2].

Именно поэтому одним из направлений совершенствования медикаментозного лечения шизофрении является поиск более удобных вариантов приёма лекарств. Создание пролонгированных форм медикаментов, которые нужно принимать один раз в сутки, можно вводить внутримышечно 1-2 раза в месяц или сублингвально в виде быстродиспергируемой лекарственной формы, считается положительным фактором для увеличения приверженности пациентов к терапии, а, следовательно, и для результата лечения [41, 49].

В свою очередь, нераспознанный пропуск приёма препарата может приводить к ложному впечатлению о неэффективности терапевтического режима. Препараты пролонгированного действия способствуют увеличению степени приверженности терапии, обеспечивают постоянство концентрации препарата в плазме крови и позволяют уменьшить число рецидивов у пациентов [30].

Появление в начале 60-х годов XX века традиционных нейролептиков в депо-формах позволило улучшить комплаентность, однако эти препараты не оказывали существенного влияния на негативную симптоматику, а экстрапирамидная симптоматика и увеличение уровня пролактина ограничивали их использование. В дальнейшем, после многих лет исследований, появились инъекционные и пероральные атипичные антипсихотики длительного действия. Однако, несмотря на очевидные преимущества над традиционными нейролептиками (лучшей переносимости, в частности, они реже вызывают экстрапирамидные расстройства) приём атипичных антипсихотиков чаще ассоциируется с повышением массы тела и метаболическими побочными эффектами, частота которых варьирует между препаратами.

В настоящее время атипичные антипсихотики рассматриваются как препараты первого выбора в лечении шизофрении, однако их применение в реальной клинической практике ограничивается их относительно высокой стоимостью по сравнению с типичными.

В ходе ряда российских исследований фармакоэкономической эффективности атипичных антипсихотиков, основанных на результатах проспективных, рандомизированных и контролируемых клинических исследований, показано, что применение данного класса препаратов является экономически эффективным, т.к. позволяет не только снизить частоту рецидивов и повторных госпитализаций пациентов с шизофренией, но и в ряде случаев, улучшить социальное функционирование таких больных [33-35, 43].

Арсенал используемых в современной клинической практике пролонгированных атипичных антипсихотиков определяет актуальность проблемы выбора оптимального средства для фармакотерапии больных шизофренией. Однако решение этого вопроса представляется сложной задачей.

Внутри группы атипичные антипсихотики различаются между собой по профилю эффективности и безопасности, а также способности влиять на социальное функционирование пациентов [33]. Показатели эффективности, переносимости и простоты применения антипсихотиков существенно влияют на степень приверженности пациента к проводимой терапии, что, в свою очередь, коррелирует с частотой обострений шизофрении и связанных с ними госпитализаций [27].

До сих пор существует лишь несколько убедительных доказательств более высокой эффективности затрат при лечении новыми антипсихотиками [33-35, 43].

В последнее время в России регуляторные органы требуют не только подтверждение клинической эффективности и безопасности, но и фармакоэкономической целесообразности применения препаратов. Рациональная и фармакоэкономически эффективная лекарственная терапия шизофрении позволит не только снизить прямые затраты на лечение данного заболевания, но и улучшить значения индикаторных социальных показателей и показателей здравоохранения [33].

В связи с этим возникает необходимость восполнения дефицита научной информации в аспекте сравнительных характеристик современных атипичных антипсихотиков, в том числе и клинко-экономических.

Цель исследования

Целью исследования было сравнить клинко-экономическую эффективность современных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией.

Методология исследования

Целевой популяцией анализа являлись пациенты в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом шизофрении, находящиеся в стадии ремиссии.

Сравниваемыми терапевтическими альтернативами были современные атипичные антипсихотики. При выборе препаратов сравнения мы ориентировались на:

- современные препараты;
- доказанную клиническую эффективность и безопасность.

Были отобраны следующие препараты сравнения:

- Сероквель® Пролонг (кветиапина фумарат, таблетки пролонгированного действия);
- Сафрис® (азенапин);
- Ксеплион (палиперидона пальмитат);
- Рисполепт Конста® (рисперидон, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия).

При анализе данных о средней рыночной стоимости современных атипичных антипсихотиков была использована база данных аналитической компании IMS Health за первое полугодие 2013 г. [10].

Был проведен анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность перечисленных препаратов сравнения при терапии шизофрении. Нами был проведен анализ литературных источников, посвященных клиническому и фармакоэкономическим исследованиям по шизофрении в следующих базах данных: PubMed, Current Contents, EMBASE, the Cochrane Database of Systematic Reviews, cyberleninka.ru, elibrary.ru. Ключевыми словами для поиска информации были следующие: *pharmacoeconomics, cost-effectiveness, schizophrenia, PANSS, effectiveness, safety, atypical antipsychotic, relapse, фармакоэкономика, фармакоэкономический анализ, клинко-экономический анализ, шизофрения, атипичные антипсихотики, безопасность, эффективность, обострение, рецидив*.

Фармакоэкономический анализ был рассчитан с точки зрения перспективы российской системы здравоохранения. Временной горизонт моделируемого периода охватывает интервал равный 12 месяцам.

Критерии клинической эффективности:

- пациенты без рецидива;
- пациенты, у которых была отменена терапия по любым причинам;
- отмена терапии из-за развития неблагоприятных побочных реакций (НПР);
- время до развития первого рецидива;
- суммарный балл симптомов шизофрении, оцененный по специализированному опроснику PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale — шкала позитивных и негативных синдромов) [14].

Параметры использования ресурсов здравоохранения:

- госпитализация после развития рецидива;
- амбулаторное лечение после развития рецидива.

Изучался показатель комплаентности лечению.

При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинко-экономического исследования» [44], который включал моделирование, анализ затрат, эффективности затрат (CEA), «влияния на бюджет» (BIA) и чувствительности полученных результатов.

В фармакоэкономическом анализе было использовано математическое моделирование. Схема фармакоэкономического исследования показана на рис. 1.

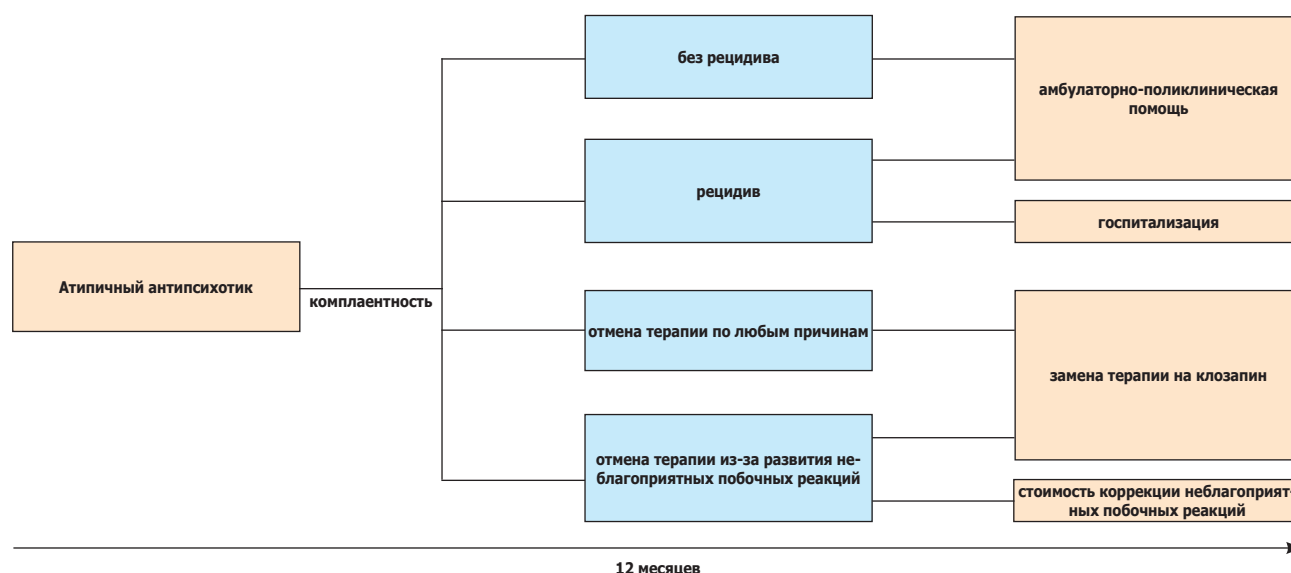


Рис. 1. Схема фармакоэкономического исследования препаратов сравнения

Предполагалось, что взрослые пациенты с верифицированным диагнозом шизофрении, находящиеся в стадии ремиссии, начинают долгосрочную терапию одним из изучаемых современных атипичных антипсихотиков. В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности.

По Стандартам оказания медицинской помощи [51, 52] были рассчитаны прямые медицинские затраты на лечение больных шизофренией, включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии. В качестве цен на препараты сравнения были использованы средние цены за первое полугодие 2013 г. по данным IMS Health;
- стоимость коррекции НПП;
- стоимость амбулаторных визитов и госпитализаций, включая стоимость всех предусмотренных стандартами лечебно-диагностических мероприятий.

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Так как у сравниваемых стратегий разные показатели клинической эффективности и затрат был оценён показатель эффективности затрат (Cost-Effectiveness Ratio / CER).

Анализ влияния на бюджет (Budget Impact Analysis / BIA) был произведён на основании данных об объёме тендерных закупок по данным IMS за 1 полугодие 2013 г. и усреднённых дневных доз (DDD) рекомендуемых ВОЗ [10, 32].

Анализ чувствительности (Sensitivity Analysis / SA) полученных результатов был рассчитан чередой изменений таких показателей как:

- среднесуточная доза препаратов сравнения;
- суммарный балл по шкале PANSS;
- стоимость за 1 мг препаратов сравнения.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, побочных эффектов терапии и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [58].

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2013 года (условный курс руб./\$ США = 30,8 руб. за 1\$ США).

Окончательные данные выражены в показателе CER.

Все экономические расчёты выполнены в программе MS Excel, 2010, и представлены в виде разработанной математической модели, данные которой доступны и прозрачны для анализа.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Препараты сравнения

Сероквель® Пролонг (кветиапина фумарат, таблетки пролонгированного действия) — атипичный антипсихотик длительного высвобождения, одобренный для лечения шизофрении, включая профилактику рецидивов у стабильных пациентов; биполярных расстройств, включая умеренные и тяжелые маниакальные эпизоды, тяжелые эпизоды депрессии, профилактику рецидивов у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином; депрессивного эпизода в составе комбинированной терапии при субоптимальном ответе на терапию антидепрессантом.

Кветиапина фумарат длительного высвобождения (пролонг), принимаемый однократно в сутки, позволяет достичь рекомендованной терапевтической дозы (400—800 мг) уже ко 2—3-му дню лечения.

Сафрис® (азенапин) — атипичный антипсихотик, одобренный для лечения купирующего и поддерживающего лечения взрослых пациентов с шизофренией; купирующего лечения маниакальных и смешан-

ных эпизодов, а также в качестве дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроата при биполярном аффективном расстройстве у взрослых.

Лечение препаратом Сафрис® у взрослых пациентов следует начинать с дозы 5 мг 2 раза/сутки. Рекомендваемая доза препарата Сафрис® составляет 5-10 мг 2 раза/сут (суточная доза 10-20 мг).

Ксеплион (палиперидона пальмитат) представляет собой атипичный антипсихотический препарат пролонгированного действия в виде водной суспензии. Препарат разработан для инъекционного введения 1 раз в месяц в дельтовидную или ягодичную мышцу при лечении шизофрении.

Оптимальным режимом дозирования палиперидона пальмитат является однократное введение препарата в дельтовидную мышцу в дозах, эквивалентных 150 и 100 мг палиперидона на 1 и 8-й дни соответственно, затем введение препарата в ягодичную или дельтовидную мышцу 1 раз в месяц в дозе, эквивалентной 75 мг палиперидона (дозы могут варьировать от 25 до 150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности).

Рисполепт Конста® (рисперидон, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия) — антипсихотический препарат, производное бензизоксазола. Является селективным моноаминергическим антагонистом.

Сочетание профиля высвобождения рисперидона и режима дозирования (в/м инъекция 1 раз в 2 недели) обеспечивает поддержание в плазме терапевтических концентраций рисперидона. Терапевтические концентрации сохраняются до 4-6 недели после последней инъекции препарата Рисполепт Конста®.

Анализ стоимости препаратов сравнения

Стоимость препаратов сравнения была рассчитана исходя из средней суточной дозировки, взятой из клинических исследований [8, 13, 16, 28]. Для каждого лекарственного средства по данным о полном объеме тендерных закупок в РФ за 1 полугодие 2013 г. рассчитана средняя цена 1 мг активного вещества

[10]. Было выявлено, что наименьшей средней суточной стоимостью обладает Сероквель® Пролонг (табл. 1).

Анализ затрат

Для анализа затрат, понесённых медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения заболевания, по Стандартам оказания медицинской помощи больным шизофренией [51] была разработана таблица учёта объёма медицинской помощи пациенту, включавшая данные обо всех элементах лечебно-диагностического процесса, в том числе о продолжительности лечения (койко-день), проведённых лабораторно-инструментальных исследованиях, консультациях специалистов с учётом кратности выполнения услуг, лечении с учётом доз и способов введения препаратов и т.д.

Наложение на данную таблицу тарифов медицинских услуг и стоимости лекарственных препаратов позволило определить реальную стоимость оказанной медицинской помощи у больных шизофренией в период обострения (рецидива) заболевания.

Непрямые медицинские и косвенные немедицинские затраты в данном исследовании не учитывались.

При определении прямых медицинских затрат у пациентов за 1 год была учтена стоимость стационарного и амбулаторно-поликлинического этапов лечения.

По Стандарту специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазы, с резистентностью, интолерантностью к терапии в условиях стационара [51] была рассчитана **общая стоимость госпитализации** (табл. 2), которая составила **152 652 рубля за 60 койко-дней (2 544 рубля в сутки)**. Наибольшие затраты приходятся на койко-дни.

При расчёте цен на услуги были использованы Тарифы на медицинские услуги МГФОМС за 2013 г. [42, 54], а при их отсутствии Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «МНИИП» МЗ РФ, г. Москва за 2013 г. [46], Прейскурант на платные

Таблица 1

Расчёт средней суточной дозы препаратов сравнения

Препарат	Среднесуточная доза, мг	Стоимость средней суточной дозы, руб.	Источник
Сероквель® Пролонг тб. пролонг. дейст. п/об бл. (кветиапина фумарат)	669,00	253,26	[28]
Сафрис® тб. подъязычные бл. (азенапин)	17,60	371,79	[13]
Ксеплион сусп. в/м пролонг дейст. шприц с иглами (палиперидона пальмитат)	2,72*	487,14	[8]
Рисполепт Конста® пор д/сусп. в/м пролонг. фл шпр иглы (рисперидон)	1,43*	334,28	[16]

Примечание: * — среднее количество дней в мес. = 30,4 дня.

медицинские услуги ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, г. Москва за 2013 г. [47], Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги за 2013 г. [45]. Цены на лекарства были взяты из списка ЖНВЛП за 2013 г., включая НДС [36], а при их отсутствии брались оптовые цены из аналитического сайта ФАРМ-индекс за 2013 г. [55].

Расчёт стоимости амбулаторно-поликлинической помощи производили по тарифам МГФОМС за 2013 г. [54], по которым диспансерный приём участкового врача-психиатра составляет 92,28 рублей (табл. 3).

Анализ эффективности препаратов сравнения

Анализ эффективности терапии ставит перед собой задачу поиска показателей эффективности, удовлетворяющих целям данного фармакоэкономического исследования, а также получения данных, характеризующих анализируемые антип-

сихотики с позиций выбранных показателей эффективности.

Основные конечные точки анализа эффективности атипичных антипсихотиков:

1. первичные конечные точки:
 - a. процент пациентов без рецидива;
 - b. изменения суммарного балла по шкале PANSS в процентах от исходного уровня;
2. вторичные конечные точки:
 - a. время до развития 1-го рецидива;
 - b. процент пациентов, у которых была отменена терапия (обрыв терапии) по любым причинам;
 - c. отмена терапии из-за развития неблагоприятных лекарственных реакций;
 - d. госпитализация вследствие развития рецидива (обострения) или амбулаторно-поликлиническое лечение;
 - e. приверженность терапии по данным клинических исследований.

Таблица 2

Стоимость лечения в стационаре

Показатели	Стоимость
Диагностика	2 774р.
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста	1 148р.
Лабораторные методы исследования	1 466р.
Инструментальные методы исследования	149р.
Иные методы исследования	12р.
Лечение	36 975р.
Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	7 334р.
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием	610р.
Лабораторные методы исследования	4 441р.
Инструментальные методы исследования	513р.
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения	5 537р.
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	18 540р.
Лекарства	43 903р.
Койко-дни	69 000р.
ИТОГО:	152 652р.
Средняя стоимость 1 дня стационарного лечения	2 544р.

Таблица 3

Стоимость амбулаторного лечения

Показатели	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Количество посещений в год, раз	12	12	14*	26**
Стоимость 1 посещения, руб.	92,28р.			
Стоимость посещений в год, руб.	1 107,36р.	1 107,36р.	1 291,92р.	2 399,28р.

Примечания: * — инъекция 1 раз в месяц; ** — инъекция 2 раза в месяц.

Из отобранных для анализа клинических исследований [6, 8, 13, 23, 28, 29, 39] была выявлена эффективность препаратов сравнения (табл. 4-10).

Таблица 4

Пациенты, у которых произошёл рецидив, %

Торговое название	Средняя длительность исследования, дни	Рецидив, %	Вероятность развития в течение 12 мес.	Источник
Сероквель® Пролонг	168,00	10,7	0,2323	[28]
Сафрис®	182,00	12,1	0,2425	[13]
Ксеплион	168,00	10,0	0,2171	[8]
Рисполепт Конста®	364,80	15,3	0,1530	[39]

Эффективность также оценивали по наиболее популярной и получившей международное признание при клиническом изучении действия нейролептиков и других методов лечения шизофрении шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS) [14]. Шкала позволяет проводить стандартизованную оценку различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении, определять клинический профиль больного и проследить динамику состояния в процессе терапии.

Из отобранных клинических исследований [4, 6, 11, 13] был взят процент уменьшения общего балла по шкале PANSS от исходного уровня (табл. 5).

Таблица 5

Редукция суммарного балла по шкале PANSS [14]

Торговое название	Уменьшение балла, %	Источник
Сероквель® Пролонг	8,80	[11]
Сафрис®	8,70	[13]
Ксеплион	8,40	[6]
Рисполепт Конста®	7,40	[4]

Таблица 6

Время до развития первого рецидива, дни

Торговое название	Дни	Источник
Сероквель® Пролонг	117,45	[28]
Сафрис®	117,45	Допущение: как у Сероквель® Пролонг
Ксеплион	171,00	[6]
Рисполепт Конста®	154,00	[39]

Таблица 7

Вероятность отмены терапии по любой причине

Торговое название	Вероятность	Источник
Сероквель® Пролонг	0,117	[28]
Сафрис®	0,304	[13]
Ксеплион	0,300	[6]
Рисполепт Конста®	0,243	[39]

Таблица 8

Вероятность отмены терапии из-за развития неблагоприятных побочных реакций

Торговое название	Вероятность	Источник
Сероквель® Пролонг	0,015	[23]
Сафрис®	0,065	[13]
Ксеплион	0,020	[6]
Рисполепт Конста®	0,025	[39]

Таблица 9

Вероятность госпитализации или амбулаторно-поликлинического лечения вследствие развития рецидива

Торговое название	Госпитализация	Амбулаторное лечение	Источник
Сероквель® Пролонг	0,000	1,000	[28]
Сафрис®	0,060	0,940	[29]
Ксеплион	0,110	0,890	[15]
Рисполепт Конста®	0,138	0,862	[59]

Также была оценена приверженность (комплаентность) пациентов лечению, данные о которой были взяты из клинических исследований (табл. 10) [22, 23, 39].

Таблица 10

Вероятность приверженности терапии

Торговое название	Вероятность	Источник
Сероквель® Пролонг	0,9475	[23]
Сафрис®	0,9475	Допущение: как у Сероквель® Пролонг
Ксеплион	0,8720	[22]
Рисполепт Конста®	0,7570	[39]

Показатели безопасности препаратов сравнения

Из отобранных для анализа рандомизированных клинических исследований [3, 6, 9, 12, 16, 20, 23, 26] были выявлены неблагоприятные побочные реакции препаратов сравнения и рассчитана стоимость их лечения (табл. 11, 12).

Таблица 11

Частота развития и стоимость лечения неблагоприятных побочных реакций на 1 пациента

Неблагоприятные побочные реакции	Частота развития			
	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Рисполепт Конста®	Ксеплион
Стабильное течение без НПР	0,305	0,350	0,476	0,440
Все случаи НПР	0,695	0,650	0,524	0,560
Серьёзные НПР	0,044	0,060	0,086	0,120
НПР, приведшие к отмене терапии	0,064	0,050	0,013	0,002
ажитация	0,037	0,090		0,030
акатизия	0,018	0,050	0,110	0,950
акне			0,020	
бессонница	0,075	0,200		0,070
боль			0,010	
боль в верхних конечностях			0,020	
гиперпролактинемия		0,040		0,009
гиперсаливация			0,010	
головная боль	0,097	0,080	0,071	0,060
головокружение	0,014		0,110	0,030
депрессия			0,030	
диарея	0,017			
дискомфорт в желудке	0,014			
диспепсия	0,046		0,060	
дистония (ятрогенная)		0,040		
запор	0,064		0,070	
зубная боль			0,030	
инфекции				0,190
кашель			0,020	
летаргия	0,006			
лихорадка			0,010	
мышечная ригидность		0,030		
назофарингит				0,060
оральная гипестезия		0,110		
ортостатическая гипотензия	0,074		0,080	
паркинсонизм		0,080	0,150	
периферические отеки			0,030	
постпрандиальная гликемия	0,087	0,010		
постуральная гипотензия	0,027			
рвота	0,034	0,010		
сахарный диабет 2 типа	0,017	0,035	0,054	0,009
седация / сонливость	0,124	0,075	0,100	
снижение ДАД	0,014			
снижение массы тела			0,010	
снижение САД	0,011			
сухость во рту	0,121		0,070	
тардивная дискинезия	0,002			0,003
тахикардия	0,029			0,010
тошнота	0,055		0,040	
тревога		0,050		
тремор			0,065	0,082
увеличение массы тела < 7%	0,137	0,050	0,087	0,060
увеличение ЧСС	0,036			
усиление психотических симптомов		0,030		0,060
усталость	0,029			
экстрапирамидальные симптомы	0,075			0,060

Таблица 12

Стоимость лечения
неблагоприятных побочных реакций на 1 пациента

Препарат	Затраты, руб.
Сероквель® Пролонг	1 053,18р.
Ксеплион	799,41р.
Рисполепт Конста®	760,66р.
Сафрис®	749,30р.

Как видно из таб. 12, наибольшую стоимость лечения НПП имеет Сероквель® Пролонг.

Переключение после отмены терапии

Данные исследований показывают, что смена антипсихотической терапии является рутинной практикой. Данный факт обусловлен развитием клинического ухудшения, либо развитием непереносимых побочных эффектов. Неслучайно, в современных клинических исследованиях применения антипсихотиков при длительной терапии одним из основных критериев эффективности является показатель выбывания — произошла отмена терапии, выражающийся в длительности лечения и числе оставшихся на терапии пациентов.

Мы сделали допущение, что если терапия потерпела неудачу (табл. 7), то пациентов переводили на лечение клозапином (отечественным генериком Азалептином) [26], т.к. он является единственным препаратом, показанным для резистентных к предшествующей терапии пациентам. Тактика перевода резистентных пациентов на высокие дозы типичных нейролептиков или «коктейль» из типичных нейролептиков и атипичных антипсихотиков клинически и экономически не оправдана [37].

Средняя суточная доза клозапина взята из Стандартов помощи больным шизофренией [51], которая составляет 300 мг/сут (стоимость 30 руб./сут) [55].

У клозапина существует риск развития нейтропении и агранулоцитоза, поэтому необходимо постоянно проводить анализы крови: до начала лечения и затем в период лечения необходимо регулярно определять число лейкоцитов и, желательно, абсолютное число нейтрофилов (еженедельно на протяжении первых 18 недель, в дальнейшем не реже 1 раза в месяц на протяжении всего курса и спустя 1 месяц после окончания лечения). Стоимость анализа крови составляет 341,04 руб. [54].

Стоимость лечения клозапином при переключении после отмены предшествующей терапии показана в табл. 13.

Таблица 13

Стоимость лечения после отмены предшествующей терапии в год на одного пациента

Показатели	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Вероятность отмены 1-ой линии терапии	0,117	0,304	0,300	0,243
Длительность 1-ой линии терапии, дни	247,55	247,55	194,00	211,00
Клозапин, руб./год в качестве 2-ой линии терапии	868,90р.	2 257,66р.	1 746,00р.	1 538,19р.
Анализ крови, раз/год	22,1	22,1	20,2	20,8
Анализ крови, руб./год	7 533,94р.	7 533,94р.	6 881,70р.	7 088,76р.
Вероятность неэффективности клозапина в качестве терапии 2-ой линии *	0,379			
Частота госпитализации на клозапине *	0,052			
Стоимость госпитализации при переключении, руб.	7 937,89р.			
Всего за год, руб.	15 801,15р.	16 327,48р.	15 481,33р.	15 609,63р.

Примечание: * — взято из исследования CATIE [21].

Кроме того, применение клозапина ведёт к развитию ряда побочных эффектов, частота и стоимость некоторых из них показана в табл. 14.

Таблица 14

Стоимость терапии неблагоприятных побочных реакций при переключении на клозапин

Неблагоприятные побочные реакции	Частота	На 1 чел.
увеличение массы тела $\geq 7\%$ *	0,0273	2,93р.
сахарный диабет 2 типа **	0,0157	176,03р.
Всего за год, руб.		178,95р.

Примечания: * — взято из исследования CATIE [21]; ** — Leslie D.L., 2004 [18].

Общая стоимость смены терапии на клозапин представлена в табл. 15. Наибольшими затратами характеризуется предшествующая терапия препаратом Сафрис®.

Таблица 15

Общая стоимость смены терапии на клозапин

Препарат	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
ИТОГО, руб.	15 980,10р.	16 506,44р.	15 660,28р.	15 788,58р.

Стоимость лечения шизофрении

Используя полученные данные (табл. 1-15) мы рассчитали стоимость лечения шизофрении исследуемыми препаратами в год (табл. 16).

Таблица 16

Стоимость лечения шизофрении препаратами сравнения в год на одного пациента

Показатели	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стоимость препаратов сравнения				
Ср. стоимость в сутки на 1 больного, руб.	253,26р.	371,79р.	487,14р.	334,28р.
Время до развития 1-го рецидива, дни	117,45	117,45 *	171,00	154,00
Вероятность приверженности терапии	0,9475	0,9475 *	0,8720	0,7570
Итого до развития 1-го рецидива:	28 183,82р.	41 374,30р.	72 638,18р.	38 969,56р.
Вероятность отмены терапии	0,117	0,304	0,300	0,243
Продолжили терапию после рецидива	0,883	0,696	0,700	0,757
Длительность назначения препаратов после рецидива, дни	246,55	246,55	193,00	210,00
Итого после развития 1-го рецидива:	55 135,75р.	63 798,82р.	65 812,40р.	53 140,31р.
Всего за 12 мес., руб.	83 319,57р.	105 173,12р.	138 450,58р.	92 109,88р.
Стоимость стационарного лечения				
Круглосуточный стационар, руб./сут.	2 544,20р.			
Круглосуточный стационар, дни	60			
Вероятность госпитализации после развития рецидива	0,000	0,060	0,110	0,138
Итого стоимость в круглосуточном стационаре, руб.	- р.	9 159,11р.	16 791,70р.	21 065,95р.
Всего за 12 мес., руб.	- р.	9 159,11р.	16 791,70р.	21 065,95р.
Стоимость амбулаторно-поликлинической помощи				
Приём врача-психиатра участкового диспансерный, амбулаторный	92,28р.			
Количество посещений в год, раз	12	12	14	26
Вероятность амбулаторно-поликлинического лечения после развития рецидива	1,000	0,940	0,890	0,862
Всего за 12 мес., руб.	1 107,36р.	1 040,92р.	1 149,81р.	2 068,18р.
Стоимость терапии НПП				
Всего за 12 мес., руб.	1 053,18р.	749,30р.	799,41р.	760,66р.
Стоимость переключения из-за отмены терапии, развития НПП или других причин				
Всего за 12 мес., руб.	15 980,10р.	16 506,44р.	15 660,28р.	15 788,58р.

Примечания: * — допущение: как и у Сероквеля® Пролонг; НПП — неблагоприятные побочные реакции.

Общая годовая стоимость лечения препаратами сравнения, включая переключение на клозапин, показана в табл. 17 — наименьшая у Сероквель® Пролонг.

Таблица 17

Общая годовая стоимость лечения больных шизофренией препаратами сравнения, включая переключение на клозапин

Затраты	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стоимость препаратов сравнения	83 319,57р.	105 173,12р.	138 450,58р.	92 109,88р.
Стоимость лечения в стационаре	- р.	9 159,11р.	16 791,70р.	21 065,95р.
Стоимость амбулаторно-поликлинической помощи	1 107,36р.	1 040,92р.	985,55р.	2 068,18р.
Стоимость терапии НПР	1 053,18р.	749,30р.	799,41р.	760,66р.
Стоимость переключения из-за отмены терапии, развития НПР или других причин	15 980,10р.	16 506,44р.	15 660,28р.	15 788,58р.
ВСЕГО за 12 мес., руб.	101 460,21р.	132 628,88р.	172 687,53р.	131 793,25р.

Примечание: НПР — неблагоприятные побочные реакции.

Таким образом, анализ общих затрат показал экономию при использовании препарата Сероквель® Пролонг в течение 1 года лечения больных шизофренией: наибольшая по сравнению с Ксеплионом (71,3 тыс. рублей) и Сафрисом® (31,1 тыс. руб); по сравнению с Рисполептом Конста® разница составила 30,3 тыс. руб. (табл. 18).

Таблица 18

Экономия затрат при лечении препаратами сравнения

Препарат сравнения против Сероквель® Пролонг	Экономия затрат в пользу Сероквель® Пролонг
Ксеплион	71 391,58р.
Сафрис®	31 168,67р.
Рисполепт Конста®	30 333,04р.

Анализ эффективности затрат

Так как у сравниваемых стратегий лечения шизофрении разные показатели эффективности (табл. 4, 5) и затрат (табл. 17) был проведен анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER)

для каждого препарата. Наилучшей стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель CER, рассчитанный по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef,$$

где DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ef — эффективность, выраженная в % пациентов без рецидивов или в % уменьшения суммарного рейтинга баллов по шкале PANSS от исходного уровня.

Для проведения анализа эффективности затрат (CEA) мы использовали показатели эффективности, широко применяемые в фармакоэкономических исследованиях препаратов для терапии шизофрении, таких как:

- процент пациентов без рецидива (табл. 4);
- процент уменьшения суммарного балла по шкале PANSS от исходного уровня (табл. 5).

Анализ эффективности затрат показал, что препарат Сероквель® Пролонг имеет наименьший показатель CER по рецидивам равный 132 168 рублей (табл. 19) и по шкале PANSS равный 11 529 рублей (табл. 20).

Таблица 19

CER по противорецидивной эффективности: пациенты без рецидива

Показатели	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стоимость терапии в год	101 460,21р.	132 628,88р.	172 851,78р.	131 793,25р.
Эффективность (вероятность безрецидивного течения)	0,7677	0,7575	0,7829	0,8470
CER_{рецидив}	132 168,65р.	175 095,00р.	220 796,08р.	155 600,05р.

Таблица 20

CER по эффективности терапии обострения: суммарный балл по шкале PANSS

Показатели	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стоимость терапии в год	101 460,21р.	132 628,88р.	172 851,78р.	131 793,25р.
Эффективность (% ↓ баллов по шкале PANSS)	8,80	8,70	8,40	7,40
CER_{PANSS}	11 529,57р.	15 244,70р.	20 577,59р.	17 809,90р.

Анализ «влияния на бюджет»

Сегодня, всё чаще, государственные регуляторные учреждения в сфере здравоохранения предъявляют к фармацевтическим компаниям требования о необходимости предоставления оценок нового метода лечения, показывающих не только соотношение затраты и эффективности, затраты и полезности от его внедрения, но и степени влияния на статьи национального, регионального и местного бюджетов [56].

Использование анализа «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis — BIA) позволяет предположить, каким образом применение лекарственных препаратов повлияет на затраты лечения данного заболевания [56].

Информация, полученная посредством BIA, необходима лицам, контролирующим и планирующим бюджет в сфере здравоохранения таким, как: организаторы национальных и региональных программ здравоохранения, управляющие страховых компаний, руководители организаций здравоохранения. Каждый из вышеперечисленных специалистов, может иметь различные требования к данным, методам и отчётам в рамках анализа «влияния на бюджет», но у каждого из них есть потребность в ясной и чёткой информации о влиянии использования альтернативных схем лечения на финансовые показатели [56].

Анализ затрат на терапию шизофрении в течение 1 года препаратами сравнения показал, что Сероквель® Пролонг приводил к экономии затрат (см. табл. 18). При экстраполяции данных на количество пролеченных в 1-м полугодии 2013 г. больных шизофренией в России [10] с учётом усреднённой дневной дозы (DDD) ВОЗ [32] мы получим гипоте-

тический экономический эффект от замены терапии на препарат Сероквель® Пролонг равный 81,748 млн. рублей в течение 6 мес. терапии (табл. 21).

Анализ чувствительности полученных результатов

На заключительном этапе фармакоэкономического исследования был проведён анализ чувствительности (Sensitivity Analysis / SA) математической модели к колебаниям значений ключевых исходных параметров [57]:

- среднесуточной дозе препаратов сравнения (дозы брались из рекомендованных DDD ВОЗ [32]) — оценка чувствительности к среднесуточной дозе препаратов показателей CER;
- пациенты без рецидива (уравнивание вероятности у каждого препарата сравнения = 0,7) — оценка влияния на показатель CEA_{рецидив};
- суммарному баллу по шкале PANSS (уравнивание уменьшения баллов по шкале PANSS до 8% у каждого препарата сравнения) — оценка влияния на показатель CEA_{PANSS};
- средней стоимости 1 мг препаратов сравнения (пошаговое изменение стоимости на $\pm 25\%$, с размером шага в 5%) — оценка влияния на показатели CER.

Результаты анализов чувствительности исходных параметров модели показаны в табл. 22–26.

Результаты анализа чувствительности изменений среднесуточной дозы препаратов сравнения показали, что если брать в расчёт показатель DDD ВОЗ [32] по дозе мг/сут, то препарат Сероквель® Пролонг имеет наилучшие показатели CER_{рецидив} и CER_{PANSS} (табл. 22).

Таблица 21

Анализ «влияние на бюджет» при замене на препарат Сероквель® Пролонг в течение 6 мес. 2013 г.

Показатели	Сафрис [†]	Ксеплион	Рисполепт Конста [®]
Общий объём тендерных закупок, мг *	1 448 500	553 625	1 046 300
Средний DDD ВОЗ, мг **	20	2,5	2,7
Количество пролеченных больных а 1 полугодие 2013 г. [10]	397	1 214	2 125
Экономия затрат в течение 6 мес., 2013 г.	15 584,34р.	35 695,79р.	15 166,52р.
BIA	6 188 023,90р.	43 337 897,64р.	32 222 079,78р.
Гипотетическая экономия:			81 748 001,31р.

Примечания: * — данные IMS за 1 полугодие 2013 г.; ** — рекомендованные DDD дозы WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [32].

Таблица 22

Анализ чувствительности: изменение среднесуточной дозы препаратов сравнения

Препарат	Доза была, мг/сут	Изменения ср. сут. дозы, мг*	CER _{рецидив} руб.	CER _{PANSS} руб.
Сероквель® Пролонг	669,00	400	88 526,52р.	7 722,50р.
Сафрис [®]	17,60	20	194 028,85р.	16 893,18р.
Ксеплион	2,76	2,5	206 271,92р.	19 223,98р.
Рисполепт Конста [®]	1,15	2,7	252 521,42р.	28 903,47р.

Примечание: * — Рекомендованные DDD дозы WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [32].

Результаты **анализа чувствительности изменений в проценте пациентов без рецидива** показали, что если брать в расчёт равную вероятность развития рецидива (0,70), то препарат Сероквель® Пролонг имеет наилучший показатель эффективности затрат $CER_{\text{рецидив}}$ (табл. 23).

Результаты **анализа чувствительности изменений в суммарном балле по шкале PANSS** показали, что если брать в расчёт равную вероятность уменьшения балла по шкале PANSS = 8%, то препарат Сероквель® Пролонг имеет наилучший показатель эффективности затрат CER_{PANSS} (табл. 24).

Результаты **анализа чувствительности изменений средней стоимости 1 мг препаратов** сравнения (пошаговое изменение $\pm 25\%$) показаны в табл. 25-26.

Результаты влияния снижения стоимости 1 мг препаратов сравнения на показатель $CER_{\text{рецидив}}$ показаны в табл. 25:

- при уменьшении стоимости Сафриса® на 15% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 20% показатель $CER_{\text{рецидив}}$ сравнивается с Сероквелем® Пролонг;
- при уменьшении стоимости Ксеплиона на 25% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 25% показатель $CER_{\text{рецидив}}$ всё равно наилучший у Сероквеля® Пролонг;

- при уменьшении стоимости Рисполепта Конста® на 5% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 15% показатель $CER_{\text{рецидив}}$ сравнивается с Сероквелем® Пролонг.

Результаты влияния снижения стоимости 1 мг препаратов сравнения на показатель CER_{PANSS} показаны в табл. 26:

- при уменьшении стоимости Сафриса® на 15% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 20% показатель CER_{PANSS} сравнивается с Сероквелем® Пролонг;
- при уменьшении стоимости Ксеплиона на 25% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 25% показатель CER_{PANSS} всё равно наилучший у Сероквеля® Пролонг;
- при уменьшении стоимости Рисполепта Конста® на 25% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 25% показатель CER_{PANSS} всё равно наилучший у Сероквеля® Пролонг.

Таким образом, анализы чувствительности подтвердили полученные результаты фармакоэкономических анализов эффективности затрат — Сероквель® Пролонг имеет наиболее предпочтительный показатель.

Таблица 23

Анализ чувствительности: изменение в проценте пациентов без рецидива
(равная вероятность у каждого препарата сравнения = 0,70) — оценка влияния на показатель $CER_{\text{рецидив}}$

Препарат	Нет рецидива — было, вероятность	Нет рецидива — изменён, вероятность	Изменения $CER_{\text{рецидив}}$
Сероквель® Пролонг	0,77	0,70	144 943,15р.
Сафрис®	0,76	0,70	189 469,83р.
Ксеплион	0,78	0,70	246 931,12р.
Рисполепт Конста®	0,85	0,70	188 276,07р.

Таблица 24

Анализ чувствительности: изменение в суммарном балле по шкале PANSS
(равное уменьшение балла по шкале PANSS до 8%) — оценка влияния на показатель CER_{PANSS}

Препарат	PANSS — был (уменьшение балла, %)	PANSS — изменён (уменьшение балла, %)	Изменения CER_{PANSS}
Сероквель® Пролонг	8,80	8,00	12 682,53р.
Сафрис®	8,70	8,00	16 578,61р.
Ксеплион	8,40	8,00	21 606,47р.
Рисполепт Конста®	7,40	8,00	16 474,16р.

Таблица 25

Анализ чувствительности: изменение средней стоимости 1 мг препаратов — влияние на показатель $CER_{\text{рецидив}}$

↑ %	Сероквель® Пролонг	↓ %	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
+25	161 250р.	-5	168 427р.	212 158р.	150 421р.
+20	155 516р.	-10	162 445р.	204 505р.	145 712р.
+15	149 782р.	-15	156 990р.	197 514р.	141 416р.
+10	144 048р.	-20	151 929р.	191 106р.	137 477р.
+5	138 313р.	-25	147 328р.	185 213р.	133 850р.

Таблица 26

Анализ чувствительности: изменение средней стоимости 1 мг препаратов — влияние на показатель CER_{PANSS}

↑ %	Сероквель® Пролонг	↓ %	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
+25	14 066р.	-5	14 664р.	19 772р.	17 217р.
+20	13 566р.	-10	14 143р.	19 059р.	16 678р.
+15	13 066р.	-15	13 668р.	18 407р.	16 186р.
+10	12 565р.	-20	13 227р.	17 810р.	15 735р.
+5	12 065р.	-25	12 827р.	17 261р.	15 320р.

Основные выводы

Проведённый модельный фармакоэкономический анализ препаратов сравнения (Сероквель® Пролонг, Сафрис®, Ксеплион, Рисполепт® Конста) показал:

- наименьшую среднюю суточную стоимость имеет Сероквель® Пролонг;
- наибольшую стоимость лечения неблагоприятных побочных реакций (НПР) имеет препарат Сероквель® Пролонг;
- наименьшая общая стоимость лечения в год, включая переключение на клозапин, у Сероквеля® Пролонг.

Препарат Сероквель® Пролонг имеет наилучший показатель эффективности затрат (CER), рассчитанный по вероятности развития рецидивов равный 132 168 руб. и по шкале PANSS равный 11 529 руб.

Сероквель® Пролонг приводит к экономии общих затрат на терапию шизофрении в течение 1 года по сравнению с:

- Ксеплионом — 71,2 тыс. руб.,
- Сафрисом® — 31,1 тыс. руб.,
- Рисполептом® Конста — 30,3 тыс. руб.;

При экстраполяции данных на количество пролеченных в 1-м полугодии 2013 г. больных шизофренией в России препаратами сравнения, с учётом

усреднённых дневных доз, рекомендуемых ВОЗ, возможна экономия затрат от замены терапии препаратами сравнения на Сероквель® Пролонг равный 81,748 млн. руб. в течение 6 мес. лечения.

Анализ чувствительности подтвердили полученные результаты фармакоэкономических анализов.

Ограничения исследования

Проведённый нами фармакоэкономический анализ имеет ряд ограничений:

- отсутствие прямых сравнительных рандомизированных контролируемых клинических исследований препаратов сравнения затрудняет интерпретацию полученных результатов;
- краткосрочность клинических исследований не позволяет определить долгосрочное влияние фармакотерапии на течение заболевания.

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ выполнен при поддержке фармацевтической компанией «АстраЗенека», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Литература

1. Alia-Klein N. et al. Insight into illness and adherence to psychotropic medications are separately associated with violence severity in a forensic sample. // *Aggress Behav* 2007; 33 (1): 86—96.
2. Ascher-Svanum H. et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. // *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (3): 453—60.
3. Barszcz Z., Mucha S., Rabe-Jabłońska J. The assessment of the mental state of patients during simultaneous treatment with psychotropic drugs, antipsychotics included, and bromocriptine. // *Psychiatr. Pol.* 2008. Vol. 42, N 4. P. 595—607.
4. Chuea P., et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. // *European Neuropsychopharmacology* 15 (2005) 111—117.
5. Eaddy M.A., Locklear G. Assessment of compliance with antipsychotic treatment and resource utilization in a Medicaid population. // *Clin Ther* 2005; 27 (2): 263—72.
6. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M., Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. // *Psychopharmacol* 2011 25: 685 [http://jop.sagepub.com/content/25/5/685].
7. Herings R.M., Erkens J.A. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. // *Pharmacoeconom Drug Saf* 2003; 12 (5): 423—4.
8. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. // *Schizophrenia Research* 116 (2010) 107—117.
9. http://www.drugs.com/pro/risperdal-consta.html.
10. IMS Health, 2013 г., http://www.imshealth.com
11. Kahn R.S., Schulz S.Ch., Palazov V. D., Reyes E.B., Brecher M., Svensson O., Andersson H.M., Meulien D., on behalf of the Study 132 Investigators. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 832—842.
12. Kane J.M. et al. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Volume 30, Number 2, April 2010, p.106-115.
13. Kane J.M., Mackle M., Snow Adami L. et al. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. // *J. Clin. Psychiatry*. 2011. Vol. 72, N 3. P. 349—355. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/a-randomized-placebo-controlled-trial-of-asenapine-for-the-prevention-of-relapse-of-schizophrenia-after-long-term-treatment (дата обращения: 20.09.2013).

14. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. // *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276.
15. Lacro J.P. et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. // *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (10): 892—909.
16. Lambert T., Emmerson B., Hustig H., Ressler S., Jacobs A., Butcher B. for the e-STAR Research Group. Long acting risperidone in Australian patients with chronic schizophrenia: 24-month data from e-STAR database. // *BMC Psychiatry* 2012, 12:25, <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/12/25>.
17. Law M.R. et al. A longitudinal study of medication nonadherence and hospitalization risk in schizophrenia. // *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (1): 47—53.
18. Leslie D.L., Rosenheck R.A. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. // *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1709—1711.
19. Lindenmayer J.P. et al. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. // *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (7): 990—6.
20. Macfadden W., DeSouza C., Crivera C., Kozma C.M., Dirani R.D., Mao L., Rodriguez S.C. Assessment of effectiveness measures in patients with schizophrenia initiated on risperidone longacting therapy: the SOURCE study results. // *BMC Psychiatry* 2011, 11:167.
21. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S., et al; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. // *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600—610.
22. Mehnert A., Diels J. Impact of administration interval on treatment retention with long-acting antipsychotics in schizophrenia. Presented at the Tenth Workshop on Costs and Assessment in Psychiatry -Mental Health Policy and Economics. Venice, Italy; 2011.
23. Meulien D., Huizar K., Brecher M. Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies. // *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25: 103—115.
24. Morken G., Widen J.H., Grawe R.W. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. // *BMC Psychiatry* 2008; 8: p. 32.
25. Nasrallah H.A. The case for long-acting antipsychotic agents in the postCATIE era. // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115, N 4. P. 260—267.
26. National Institute of Clinical Excellence. CG82 Schizophrenia: full guideline (2010). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/43607/43607.pdf>.
27. Perkins D.O. Adherence in Schizophrenia. *Psychiatry: a clinical up-date.* 2008, Issue 4 of 4.
28. Peuskens J. et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. // *Psychiatry (Edgemont)*. 2007;4(11):34—50.
29. Schloemaker J., Stet L., Vrijland D., Naber D., Panagides J., Emsley R. Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study. // *Pharmacopsychiatry*. 2012. Vol. 45. P. 196—203.
30. Schooler N.R. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. // *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 16): 14—7.
31. Weiden P.J. et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55 (8): 886—91.
32. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05A.
33. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Омеляновский В.В., Бекетов А.С., Бойко Е.А. Фармакоэкономическая эффективность атипичных антипсихотиков у больных шизофренией. // *Психиатрия и фармакотерапия*. Том 9, №4, 2007.
34. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Мультифакторный клинко-экономический анализ эффективности применения современных атипичных антипсихотиков у больных с шизофренией. // *Качественная клиническая практика*, 2011 г., №1, стр. 51-57.
35. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Леонова М.В., Омеляновский В.В. Модельный анализ «стоимости-эффективности» современных пероральных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией в России. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008, №1, стр. 44-51.
36. Государственный реестр предельных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 19.08.2013).
37. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. Москва, «Медпрактика-М», 2003.
38. Здравоохранение в России. 2011. Статистический сборник. М., Росстат, 2011, 326 страниц. http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_34/Main.htm.
39. Любов Е.Б. Многогосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении Рisperидом Конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов Российской когорты международного исследования e-STAR). *Социальная и клиническая психиатрия — том XXI, выпуск 3, 2011 г.*
40. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Былим И.А., Гажа А.К., Доронин В.В., Косов А.М., Петухов Ю.Л., Фадеев П.Н. Экономическое бремя шизофрении в России. // *Социальная и клиническая психиатрия*, 2012 г., 22, №3, стр. 36-42.
41. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. // *Русский медицинский журнал*. 2004. № 10. С. 6.
42. О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов. Правительство Москвы. Постановление от 25 декабря 2012 г. N 799-ПП.
43. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Ивахненко О.И., Хайлов П.М., Цфасман Ф.М., Зорин Н.А. Оценка клинко-экономической эффективности лечения шизофрении атипичными антипсихотиками пролонгированного действия в инъекционной форме с учётом приверженности пациентов к терапии. // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012. №3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kliniko-ekonomicheskoy-effektivnosti-lecheniya-shizofrenii-atipichnymi-antipsihotikami-prolongirovannogo-deystviya-v> (дата обращения: 20.09.2013).
44. Отраслевой стандарт «Клинко-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
45. Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги с 01.01.2013 г.
46. Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «МНИИП» МЗ РФ, г. Москва, от 29.04.2013 г. http://www.mniip.org/patient/price_mniip_2013-06-16_KDO.pdf.
47. Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, г. Москва <http://www.psychiatry.ru/stat/22>.
48. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. Под ред. Краснова В.Н., Гуровича И.Я., Мосолова С.Н., Шмуклера А.Б. Медпрактика-М, Москва, 2007.
49. Резолюция Межрегиональной конференции по проблемам приверженности терапии больных шизофренией: Новые подходы к лечению и реабилитации больных шизофренией. Казань, 2011. Электронный доступ http://www.rmj.ru/news_339.
50. Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П., Парфенов Ю.А. Анализ результатов поддерживающей терапии шизофрении. // *Обзор психиатрии и медицинской психологии*, № 1, 2013 г., стр. 101-113.
51. Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазы, с резистентностью, интолерантностью к терапии, 2013 г.
52. Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, подострой фазе в условиях дневного стационара, 2013 г.
53. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. Московский НИИ психиатрии Росздрава. Под редакцией В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера, Москва, 2006 г.
54. Тарифы на медицинские услуги, введённые в действие с 01.05.2013, утверждённые приказом МГФОМС от 30.04.2013 № 60.
55. ФАРМ-индекс <http://www.pharmindex.ru/>, от 12.08.2013 г.
56. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет». // *Фармакоэкономика*. Том 4, №2, 2011 г., стр. 9-12.
57. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. // *Фармакоэкономика*. Том 3, №4, 2010 г., стр. 8-12.
58. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.
59. Kozma C. et al. Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial with a 52-week open-label extension (OLE). // *Curr Med Res Opin* 2011; 27:1603—11.

Социальная премия по фармакоэкономике Da.Signa



25 сентября 2013 г. в Казане в рамках III сессии Международного форума «Европа и Россия: вектор развития. Гармонизация» состоялось торжественное вручение Второй социальной премии в области фармакоэкономики и фармакоэкономических исследований Da.Signa.

Увеличение расходов на оказание медицинской помощи, в том числе на лекарственное обеспечение населения РФ растёт с каждым годом. Вопрос о стоимости лечения, его качества и эффективности является одной из самых актуальных проблем современного общества. Участие практикующих врачей, менеджеров здравоохранения и учёных в решении экономических проблем, стоящих перед системой здравоохранения, наиболее успешно реализуется в рамках фармакоэкономики, которую необходимо рассматривать и как часть экономики здравоохранения, и как дисциплину в рамках клинической фармакологии.

Фармакоэкономика — новая самостоятельная наука, которая изучает в сравнительном плане соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при применении альтернативных медицинских и/или фармацевтических технологий. С точки зрения практического врача это означает, что фармакоэкономика — это не поиск наиболее дешёвых лекарственных средств и оправдание их использования, а расчёт затрат, необходимых для достижения желаемой клинической эффективности. Конечная цель фармакоэкономики — повышение экономической эффективности системы здравоохранения в интересах всех участников рынка медицинских услуг.

Именно с этой целью — содействовать развитию теоретических и прикладных разработок в области фармакоэкономики, рациональной фармакотерапии и доказательной медицины, внедрение которых в реальную клиническую практику позволит значительно оптимизировать затраты бюджета здравоохранения на всех уровнях и будет способствовать повышению качества медицинской помощи, ока-

зываемой населению, в 2012 году Некоммерческим фондом «Национальный фонд развития здравоохранения» была учреждена социальная премия Da.Signa. Проведение премии поддержали: Министерство здравоохранения РФ, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и Общественная палата РФ.

География второй премии Da.Signa стала значительно шире. Организаторы отмечают тот факт, что большинство работ поступают не из столицы России, а из регионов. На соискание премии было подано более 30 работ из Москвы, Курска, Саратова, Твери, Ижевска, Нижнего Новгорода, Хабаровска, Амурска, Смоленска и Казани. Одна работа поступила из Казахстана.

Конкурс проводился по восьми номинациям: «За лучшую работу по фармакоэкономике», «За лучшую студенческую работу по фармакоэкономике», «За руководство/организацию фармакоэкономических исследований», «За использование результатов фармакоэкономических исследований в реальной клинической практике», «За вклад в методологию фармакоэкономического анализа», «За поддержку развития фармакоэкономики», «За принятие решений на основе фармакоэкономических исследований», «За лучшее освещение темы фармакоэкономики в СМИ». Согласно положению о премии, жюри по своему усмотрению также присудило несколько специальных призов.

Победителей награждал председатель наблюдательного совета премии Da.Signa, директор Национального научно-исследовательского института общественного здоровья Российской академии медицинских наук, академик РАМН, д.м.н., профессор Рамиль Хабриев.

Лауреатами Второй социальной премии Da.Signa стали:

В номинации «За лучшую работу по фармакоэкономике» первое место жюри присудило Дмитрию Белоусову — генеральному директору ООО «Центр фармакоэкономических исследований» за «Фармакоэкономический анализ применения противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона», г. Москва.



Второе место было отдано «Математическим методам в фармакоэкономической оценке терапии заболевания (на примере терапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей в условиях стационара)», автор Ольга Жукова — ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород.

«За вклад в методологию фармакоэкономического анализа» работа Ларисы Попович, генеральный директор ООО «Независимый институт социальных инноваций» (НИСИ) — «Определение макроэкономической выгоды от внедрения технологии раннего выявления и лечения артрита, определяемой в терминах предотвращаемых социально-экономических потерь общества (на примере двух заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани — ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита)», г. Москва.



Специальным дипломом в номинации награждены Антон Мамаев, кандидат фармацевтических наук, менеджер отдела тендерных продаж ООО «ФК ПУЛЬС» и Алла Овод, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации Курского государственного медицинского университета за работу «Обоснование потребности в лекарственных средствах для лечения онкологических больных на основе фармакоэкономических исследований», г. Курск.



В трёх номинациях — «За использование результатов фармакоэкономических исследований в реальной клинической практике», «За лучшую работу по фармакоэкономике», «За поддержку развития фармакоэкономики» — были отмечены по две работы.

В номинации «За использование результатов фармакоэкономических исследований в реальной клинической практике» первым местом отмечена работа «Фармакоэкономическое обоснование объёмов медицинской помощи при профессиональной экспертизе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями», авторы Виктор Пфаф, Анатолий Цфасман и Владимир Попов, Научный клинический центр ОАО «РЖД», г. Москва. Второе место — «Клинико-экономическую эффективность массового иммунологического скрининга на антитела к вирусному гепатиту С в Хабаровском крае», Анна Кузнецова, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями г. Хабаровск.

В номинации «За поддержку развития фармакоэкономики» призовые места распределились следующим образом: 1 место — «Фармакоэкономический анализ эффективности импортозамещающих технологий в здравоохранении России», Ирина Спичак, Алена Казачкова, ГБУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Челябинска, Елена Жуковская, Павел Трахтманин ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ

им. Дмитрия Рогачёва», работа г. Челябинск, 2 место — «Внедрение результатов фармакоэкономических исследований в клиническую практику на региональном уровне», авторы — Марина Демидова ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ и Татьяна Соцкая, заместитель министра здравоохранения Тверской области, г. Тверь.

Лучшей студенческой работой по фармакоэкономике была признана «Клинико-экономический анализ респираторных фторхинолонов у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) в условиях многопрофильного стационара» Максима Полякова, студента ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.



Специальным дипломом в этой номинации была отмечена Елизавета Сойхер, учащаяся Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова за работу «Фармакоэкономическое исследование затрат системы здравоохранения при лечении миогенных болевых феноменов в области лица (МБФЛ)». Научный руко-



водитель лауреата — Александр Ураков, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Ижевской государственной медицинской академии, основатель школы «Физико-химическая фармакология», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ, заслуженный изобретатель РФ.

В номинации «За принятие решений на основе фармакоэкономических исследований» лучшей была признана работа «Автоматизация фармакоэкономической оценки рациональности назначения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) с использованием информационно-компьютерных технологий на региональном уровне». Исследование было подготовлено группой казанских специалистов: Диляр Шакиров, Казанский государственный медицинский университет, Фарит Хабиров, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, руководитель Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения РТ, Ольга Дун, аспирант кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Тимур Хайбуллин, к.м.н., ассистент кафедры неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

В номинации «За руководство/организацию фармакоэкономических исследований» победили Игорь Ступаков и Никита Золотарев, ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Российской академии медицинских наук за работу «Опыт применения клинико-экономического анализа медикаментозной терапии в кардиохирургии детского населения», г. Москва.

Также в рамках премии были присуждены награды представителям СМИ за популяризацию темы фармакоэкономики.

Елена Бабицева, журналист РИА АМИ была удостоена памятного диплома «За подробное освещение темы фармакоэкономики».

Дмитрий Белоусов — генеральный директор ООО «Издательство ОКИ» был отмечен за выпуск журнала «Качественная клиническая практика».

Также жюри присудило несколько специальных премий и наград. Специальная премия «За большой личный вклад в развитие фармакоэкономики» была вручена Айрату Фаррахову, министру здраво-



охранения Республики Татарстан и Розе Ягудиной, заведующей кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Специальной премией «За поддержку развития фармакоэкономики» жюри наградило Вадима Ярина, министра здравоохранения Красноярского края.

Единогласным решением жюри специальная награда была присуждена Алисе Джангирянц, представителю фармацевтической компании «Бристол—Майерс Сквибб» за проект «Социально-экономическая оценка терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) с учетом программы «7 нозологий» и разработка моделей терапии с точки зрения социально-экономического обоснования».

Премия Da.Signa — ежегодная. Приём заявок на участие в конкурсном отборе в Третьей социальной премии запланирован на начало 2014 года.

Специальный диплом получила Лариса Макалкина, АО «Медицинский университет Астана» за работу «Политика применения антибиотиков в Республике Казахстан».



«Как в 2012, так и в 2013 году премия вызвала широкий интерес в профессиональной среде и не только. Ведь от качества и доступности лечения зависит здоровье населения всей страны. Фармакоэкономические исследования становятся все более актуальными по мере развития медицинских технологий наряду с повышением стоимости лечения. Поэтому так важно обеспечить максимальную доступность для населения качественной медикаментозной помощи. Роль Da.Signa — стать одним из кирпичиков в развитии отечественной системы здравоохранения», — отметила председатель правления НФ «Национальный фонд развития здравоохранения» Лариса Ефимова.



Оценка физибильности как краеугольный камень успешного клинического исследования

Саватеев А.В.¹, Белоцерковский М.В.², Мосчицка Катаржина³, Палумбо Доменико⁴

Международная контрактная исследовательская организация PSI CRO AG, Швейцария

1 — Россия; 2 — Германия; 3 — Польша; 4 — США

Введение

Традиционно задача по выполнению оценки возможности проведения клинического исследования (КИ) в определённых клиниках, странах и регионах (то есть то, что на профессиональном сленге называется оценка физибильности) возлагалась (а во многих компаниях до сих пор возлагается) на опытных клинических проектных менеджеров (clinical project manager). Однако постепенно увеличивающийся спектр и объём задач по оценке физибильности, связанный как с ростом количества новых исследований и расширением их географии, так и с возрастанием сложности проектов, актуализировал необходимость разработки методологии оценки физибильности и концентрации опыта в рамках специального структурного подразделения — отдела физибильности, сотрудники которого занимаются исключительно оценкой физибильности, что и было сделано в нашей компании в 2002 году.

Профессиональный подход к оценке физибильности позволил нашей компании разрабатывать оптимальные и надёжные сценарии выполнения КИ и, как результат, брать на себя более жёсткие контрактные обязательства. Эта статья обобщает опыт работы отдела физибильности компании PSI в период с 2002 по 2013 годы. За этот период отдел физибильности произвёл оценку возможности проведения более чем 1 500 клинических исследований в странах Северной и Южной Америки, Азии, Европы, Африки и Австралии.

Алгоритм оценки физибильности

По нашему мнению оценка физибильности включает следующие ключевые этапы:

1. Анализ концепции и главных задач исследования:
 - a. анализ ключевых медицинских аспектов исследования;
 - b. анализ регуляторных и этических аспектов исследования;
 - c. анализ логистических ограничений и возможных решений в рамках исследования.
2. Разработка конкретного плана оценки физибильности и назначение руководителя (лидера):
 - a. определение профиля потенциальных исследовательских центров;
 - b. планирование объёма интервьюирования — все потенциально подходящие центры или только авторитетные специалисты;
 - c. разработка опросника по физибильности.
3. Сбор информации.
4. Анализ полученной информации:
 - a. анализ наличия целевой популяции пациентов;
 - b. анализ масштаба конкуренции;
 - c. анализ отрицательных ответов и причин отказа от участия в исследовании;
 - d. анализ наличия потенциальных исследовательских центров с учётом логистических ограничений и технических требований.
5. Разработка потенциальных сценариев исследования и составление отчёта по физибильности.
6. Расчёт гранта исследователя и оценка необходимости закупки дополнительных материалов исследования (препараты сопутствующей терапии, лабораторные расходные материалы и другое).

7. Помощь в подготовке презентации для тендера и непосредственное участие в тендере.

В результате скрупулёзной оценки каждого проекта становится возможным более точно и надёжно оценивать стоимость проектов, длительность набора и лечения пациентов, а также планировать оптимальную географию каждого конкретного проекта.

Анализ исследования

Только сама компания-спонсор может решить, в каком объёме предоставлять контрактной исследовательской организации (CRO) документы исследования на этапе подготовки к тендеру. По нашему опыту в подавляющем большинстве случаев это были черновые версии синопсисов протокола, и значительно реже протоколы исследования в разной степени завершенности. Исключительно редко на этом этапе предоставляются различные лабораторные мануалы или мануалы (протоколы) организаций, отвечающих за централизованную экспертизу снимков/ЭКГ и пр.

То есть, как правило, информация, которую получает CRO, по определению, является неполной, что, естественно не делает процесс оценки физибиельности каждого проекта легче.

Первым этапом анализа полученных документов, определяющих тактику дальнейших действий, является медицинский этап, преследующий несколько целей:

- сопоставление лечебных и диагностических алгоритмов протокола исследования с принятыми международными стандартами и рекомендациями;
- сравнение дизайна исследования и критериев включения с предыдущими проектами PSI для определения потенциальных трудностей и поиска проверенных способов их решения;
- идентификация главных критериев включения, характеризующих целевую популяцию пациентов;
- определение профиля потенциального исследовательского центра.

Международные стандарты диагностики и лечения

На сегодняшний день большая часть разработчиков лекарственных препаратов — это компании США и Европы, которые, в первую очередь, стремятся вывести свои разработки на рынок США, на долю которого приходится около половины мировых продаж лекарств.

В связи с этим, одним из важных элементов медицинской оценки физибиельности проекта является сравнение дизайна исследования с рекомендациями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Правительства

США (*раздел — рекомендации для индустрии*) [15], Европейского агентства лекарственных средств [11-14] и профессиональных медицинских ассоциаций и институтов США, которые регулярно публикуются в открытом доступе.

В качестве примера таких ассоциаций можно привести Национальную всеобщую онкологическую сеть (*National Cancer Comprehensive Network*), Американскую неврологическую ассоциацию (*American Neurology Association*), Центр по контролю и профилактике заболеваний США (*Center for Disease Control and Prevention*), Американскую коллегия ревматологов (*American College of Rheumatology*) и другие.

Очевидно, что при проведении международных КИ пациенты должны лечиться в соответствии с самыми современными стандартами, чтобы результаты лечения пациентов, которые включены в исследование в разных странах, можно было бы сравнивать между собой, и они бы соответствовали таковым в наиболее развитых странах (прежде всего в США и странах Западной Европы).

Опыт изучения физибиельности протоколов КИ свидетельствует о том, что понимание стандартов диагностики и лечения одного и того же состояния у представителей профессиональных медицинских сообществ разных стран может различаться. Так, в ряде КИ на больных раком головы и шеи, мы столкнулись с тем, что в некоторых странах по экономическим и организационным причинам практически невозможно выполнить современные американские и западно-европейские протоколы лучевой терапии.

Причина этого в том, что современным международным стандартом лучевой терапии является использование трёхмерного планирования облучаемой зоны для снижения лучевой нагрузки на интактные ткани. Одновременно это позволяет усилить мощность облучения зоны опухоли по сравнению с конвенциональной терапией без создания чрезмерно высокого риска таких серьёзных осложнений как, например, мукозит слизистой оболочки полости рта.

Однако, как показал наш опыт, в тех странах, где трёхмерное планирование не используется или используется редко, радиологи просто снижают разовые и курсовые дозы облучения и увеличивают периоды между курсами для уменьшения риска развития побочных эффектов. Риск тяжёлых осложнений при одновременном использовании конвенциональной лучевой терапии и современного протокола дозирования столь высок, что радиологи нередко отказываются менять рутинный режим лечения даже в рамках клинического испытания.

Бывают и обратные ситуации: протокол исследования накладывает излишние ограничения на использование методов диагностики и лечения пациентов, что может существенно ограничить как количество потенциальных центров в стране, так и количество потенциальных пациентов.

Так, проводя ряд исследований на больных раком яичников, кандидатах на 2-ую линию химиотерапии, мы сталкивались с тем, что подавляющее большинство врачей онкогинекологов документирует ответ опухоли на лечение, используя критерии Гинекологической онкологической международной группы (Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg)), основанные на анализе уровня маркера СА-125. При этом часто в протоколах КИ указано требование документировать ответ на предыдущее лечение по критериям RECIST, которые в рутинной практике используется далеко не всегда даже в наиболее развитых странах, так как были специально разработан для проведения КИ.

Такое требование протокола исключает сразу же большинство пациентов, которые могли бы быть включены в КИ, и делает набор больных очень трудным, а исследование очень дорогим.

Любое несоответствие международных рекомендаций, требованиям протокола и национальным стандартам может сильно осложнить выбор потенциальных центров в стране, поэтому мы стараемся правильно транслировать критерии и требования исследования (даже если они только косвенно сформулированы в синопсисе или протоколе исследования) интервьюируемым исследователям, чтобы понять, есть ли причины организационной или технической природы, которые могут в будущем помешать эффективно набирать пациентов.

С другой стороны, если национальные стандарты диагностики и/или сопутствующей терапии лучше подходят целям исследования (и одновременно соответствуют международным рекомендациям), чем те методы, которые запланированы в протоколе исследования (как в случае с CA125 vs. RECIST 1.1), то мы стараемся объяснить это и аргументировано доказать клиенту целесообразность изменения протокола КИ на раннем этапе.

Следует помнить, что во многих регионах, где финансирование медицины значительно уступает уровню США и Западной Европы, доступность методов, рекомендованных для диагностики и лечения конкретного заболевания, ограничена финансовым фактором.

Так, если в онкологическое исследование планируется включать пациентов, получивших одну-две линии химиотерапии, то финансовый фактор может ограничить количество пациентов, получивших до исследования лечение, которое соответствует международным рекомендациям.

Например, в исследование ингибитора тирозинкиназы третьего поколения планировалось включать больных хроническим миелоцитарным лейкозом, рефрактерных к ингибиторам тирозинкиназы первого и второго поколения. Из-за высокой стоимости таких препаратов страны с недостаточным финансированием медицины не могут эффективно включать пациентов в такое исследование и предпочтительным местом являются США и Западная Европа.

В другом онкологическом исследовании планировалось включать больных HER2-позитивным раком молочной железы с отсутствием ответа на две предыдущих линии химиотерапии на основе трастузумаба или анти-HER2-направленной химиотерапии. Этот критерий, например, практически полностью исключил возможность проведения такого исследования в восточноевропейских странах, не являющихся членами ЕС, в связи с очень ограниченной доступностью такого лечения, в особенности в течение двух последовательных линий (см. рис.).

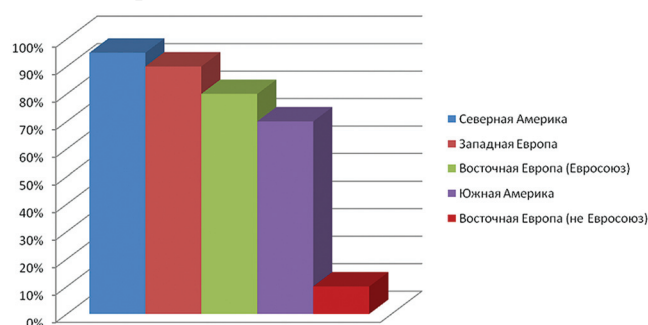


Рис. Процент больных HER2-позитивным раком молочной железы, получающих 2 последовательные линии анти-HER2-направленной химиотерапии в рутинной практике.

Аналогичным образом, необходимость использовать сложные и дорогие диагностические методы (например, ПЭТ/КТ, ОФЭКТ, ВРКТ, 3.0 Т МРТ и другие) в рамках исследования, а также необходимость иметь результаты таких исследований у пациентов до начала клинического испытания может сильно ограничить как количество потенциальных центров, так и количество потенциальных пациентов. Поэтому, мы рекомендуем тщательно учитывать подобные ограничения на этапе первичной оценки feasibility. В PSI эти ограничения формируют профиль потенциального центра и профиль целевой популяции пациентов и учитываются при выборе подходящих стран и дизайне опросника feasibility исследования.

Определив для себя характеристики потенциальных центров и ключевые требования к участникам исследования (от которых может зависеть выбор стран для исследования), мы приступаем к более детальному изучению целевой популяции.

Анализ целевой популяции

Эпидемиология. Анализ доступности целевой популяции пациентов для исследования мы начинаем с изучения данных о частоте регистрации пациентов с искомым диагнозом.

Частоту встречаемости пациентов определяют два параметра:

- Заболеваемость — медико-статистический показатель, определяющий число новых диагнозов заболевания, зарегистрированных в стране в год на 100 000 населения.

- Распространённость заболевания — *медико-статистический показатель определяющий количество диагнозов на 100 000 населения, установленных в определённой стране на сегодняшний день.*

Заболеваемость определяется как собственно частотой развития заболевания в популяции, так и способностью медицинских центров это заболевание диагностировать.

Поэтому, заболеваемость некоторыми болезнями, диагностика которых требует наличия в центрах сложных методов, а также соответствующего опыта исследователей, может различаться в странах с одинаковой эпидемиологической обстановкой, но разными уровнями медицинского обслуживания населения.

Распространённость искомого заболевания, с одной стороны, зависит от заболеваемости им (*чем выше заболеваемость, тем выше распространённость*), а с другой существенно ограничивается выживаемостью пациентов с этим диагнозом. Для тяжёлых заболеваний с низким уровнем выживаемости распространённость всегда будет оставаться низкой.

Поэтому, при анализе доступности пациентов с диагнозом, имеющим небольшую распространён-

ность, мы больше ориентируемся на вновь выявляемых пациентов и менее на пациентов, зарегистрированных в базах данных. Напротив, если диагноз имеет высокую распространённость, то при анализе доступности пациентов можно учитывать как вновь выявленные пациенты, так и пациенты из баз данных.

Очевидно, что во многих развивающихся регионах имеется дефицит таких статистических данных, поэтому в таких случаях приходится ориентироваться иногда не только на имеющиеся статистические данные в стране, но и данные отчётов ведущих медицинских учреждений и оценочные суждения местных авторитетных специалистов (*opinion leaders*), что требует дополнительных усилий, но повышает надёжность получаемых результатов.

Факторы, лимитирующие целевую популяцию пациентов. В результате медицинского анализа протокола и его сравнения с международными рекомендациями, а также изучения собственного опыта, мы можем определить для себя главные характеристики пациента-участника исследования. Эти характеристики можно разбить на несколько основных групп (см. табл.).

Таблица

Примеры факторов, лимитирующих целевую популяцию пациентов

Лимитирующие факторы	Примеры
Основные критерии	Гистологические и цитологические подвиды в онкологических показаниях (<i>немелкоклеточная аденокарцинома лёгкого, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, фолликулярная лимфома и т.п.</i>)
	Молекулярные механизмы экспрессии генов (<i>HER2/неи, эстроген/прогестерон, Ras, c-kit, CD20</i>)
	Геномные подгруппы (<i>генотипы 1-6 вируса гепатита С, транслокация t (11;14) в лимфомах</i>)
	Микробиологический спектр (<i>соотношение грамположительных и грамотрицательных бактерий, аэробно-анаэробный баланс, штаммы определённых микроорганизмов и т.п.</i>)
Тяжесть заболевания	Шкала ECOG, индекс Карновского в онкологических исследованиях
	Шкала PORT в исследованиях по пневмонии
	Шкала APACHE II в исследованиях по сепсису
	Шкалы EDSS в исследованиях по рассеянному склерозу
	HbA _{1c} и уровень глюкозы натощак в исследованиях по диабету
	Уровень оксида азота и параметры спирометрии в исследованиях по астме и хронической обструктивной болезни лёгких
Предшествующая терапия	Гормональная/радио/био/химиотерапия у пациентов с онкологическими показаниями
	Системное антибактериальное лечение инфекционных заболеваний
	Антигиперлипидемические препараты в исследованиях по диабету
	Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) в исследованиях ревматоидного артрита, рассеянного склероза, язвенного колита и т.п.
Предшествующее хирургическое вмешательство	Обширная диссекция лимфоузлов в паховой области в исследованиях рака простаты
	Консервативная хирургия в исследованиях по раку молочной железы
	Циторедуктивная хирургия в исследованиях рака яичников

Накладывая выявленные ключевые ограничения на общую популяцию пациентов с искомым диагнозом, пользуясь дедуктивным принципом (*от общего к частному*) мы получаем понимание того, какую часть от общей популяции пациентов составляет целевая популяция.

Выявив лимитирующие факторы, мы формулируем их в виде вопросов в опроснике по физибильности исследования, расставляя их так же в дедуктивном порядке.

Например, если в исследование планируется включать пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы с отсутствием ответа, по крайней мере, на одну предшествующую линию анти-HER2-направленной химиотерапии, то вопросы исследователям будут заданы в таком порядке:

Уровень 1	Сколько пациентов с метастатическим раком молочной железы вы наблюдаете в вашем центре в год?
Уровень 2	Какой % этих пациентов является кандидатами на 2-ую линию химиотерапии?
Уровень 3	Какой % кандидатов на 2-ую линию химиотерапии имеет подтверждённый HER2-позитивный статус?
Уровень 4	Какой % кандидатов на 2-ую линию химиотерапии с HER2-позитивным статусом получили 1-ую линию анти-HER2-направленной химиотерапии?

Логика «от общего к частному» позволяет понять, какой процент от общей популяции пациентов отсекается каждым из ключевых критериев исследования. Практика показывает, что такое построение вопросов повышает внимательность исследователей и достоверность их ответов.

Данные из заполненных опросников обобщаются в сводных таблицах по каждой стране и формируют общую базу знаний по физибильности исследования по данному показанию, которую мы используем для анализа физибильности, дизайна сценариев и составления отчёта.

Параллельно с использованием опросников мы проводим и анализ медицинской литературы и собственного опыта для оценки влияния критериев на ограничение общей популяции пациентов. Это особенно важно, если критерии исследования предполагают использования методов диагностики, не входящих в рутинную практику исследовательских центров.

Например, если в исследование ингибитора тирозинкиназы планируется включать больных распространённой меланомой с подтверждённой мутацией в гене кодирующего серин-треониновую протеинкиназу B-RAF (*BRAFV600E* — *положительная меланома*), то в тех странах, где этот тест не выполняется рутинно, нет смысла задавать вопрос исследовате-

лям о том, какой процент их пациентов будет отвечать этому критерию при проверке в центральной лаборатории.

Разумнее изучить данные литературы о частоте этой мутации в популяции пациентов с распространённой меланомой и учесть этот процент при проектировании процента пациентов, непрошедших скрининг («процент отсева»). Поэтому для упомянутого исследования мы рассчитали скорость скрининга, не принимая во внимание частоту мутации, а уже при расчёте скорости набора пациентов учли высокий процент отсева в центральной лаборатории (*около 50% от всех присланных образцов*).

В другом исследовании предполагалось включать пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого и подтверждённым положительным с-MET статусом. Для этого исследования так же скорость скрининга была рассчитана без учёта частоты встречаемости с-MET-положительного фенотипа, а предполагаемый процент отсева учитывал эту статистику из литературы (*около 55% всех скринированных пациентов*). Таким образом, сценарий исследования правильно учёл это требование протокола, а бюджет исследования учёл траты на значительное количество процедур скрининга.

Дефицит или отсутствие целевой популяции могут быть опосредованно связаны с уровнем развития не диагностических, а лечебных технологий в регионе. Так в одном исследовании по остеоартриту предполагалось вводить испытываемый препарат во время аутотрансплантации хондроцитов. Но из-за того, что эта высокотехнологическая процедура в ряде развивающихся регионов практически не выполняется, найти центры там не удалось, хотя были пациенты, подходящие под остальные критерии исследования.

Ограничение целевой популяции может быть и не связано с доступностью медицинских технологий. Например, в исследовании по констипации, вызванной опиоидами у неонкологических пациентов оказалось, что в некоторых регионах, например, в странах Восточной Европы опиоиды рутинно назначаются только онкологическим пациентам на поздних стадиях заболевания из-за регуляторных ограничений, и, таким образом, пациентов с констипацией, вызванной опиоидами, в этих странах просто нет. Причём, проблема с дефицитом таких пациентов в этих странах даже не медицинская, а скорее законодательная.

Другая оценка физибильности по исследованию у больных с недержанием кала научила нас тому, что на доступность целевой популяции может оказать влияние и уровень развития сестринской помощи, а также общественного внимания к бытовым проблемам пациентов с хроническими заболеваниями. Для лечения недержания кала не существует стандартного международного протокола, и высокоэффективных средств пока также нет. Но, если научить

пациента определённым правилам в быту, то можно сильно повысить качество его жизни. В странах с развитой медициной этим занимаются не столько врачи, сколько сестринские центры, где и имеются базы данных пациентов. А в странах, где сестринская служба не развита, эти пациенты предоставлены сами себе, и в медицинских учреждениях их баз данных нет.

Анализ популяции пациентов и факторов её ограничивающих — это самая наукоёмкая часть оценки физибильности, поэтому мы стараемся использовать все возможные источники информации: интервьюирование исследователей, обсуждение с внутренними экспертами, опыт PSI в схожих исследованиях и анализ литературы.

Анализ интенсивности конкурентных исследований

Критерии целевой популяции — это не единственный фактор, определяющий способность исследовательских центров набирать пациентов в исследования. Значительное влияние оказывает и ситуация с идущими в исследовательских центрах и планируемыми конкурентными исследованиями.

КИ могут конкурировать за часть целевой популяции пациентов или за всю популяцию пациентов (такие исследования называют непосредственно конкурирующие), или за исследовательские ресурсы (*время главных исследователей и членов исследовательских команд, загруженность локальных лабораторий и локальных диагностических, лечебных или складских ресурсов*): такие исследования называют косвенно конкурирующими.

Как правило, оценка физибильности проекта происходит примерно за пол-года-год до реального начала исследования. За это время ситуация с конкурентными исследованиями в потенциальных исследовательских центрах (*а как правило, разные CRO планируют одни и те же центры для исследований с одинаковыми показаниями*) может существенно измениться. Поэтому в таких случаях нам больше приходится полагаться на свой опыт для оценки того, как ситуация с конкурентными исследованиями в планируемый период может сказаться на способности исследовательских центров набирать пациентов.

Несколько иначе выглядит ситуация с теми исследованиями, в которых набор пациентов, за который отвечает другая CRO, уже существенно отстаёт от плана, и возникает реальная угроза не выполнить исследование в срок, в связи с чем исследование передаётся в компанию PSI.

В таких случаях клиент, как правило, обращается с просьбой выполнить оценку физибильности исследования в новых странах. Такая ситуация ближе к отбору конкретных центров для участия в исследовании, так как уже понятны и требования к центрам

и реальный их потенциал набора пациентов в ряде стран, а также реально работающие логистические схемы. Кроме того, уже, как правило, известны причины плохого набора пациентов. Поэтому в случае с такими исследованиями мы больше полагаемся на оценку исследователей, так как физибильность и начало исследования разделяет лишь срок, необходимый для получения разрешения на исследование в конкретной стране.

Существенным подспорьем в оценке интенсивности конкурентных исследований служит база исследований программы IND (Investigational New Drug), которая поддерживается на Интернет-сайте www.clinicaltrials.gov. Но поскольку в ней содержится информация только об исследованиях IND, это даёт лишь относительное представление о загруженности центров, но позволяет понять насколько востребовано то или иное показание, и какое примерное количество центров использовалось в конкретной стране по конкретному показанию. Аналогичным ресурсом в Европе является сайт <http://www.sukl.eu/modules/evaluation/index.php?lang=2>.

Анализ мотивации исследователей и пациентов

Исследования конкурируют между собой не только за пациентов и административные ресурсы, но и за заинтересованность исследователей и пациентов в участии.

Что же определяет этот интерес или мотивацию к участию?

Наиболее существенное влияние оказывают следующие факторы

1. Научный (для исследователей)

- В некоторых странах участие в современных КИ позволяет исследователям лучше узнать популяцию своих пациентов, особенно при участии региональных и центральных лабораторий, используемых для проведения сложных диагностических тестов, не являющихся частью рутинной практики. То же самое относится и к использованию региональных центров инструментальной диагностики, например, региональные центры ПЭТ-КТ.
- В развитых странах (США, Западная Европа) участие в КИ имеет большое имиджевое значение для исследователей и становится частью их профессионального портфолио. В остальных странах участие в исследованиях позволяет исследователям войти в международное исследовательское сообщество.
- Для авторитетных специалистов существует также и отдельный фактор — участие в публикациях и докладах по результатам проведенных исследований, а также чувство приобщения к глобальному процессу разработки новых лекарственных препаратов.

2. Медицинский (для исследователей и пациентов)

Если в рамках КИ пациент получает доступ к современным и эффективным лекарственным препаратам (включая как сам испытуемый препарат, так и препараты сравнения и сопутствующие препараты), которые недоступны для него в рамках рутинной практики, то это создаёт для пациента существенный фактор мотивации для участия.

Причём этот фактор может работать даже в самых развитых странах с очень высоким уровнем медицины. Так, в одном исследовании по рассеянному склерозу, в котором предполагалось сравнивать испытуемый препарат со стандартным лечением, анализируя записи американских пациентов на форумах в Facebook, мы нашли информацию о том, что даже при наличии медицинской страховки им, всё равно, приходится частично оплачивать лечение этим препаратом, причём в отдельных случаях требовалось заплатить до тысячи долларов в месяц. Впоследствии эта информация подтвердилась при интервьюировании исследователей.

Тот факт, что участник исследований мог получить либо испытуемый конкурент стандартного препарата или само стандартное лечение бесплатно мог послужить и послужил дополнительным мотивационным фактором для пациентов в США.

Кроме доступа к самым современным лекарственным препаратам общим правилом индустрии КИ является то, что участвующие в них пациенты всегда получают больше внимания со стороны медицинского персонала: больше визитов в медицинский центр, больше самых разнообразных тестов (*лабораторные анализы, причём панели тестов более широкие, чем в рутинной практике; различные шкалы и опросники*), больше инструментальных диагностических методов, чаще применяется суточное мониторирование различных параметров, используются дополнительные дни госпитализации и так далее.

Кроме того, использование центральных лабораторий, организаций, отвечающих за централизованную экспертизу снимков/ЭКГ и пр., региональных диагностических центров для верификации поставленных локально диагнозов повышает качество медицинского сервиса для пациента, участвующего в исследовании.

Демотивирующие факторы универсальны для исследователей и пациентов

1. Неоптимальная схема лечения

Если исследование предполагает использование препаратов, не являющихся «золотым стандартом» для определённого показания, или схема лечения не отвечает рекомендациям, а длительность исследуемого лечения слишком коротка для достижения и консолидации терапевтических эффектов, то мотивация как исследователей, так и пациентов для участия в таком исследовании будет снижена.

Короткие сроки лечения характерны для исследований ранних фаз, особенно направленных на изучение

фармакокинетических и фармакодинамических параметров испытуемых препаратов. Такие исследования иногда совсем не планируют лечебных эффектов для пациентов, поэтому оптимальным для них является выбор исследователей с сильной научной мотивацией.

2. Чрезмерное количество инвазивных процедур

Другим фактором, снижающим мотивацию исследователей и пациентов, является чрезмерно интенсивный график диагностических процедур, продиктованный не медицинскими, а чисто научными целями исследования, а также использование инвазивных методов, не являющихся обязательными для уточнения диагноза пациента, а отвечающих только научным задачам протокола.

Например, в одном исследовании по солидным опухолям планировалось изучить диагностическую эффективность испытуемого препарата (*контрастный агент*), конъюгированного с радиоизотопом, при использовании его в ПЭТ-КТ. По протоколу исследования, пациенты должны были пройти 6 ПЭТ-КТ процедур (*раз в день*) в течение недели. Все исследователи во всех странах единодушно отказались от такого исследования.

Но наиболее типичным примером в данном разделе является желание спонсора получить как можно больше научной информации в рамках одного исследования, что может приводить к чрезмерно большому количеству отборов образцов крови у пациентов (например, при проведении фармакокинетических и фармакодинамических тестов).

Особенное значение этот фактор имеет в педиатрических исследованиях, где неоптимальная схема диагностических и лечебных процедур может не просто демотивировать исследователей и родителей пациентов, а исключить проведение исследования в стране полностью.

Анализ количества потенциальных центров

Ещё одним важным аспектом оценки физибиельности является планирование количества центров, которые могут эффективно набирать пациентов в исследование.

Их количество ограничивается следующими факторами:

- сертификация для проведения клинических испытаний вообще и/или конкретного типа испытаний в частности (*например, исследований ранних фаз, исследований с педиатрической популяцией и так далее*);
- логистические схемы исследования, ограничивающие географию потенциальных центров (*например, использование центральных лабораторий, требующих доставки биообразцов в течение ограниченного времени — 24 часа или менее*).

В таких случаях, в качестве исследовательских центров можно привлекать только те учреждения, которые находятся вблизи крупных логистических узлов-хабов.

Наиболее типично расположение центральных лабораторий в Западной Европе и США, поэтому в случае их использования потенциальные исследовательские центры должны быть расположены так, чтобы обеспечить бесперебойную и своевременную доставку биообразцов в центральные лаборатории.

Жёсткие требования ко времени доставки биообразцов могут ограничить количество потенциальных центров только до тех, что расположены в непосредственной близости от международных аэропортов с ежедневным сообщением с городами, где расположены центральные лаборатории.

Так, например, в одном из исследований по гормоно-резистентному раку предстательной железы согласно протоколу исследователи должны были отсылать выделенные моноциты пациентов в лабораторию, расположенную в Европе, для изготовления дендритной вакцины. Моноциты должны были доставляться в течение 24-х часов после их выделения в лаборатории лейкофереза. Нам пришлось рассчитывать только на те центры, которые были расположены в разумной досягаемости от лабораторий лейкофереза, соответствующих техническим требованиям клиента, и одновременно в 24-часовой доступности от завода, производящего вакцину.

В результате, количество полезных центров оказалось 5-6 на страну с населением 10-40 миллионов человек в Европе. Это при том, что рак предстательной железы — одно из самых распространённых онкологических заболеваний, а количество центров, участвующих в клинических испытаниях с этим показанием, исчисляется сотнями.

- Рейтинг потенциальных центров. Интенсивность конкурентных исследований, мотивация исследователей и пациентов и логистические критерии очень важны для проектирования географии исследования, но есть ещё один немаловажный фактор, который мы тоже всегда учитываем при оценке физибильности. Это приоритеты клиента.

Конкретное КИ — это лишь небольшая часть всего пути по разработке нового препарата, который спонсор должен пройти прежде, чем выведет свой препарат на фармацевтический рынок. Поэтому только спонсор может сформулировать условия выполнения исследования, от которых зависит успех всей разработки препарата.

Наш опыт показывает, что такими приоритетами или условиями, как правило, являются:

1. Максимально быстрый набор пациентов

Когда клиенту нужен быстрый набор, мы преимущественно планируем центры, обладающие потенциалом набора выше среднего и хорошей мотивацией для включения пациентов в исследование.

2. Гарантированный набор пациентов в срок

Если клиенту нужны дополнительные гарантии, что набор пациентов будет закончен к определённой дате, то для повышения надёжности сценария мы используем ряд мер, снижающих риск задержки, например, разделение исследовательских центров между большим количеством стран. При этом, «не вошедшие» в сценарий потенциальные центры (даже обладающие хорошими возможностями) мы планируем как запасные и рекомендуем клиенту получить для них одобрение регуляторных инстанций заранее. В случае намечающейся задержки набора пациентов эти центры можно быстро инициировать и подключить к набору пациентов. При этом задержки, связанной с ожиданием регуляторного одобрения, уже нет, и центры могут практически немедленно начать включать пациентов.

3. Максимальная ценовая эффективность

Если главным приоритетом клиента является эффективный бюджет, то мы стараемся предложить больше потенциальных центров из одной страны, так как включение каждой новой страны подразумевает дополнительные траты. Кроме того, мы используем страны с максимальной мотивацией исследователей и наименьшими ожиданиями исследователей на размер исследовательского гранта. Кроме того, мы рекомендуем клиенту оптимальные сроки набора пациентов. Так как нередко желание включить большое количество пациентов (для данного конкретного показания) неизбежно приводит к необходимости значительно увеличить число клинических центров и, как следствие, растёт стоимость исследования.

4. Участие в исследованиях авторитетных специалистов с международным признанием

В ряде случаев для маркетинговых целей (что особенно характерно для исследований III фазы) клиент заинтересован в участии конкретных исследователей, хорошо известных международному медицинскому сообществу, а также в квотировании пациентов, набранных в исследование, между различными странами. В таких случаях мы создаём сбалансированные сценарии, отвечающие требованиям квотирования с одной стороны, и своевременному набору пациентов с другой. При этом, как правило, мы рекомендуем клиенту определённые сроки набора пациентов, в которые можно реалистично уложиться. Для того, чтобы иметь возможность предлагать клиенту различные сценарии, ориентированные на его приоритеты, мы составляем рейтинг потенциальных центров для изучаемых исследований. Рейтинг основывается на анализе трех важнейших критериев:

- потенциал набора пациентов;
- качество данных;
- загруженность конкурентными исследованиями.

Оценки мы выставляем как на основании полученных от исследователей ответов, так и пользуясь своим собственным опытом.

Выводы о физибильности исследования

Выполнив оценку физибильности проекта, мы приходим к выводам о выполнимости исследования, которые необходимы для построения возможного сценария или нескольких вариантов сценария будущего исследования.

Выводы о физибильности исследования включают следующее:

- **Скорость скрининга** — количество пациентов, подписывающих информированное согласие и начинающих процедуры скрининга в среднем центре в месяц.
- **Процент отсева** — процент пациентов, подписавших информированное согласие, но не вошедших в основную часть исследования из-за несоответствия критериям включения.

При планировании процента отсева следует принимать во внимание те критерии, на соответствие которым пациентов невозможно или слишком сложно (дорого) отобрать заранее (или пользуясь профессиональным сленгом «пре-скринировать»). Как правило, это связано с использованием сложных методов лабораторной и/или инструментальной диагностики, не используемых в исследовательских центрах рутинно.

Отдельное внимание мы обращаем на возможный процент расхождения в данных локальных и центральных лабораторий, нанимаемых клиентом (или собственных клиентских) для централизованного подтверждения диагноза (например, центральная патоморфологическая лаборатория). Такой процент расхождения в данных должен быть заложен в процент отсева, иначе расчёт количества включённых в исследование пациентов может быть совершенно неверным.

Сейчас качество лабораторных и инструментальных исследований в странах, активно участвующих в клинических испытаниях, начинает постепенно подтягиваться до уровня США и Западной Европы.

Однако ещё несколько лет назад в исследовании по фолликулярной лимфоме мы столкнулись с тем, что процент расхождения в данных между гистологическими диагнозами локальных лабораторий в странах центральной и восточной Европы и центральной лаборатории в Германии мог достигать 70%, то есть эффективный пре-скрининг пациентов в принципе был невозможен.

- **Расчётная скорость набора.** Расчётную скорость набора (в рандомизированных исследованиях это расчётная скорость рандомизации) мы понимаем, как разницу между скоростью скрининга и процентом отсева.

В исследованиях, включающих так называемый период «run-in» (вводный период), критерии этого периода мы учитываем либо отдельно, либо как составную часть процента отсева.

- **Процент досрочного выхода из исследования.** Часто в протоколах исследований описаны критерии, соответствие которым проверяется после включения пациента в исследование (*после рандомизации в рандомизированных исследованиях*). Если пациент начинает соответствовать любому из этих критериев — он покидает исследование досрочно. Кроме того, часть пациентов прекращает участие в ИИ по собственной инициативе.

Процент досрочного выхода из исследования не имеет непосредственного значения для оценки физибильности проекта и дизайна сценария исследования, но важен на этапе детального бюджетирования проекта.

- **Наличие потенциальных исследовательских центров.** Рекомендации по количеству потенциальных центров в исследовании мы формулируем, исходя из приоритетов клиента и рейтингов потенциальных исследовательских центров.

Сценарии выполнения исследования

Отправными точками создания сценария являются ключевые условия исследования:

- планируемое число пациентов в исследовании или его квота для будущей контрактной исследовательской организации;
- планируемая или расчётная дата включения первого пациента;
- планируемая или расчётная дата включения последнего пациента;
- пожелания клиента в отношении стран и регионов исследования.

Сценарий складывается из этих 4-х факторов, тактики выбора стран и исследовательских центров на основании их рейтинга и приоритетов клиента, а также выводов физибильности — скорости скрининга и процента отсева.

Сценарии физибильности хоть и являются теоретическими моделями, но должны отражать существенные факторы реальных условий.

В своих сценариях мы учитываем следующее:

1. **Сезонные факторы.** Потенциал исследовательских центров в наборе пациентов носит неравномерный характер в течение года в связи с ежегодными праздниками, периодом отпусков и другими сезонными причинами. Поэтому реальное количество пациентов, которых один и тот же исследовательский центр может набрать в разные месяцы года, различается.

2. Время, необходимое для инициации исследовательских центров. В первые месяцы набора в исследование в стране только часть запланированных центров может включать пациентов, так как необходимо некоторое время, чтобы выполнить все иницирующие визиты в сайты.
3. Неодновременный старт исследовательских центров в разных странах. Каждая страна имеет свой минимальный период, необходимый для получения регуляторного одобрения исследования. Только после получения одобрения контрактная исследовательская организация может приступить к инициации исследовательских центров.

Поэтому страны с коротким периодом одобрения могут начать набор пациентов раньше, а страны, где этот период длиннее, будут отставать с набором. Для сценариев с коротким периодом набора пациентов эта разница может быть крайне существенна.

Разработанные таким способом сценарии позволяют не только рассчитать затраты (количество

стран и количество центров), связанные с набором пациентов, но и создать примерную модель развития инициации исследовательских центров и набора пациентов, привязанную к конкретным датам.

Вывод

Оценка физибильности клинического исследования — это сложный многоступенчатый процесс, а результат оценки физибильности — это совместный продукт международной команды профессиональных экспертов различной специализации (медицинской, регуляторной, лабораторной, организационной в области клинических исследований и т.п.).

Оценка физибильности значительно повышает надёжность сценариев будущего исследования. Опыт нашей компании показывает, что выполнение 80-85% исследований в установленные временные сроки — это не маркетинговая мантра, но объективная реальность успешного развития компании PSI.

Литература

1. AAN Practice Guidelines and Tools. American Academy of Neurology. Published electronically on <http://www.aan.com/go/practice/guidelines>.
2. *Aplin A.E., Kaplan F.M., Shao Y.* Mechanisms of resistance to RAF inhibitors in melanoma. // *J Invest Dermatol*, 2011, vol. 131(9), pp. 1817-1820.
3. *Bensinger W., Schubert M., Ang K.K., Brizel D., Brown E., Eilers J.G., Elting L., Mittal B.B., Schattner M.A., Spielberger R., Treister N.S., Trotti A.M.* NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. // *J Natl Compr Canc Netw*, 2008, Suppl.1 (S1-21).
4. *Dyk J., Barnett R., Battista J.* Computerized Radiation Treatment Planning System. In: *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicist and Radiation Oncologists*. Medical Physics Pub Corp; 1st edition, October 1999, pp. 232-286.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). National Comprehensive Cancer Network. Published electronically on http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
6. Practice guidelines of the American College of Rheumatology. The American College of Rheumatology. Published electronically on <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/index.asp#available>.
7. *Rodriguez-Caballero A., Torres-Lagares D., Robles-Garcia M., Panchon-Ibanez J., Gonzalez-Padilla D., Gutierrez-Perez J.L.* Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. // *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 2012, vol. 41(2), pp. 225-238.
8. *Rustin G.J., Vergote I., Eisenhauer E., Pujade-Lauraine E., Quinn M., Thigpen T., du Bois A., Kristensen G., Jakobsen A., Sagae S., Greven K., Parmar M., Friedlander M., Cervantes A., Vermorken J.* Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer InterGroup (GCIg). // *Int J Gynecol Cancer*, 2011, vol. 21(2), pp. 419-423.
9. *Surati M., Patel P., Peterson A., Salgia R.* Role of MetMab (OA-5D5) in c-MET active lung malignancies. // *Expert Opin Biol Ther.*, 2011, vol. 11(12), pp. 1655-1662.
10. The CDC Prevention Guidelines Database. The US Center for Disease Control and Prevention. Published electronically on <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/prevguid.html>.
11. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 1. "Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use". European Medicines Agency. Published electronically on http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
12. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 2. "Pharmaceutical Legislation Notice to Applicants and Regulatory Guidelines Medicinal Products for Human Use". European Medicines Agency. Published electronically on http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
13. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3. "Scientific Guidelines for Medicinal Products for Human Use". European Medicines Agency. Published electronically on http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
14. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 10. "Clinical Trials Guidelines". European Medicines Agency. Published electronically on http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
15. U.S. Food and Drug Administration. Guidance, Compliance and Regulatory Information. Division of Drug Information. Published electronically on www.fda.gov.

Безопасность биологических лекарственных препаратов

Колбин А.С.¹, Загородникова К.А.²

1 — кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; кафедра фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

2 — кафедра терапии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, научно-методический отдел регионального центра мониторинга безопасности лекарств в Северо-западном федеральном округе РФ и Санкт-Петербурге

Актуальность

На протяжении последних двадцати лет во всём мире наблюдается стабильный рост количества инновационных, оригинальных и дженериковых лекарственных средств (ЛС) [1]. В то же время, медицинское и фармацевтическое сообщества направляют усилия на разработку «защитных механизмов», нацеленных на контроль за новыми медицинскими технологиями (МТ). В некоторых странах этим занимаются также и пациентские организации. На сегодняшний день эти «механизмы» выражаются в требованиях, предъявляемых к ЛС, часть из которых носит законодательный характер, а часть является консолидированным мнением специалистов.

Во-первых, ЛС должны быть высокого качества. Инструментами для реализации данного критерия являются: разрабатываемая Европейская система верификации лекарств (European Medicines Verification System (EMVS)); стандарты качественной производственной практики с международным эксперторатом (Good Manufacturing Practice (GMP)), существующие ещё с 1978 года; а также целый ряд документов Росздравнадзора [2].

Во-вторых, МТ должны быть эффективными, то есть демонстрировать действенность (efficacy). У них должны быть схожие суррогатные и композитные точки по сравнению с существующей МТ в ходе проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ). Это не касается орфанных технологий. Данное требование может быть выполнено с помощью разработанных ещё в восьмидесятих годах стандартов проведения клинических исследований, как например, GCP (Good Clinical Practice).

В-третьих, МТ должна быть доступна пациентам внутри национальной системы здравоохранения. Существуют различные методологические подходы

идеологии оценки медицинских технологий (ОМТ) или оценки технологий, применяемых в здравоохранении (ОТЗ), позволяющие решить данную задачу [3].

В-четвёртых, МТ должна быть безопасной. На предрегистрационном этапе это должно достигаться путём соответствия исследований стандарту GCP, а на пострегистрационном этапе — фармаконадзором [4]. Среди регуляторных органов, осуществляющих фармаконадзор, лидерами являются FDA (Food and Drug Administration) с системой предварительной квалификации ЛС (SRAs — Stringent Regulatory Authorities), которое признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) строжайшим регуляторным органом в мире и EMA (European Medicines Agency) с многовекторной методикой управления рисками.

Настоящая статья посвящена последнему критерию на примере биологических лекарственных препаратов — биопрепаратов (БП).

Статья состоит из двух основных разделов. В первой части рассмотрены нежелательные реакции (НР), связанные с применением биопрепаратов. Вторая часть посвящена особенностям системы фармаконадзора в РФ и её возможности отвечать современным реалиям.

Нежелательные реакции биопрепаратов

Первые БП или терапевтические белки начали широко применяться в клинической практике ещё в пятидесятые годы прошлого столетия — интерфероны, инсулины и тд. [5]. В настоящее время терапевтические белки используют в различных областях медицины. Однако вопросы фармакобезопасности данных ЛС, касающиеся частоты и структуры НР, остаются не всегда ясными и вызывают у многих

специалистов настороженность. Для терапевтических белков особое значение имеет именно пострегистрационный этап наблюдения — фармаконадзор, чему есть ряд основополагающих причин.

Во-первых, показанием к применению терапевтических белков намного чаще, чем к использованию классических ЛС (малые молекулы) являются более тяжёлые заболевания (онкология и онкогематология, иммунодефициты), которые могут оказывать существенное влияние на профиль безопасности средства и состояние пациента. В связи с этим зачастую бывает сложно выявить причинно-следственную связь между БП и НР [7-9]. Немаловажным является и тот факт, что проследить эти явления не всегда представляется возможным во времени. Довольно часто на этапе рандомизированных клинических исследований (РКИ) у данной категории пациентов не всегда возможно дождаться всех исходов заболевания — как позитивных, так и негативных. Какое воздействие будет оказывать препарат в условиях реальной клинической практики, в более многочисленной популяции пациентов, а также в условиях взаимодействия с другими лекарственными средствами, возможно только прогнозировать.

Во-вторых, БП представляет собой чужеродный белок, а значит существует риск развития иммунологического ответа, сопровождающегося образованием антител (НР типа В согласно классификации ВОЗ). Известно, что риск развития реакций типа В находится в диапазоне 1-0,1%. Это означает, что их возможно диагностировать только с помощью спонтанных сообщений на пострегистрационном этапе.

В-третьих, причиной развития НР могут быть внутренние свойства молекул, они могут быть заложены напрямую в механизм их действия. Многие БП представляют собой иммунодепрессанты, а их эффективность напрямую связана с уровнем иммуносупрессии, а значит, с риском развития оппортунистических инфекций (вызванных условно-патогенной флорой) [10]. Следовательно, возникает риск развития НР типа С, характеризующийся низкой частотой проявлений, определяемой только с помощью исследований по типу «случай — контроль» на пострегистрационном этапе. С учётом того, что терапевтические белки оказывают влияние на сложные физиологические процессы на уровне органов, а биология клетки человеческого организма не всегда ясна, то существует вероятность развития отсроченных НР типа D с низкой частотой выявления (менее 0,1%). Для диагностики требуется проведение исследований «случай — контроль» на пострегистрационном этапе.

Опухоли (НР типа D). Для изучения данной проблемы в 2006 году был проведён мета-анализ РКИ с использованием информации из базы EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, электронной базы абстрактов ежегодных научных совещаний Европей-

ской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism) и Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology) [11]. На тот момент наиболее полная информация была представлена для двух БП, относящихся к антителам к фактору некроза опухоли (анти-ФНО), а именно Ремикейда и Хумиры. Пациенты с ревматоидным артритом принимали эти препараты в течение 12 недель и более. Оказалось, что риск развития злокачественных новообразований был значительно выше у участников, получавших высокие дозы ЛС по сравнению с теми пациентами, которые принимали низкие дозы анти-ФНО. Основываясь на результаты данного мета-анализа, а так же ряда других, FDA в 2009 году обязало производителей анти-ФНО (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб) внести изменения в инструкции по их применению. Дополнительная информация содержала предупреждения о риске развития онкологических заболеваний у детей и подростков, получающих эти препараты для лечения ювенильного ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона и других. Согласно результатам анализа данных раковых заболеваний у детей и подростков, получавших лечение анти-ФНО, риск развития онкологических заболеваний возникает в среднем после 30 месяцев лечения, при этом практически половина выявленных заболеваний была представлена лимфомами [12].

Иммунологические реакции (НР типа В). Эксперты изначально предполагали, что состав и молекулярная масса белков может провоцировать развитие иммунологических реакций или выработку антител против вводимых протеинов, которые организм будет распознавать как чужеродные. В 2002 году был опубликован один из первых крупных обзоров литературы, посвящённый иммуногенности [7]. Он содержит результаты анализа данных, посвящённых этой проблеме за 12 лет (1990–2002 гг.). Авторы работы утверждают, что все экзогенные белки, в том числе и терапевтические, способны вызывать образование антител в организме человека. При этом в зависимости от методов, используемых для анализа, а также возможностей лаборатории в целом варьировала частота образования антител. На иммуногенность БП оказывает влияние ряд факторов, в том числе генетический фон пациента, вид основного заболевания (для управления которым принимался препарат), тип белка (человеческого или животного), пути введения терапевтического белка, продолжительность лечения. Так, частота иммуногенности для инсулинов составляет примерно 44%; для гормонов роста — 16%; для эритропоэтинов — 1 на 10 000 пациентов; для VIII фактора — 35%; для рекомбинантных интерферонов 2%; для интерлекинов — 20% [7].

Инфекции (НР типа С). Ещё одной НР, связанным с приёмом БП, является развитие инфекций (возможно классифицировать как тип С). Первый систематический поиск литературы, посвящённый данному вопросу, был проведён в 2005 году [11]. В обзор включали РКИ двух анти-ФНО (инфликсимаб и адалимумаб). Данные препараты назначали пациентам с ревматоидным артритом на протяжении двенадцати недель и более. В результате частота развития серьёзных оппортунистических инфекций в группе БП была статистически значимо выше, чем при приёме классических ЛС. Последующие исследования выявили схожие тенденции [13]. Для определения частоты инфекций у пациентов с ревматологическими заболеваниями, получающих анти-ФНО терапию, по сравнению с традиционной терапией было проведено проспективное обсервационное исследование с использованием данных из национального регистра больных ревматическими заболеваниями Великобритании [14]. Авторы работы проанализировали данные 7664 больных, получивших анти-ФНО, и 1354 пациентов, прошедших традиционную терапию малыми молекулами. В анализ были включены все случаи инфекции, в том числе серьёзные. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в период с 2001 по 2005 гг. было зарегистрировано 525 оппортунистических инфекций у пациентов, которые получали анти-ФНО терапию, и 56 случаев в группе сравнения. Было отмечено, что при приёме анти-ФНО была статистически значимо увеличена частота серьёзных инфекций кожи и мягких тканей.

Полномасштабные исследования. Первое масштабное исследование, посвящённое изучению НР, связанных с применением терапевтических белков, было проведено в 2010 году. Необходимая для его осуществления информация была получена из международной базы данных неблагоприятных явлений (VigiBase), поддерживаемой ВОЗ за период 1995–2008 гг. [15]. В анализ не были включены данные относительно вакцин и анатоксинов. В ходе исследования терапевтические белки были разделены на несколько классов: моноклональные антитела, цитокины, ферменты, факторы роста, интерфероны. Всего было отобрано 191004 сообщения о развитии НР. Две трети всех неблагоприятных явлений были связаны с применением пяти ЛП: этанерцепта (блокатора рецепторов) — 20,3%, интерферона бета-1а — 15,6%, инфликсимаба (антитела) — 11,6%, терипаратида (блокатора рецепторов) — 10,7%, адалимумаба (антитела) — 9,0%. В результате сравнения профиля безопасности БП с контрольной группой, в которой пациенты получали гормоны, было обнаружено, что среди НР терапевтических белков наиболее часто фиксировались инфекции (8,7%) и новообразования — доброкачественные, злокаче-

ственные и неопределённые (2,3%), редко — психические и сосудистые расстройства. Таким образом, наиболее частыми НР были типы С и D.

Одно из последних исследований, направленных на изучение вопроса безопасности терапевтических белков по сравнению с малыми молекулами, было проведено *H.Ebbers и соавторами* в 2013 году [16]. Авторы проанализировали НР, которые были зафиксированы на пострегистрационном этапе жизненного цикла лекарственных средств, принадлежащих к одной АТХ группе «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» ('L') и одобренных в Европейском Союзе в период с 1995 по 2011 гг. Общая частота НР между терапевтическими белками и химическими веществами не отличалась и составила 361 и 386 эпизодов соответственно. Однако из общего числа НР для БП статистически значимо чаще, чем для классических ЛС были характерны новообразования (20% против 2%, $p > 0,01$) и тяжёлые инфекции (22% против 9%, $p > 0,01$). Из 38 случаев развития инфекций в 58% они были зафиксированы на фоне приёма анти-ФНО. В подгруппе противоопухолевых средств нарушения иммунной системы отмечались так же чаще в случае применения биопрепаратов, чем малых молекул — 6% против 1% соответственно ($p = 0,04$). Четыре эпизода инфекций из семи были связаны с использованием ритуксимаба; 85% из 35 НР, которые классифицируются как новообразования, возникли именно на фоне применения анти-ФНО.

Система фармаконадзора в РФ

По определению ВОЗ (2002 г.), **фармаконадзор** — это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку, понимание и предупреждение НР и/или любых других возможных проблем, связанных с ЛС [17, 18]. Крайне необходимо, чтобы осуществление фармаконадзора осуществлялось во все периоды жизни лекарственного препарата — на пререгистрационном этапе, и, что ещё более значимо, на этапе после регистрации.

На территории СССР в 1969 г. был организован Отдел учёта, систематизации и информации о побочном действии лекарственных средств, который впоследствии был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств (ВЦПДЛ) [19]. В 1998 г. необходимость контроля НР лекарств была подтверждена законодательно Федеральным законом «О лекарственных средствах» №86-ФЗ, который вводит «обязанность субъектов обращения лекарств сообщать о случаях побочных действий и об особенностях взаимодействия лекарств с другими средствами» [20]. Благодаря инициативе государственного научного центра экспертизы средств

медицинского применения (ГНЦ ЭСМП), который находился в подчинении Минздравсоцразвития, в этот период времени в РФ начала формироваться сеть региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС). В 2008 году Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) выпустила целый ряд рекомендательных (именно рекомендательных) писем, содержащих разъяснения по организации системы фармаконадзора в РФ. Эти документы регламентировали создание РЦ МБЛС, а также их организацию и функции, подробный порядок действий по сбору и обработке информации о побочных эффектах лекарственных препаратов с опорой на регионы. Был предложен механизм сообщения о НР в виде формы-извещения. Одновременно с этим был разработан прямой механизм сообщения о НР, который позволял миновать стадию территориального анализа и принятия решений. Предлагалось обеспечение доступности основного инструмента фармаконадзора — извещения о НР в каждой медицинской стационарной и амбулаторной карте. В настоящий момент специалисты оценивают данный шаг как самый радикальный, при этом высокоэффективный, но механизм в должной мере запущен не был [21].

Позже функции мониторинга безопасности препаратов и экспертизы приобрели строго централизованный характер. РЦ МБЛС, которые успешно выполняли ряд функций, как например, своевременное выявление проблем безопасности препаратов на местах, разъяснительная работа, собственная экспертиза полученных сообщений, фактически были устранены из действующей системы фармаконадзора РФ письмом Росздравнадзора № 04-1192/11 от 28.11.11 об отзыве предыдущих писем за исключением последнего (№ 01И-752/08 от 02.12.08).

С сентября 2010 года регулирование обращения ЛС осуществляется обновлённым Федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Главная роль отводится Росздравнадзору в тесном взаимодействии с Министерством здравоохранения и социального развития с помощью электронной базы данных. Основными источниками получения информации о НР лекарственных препаратов должны быть сообщения от физических лиц (в т.ч. пациентов), юридических лиц, деятельность которых связана с обращением ЛС, периодические отчеты по безопасности ЛС, предоставляемые держателями регистрационных удостоверений (РУ) ЛС, а также информация, полученная в ходе выполнения контрольных и надзорных функций в сфере здравоохранения. При этом роль РЦ МБЛС до сих пор четко не освящена. Хотя практика показывает, что ежемесячные отчеты из регионов для Росздравнадзора и Министерства здравоохранения готовят именно РЦ МБЛС [21].

Обсуждение

В настоящее время терапевтические белки считаются важнейшим элементом терапии различных тяжёлых заболеваний, а иногда и несущих угрозу для жизни пациента. Среди всех НР, связанных с применением данных препаратов, наиболее изученными являются иммунологические реакции и инфекции. В особенности это касается анти-ФНО у пациентов, страдающих ревматологическими заболеваниями. Менее изучены инфекции в группе больных с онкогематологическими заболеваниями. Также недостаточно изучено развитие такой нежелательной реакции как потенциальная канцерогенность. Основная причина заключается в том, что канцерогенность крайне сложно отследить и диагностировать с помощью причинно-следственных позиций. Отмечается чёткая тенденция — при анализе РКИ с помощью мета-анализов частота НР значительно ниже, чем при обсервационных исследованиях реальной клинической практики. Во всяком случае, эта закономерность хорошо прослеживается при анализе такого явления, как инфекции [9].

Некоторые эксперты предлагают изменить для терапевтических белков классическую классификацию неблагоприятных явлений, объясняя это особым профилем НР, характерных для данной группы. Исторически сложилось так, что нежелательные реакции делятся на четыре типа — А, В, С и D. Однако эта классификация имеет ряд ограничений и всё чаще подвергается критике [22]. Специалисты предлагают новые классификации для БП, в основе которых лежат иммунологические реакции [23]. Они считают, что нужно выделить пять различных типов:

- клинические реакции, вызванные высоким уровнем цитокинов (тип альфа),
- гиперчувствительность на фоне иммунной реакции против биологических агентов (тип бета),
- синдром иммунного и цитокинового дисбаланса (тип гамма),
- симптомы перекрёстной реактивности (тип дельта),
- симптомы, не оказывающие непосредственного влияния на иммунную систему (тип эпсилон).

Следующим стратегическим подходом является внесение изменений в традиционные процедуры регистрации и мониторинга безопасности терапевтических белков. Особенно актуально это в свете новых Директив Евросоюза, существенно расширяющих область ответственности фармаконадзора [18]. В первую очередь имеется в виду перечень лекарственных средств, подлежащих дополнительному пострегистрационному мониторингу. Это касается всех новых субстанций и биологических про-

дуктов, в том числе биоаналогов (биосимиляров). Нововведением является то, что в информационном листе таких продуктов будет размещён чёрный квадрат, а их перечень будет постоянно обновляться, а также станет доступным в сети интернет.

Особая роль отводится так называемому управлению рисками (risk management plan (RMP)) [24]. Под этим понятием понимается совокупность деятельности и мероприятий в области фармаконадзора, нацеленных на выявление, предотвращение и уменьшение рисков, связанных с лекарственными препаратами. В основе лежит план управления рисками, содержащий характеристику потенциальных рисков, этапы осуществления фармаконадзора, оценку необходимости в дополнительных мероприятиях для уменьшения рисков [16].

Отразится ли новая директива на РФ? С одной стороны, да [18]. Директива предусматривает сбор информации, касающейся всех случаев неблагоприятных побочных реакций и неадекватного применения лекарственных препаратов во всех странах, где они зарегистрированы. Это будет касаться и российских пациентов. С другой стороны, система требований к регистрации и пострегистрационному наблюдению за ЛС (обозначенная в нескольких общих фразах), которая в настоящее время существует в РФ, может оказаться оторванной от Европейских норм. Скорее всего, это потребует принятия серьёзных мер по детализации и гармонизации требований к системе фармаконадзора. Хотя аналог единой базы данных для регистрации нежелательных реакций, а также центр экспертизы в Российской Федерации существуют, при этом нет механизма стимулирования спонтанных сообщений. Отсутствует чёткое обозначение роли РЦ МБЛС, хотя такие центры могли бы стать официальными представителями системы фармаконадзора в регионах. Они способны выполнять на местном уровне различные функции, в частности информационные, стимулирующие, осуществлять оперативную детекцию сигналов и мониторинг локального состояния фармаконадзора. Определённые несоответствия возникнут с существующим законодательством в плане предоставления периодических отчётов по безопасности лекарств — это будет касаться различий в сроках предоставления отчётов, а также необходимости предоставления отчётов держателями РУ генерических ЛС.

Достоверная информация, касающаяся соотношения риск/польза европейских ЛС, зарегистрированных на территории РФ, будет доступна на официальных европейских веб-ресурсах, что предоставляет возможность использовать её для дженериков, зарегистрированных на территории РФ.

Однако существующее законодательство не предусматривает механизма использования такой информации, что делает уязвимым вопрос безопасности воспроизведённых лекарственных средств, используемых на территории Российской Федерации.

Одним из факторов, усложняющих внедрение новой директивы, является необходимость привлечения большого количества дополнительных профессиональных и финансовых ресурсов. При этом большая часть бремени ляжет на держателей РУ. В данный момент эксперты не могут достоверно сказать, насколько сильно это отразится на представительстве европейских производителей на российском фармрынке. Не оставляет сомнений то, что в условиях тесного сотрудничества РФ и Евросоюза в ближайшем будущем потребуются существенные изменения и подготовка квалифицированных кадров в системе фармаконадзора на всех уровнях.

Основные выводы и рекомендации

Для терапевтических белков должна быть разработана оптимизированная система фармаконадзора с планированием НР или их управлением (управление рисками).

К сожалению, система мониторинга безопасности лекарственных препаратов в РФ остаётся вне международных процессов. Это не может не разочаровывать, особенно если учесть, что СССР в своё время занимал лидирующую позицию в данных процессах. Большое количество неясностей и противоречий в законодательстве, отсутствие системы администрирования и финансирования РЦ МБЛС сопровождается также отсутствием механизмов стимулирования медицинских работников к вовлечению их в общий процесс мониторинга. Однозначно решением данных вопросов необходимо заняться в ближайшее время, особенно с учётом того, что РФ в перспективе позиционирует себя как полноправного игрока на международном фармацевтическом рынке.

Обеспокоенность экспертов вызывает рост отечественных биоаналогов в практическом здравоохранении России. На фоне ясного понимания специалистами того, что биоаналог не является дженериком химического соединения, а зачастую представляет собой новый биологический препарат, РФ сталкивается с необычной проблемой. Информацию, касающуюся нежелательных реакций лекарственных средств, зарегистрированных в РФ, мы получаем от наших зарубежных коллег, применяющих эти же оригинальные препараты. Крайне слабая собственная система фармаконадзора не позволяет нам владеть собственной ситуацией.

Литература

1. www.drugdiscoverytoday.com
2. www.roszdravnadzor.ru
3. www.inahta.org
4. Лепяхин В.К., Астахова А.В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. М.: «Когито-центр». — 2004. — 200 с.
5. www.bio.org
6. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Leufkens H.G. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Saf.* 2009;32(10):811-7.
7. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther.* 2002;24(11):1720.
8. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 6:vi3-9.
9. Колбин А.С., Харчев А.В. Безопасность биопрепаратов и малых молекул. Существуют ли различия? // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т.10-№3.-С.17-25.
10. Vial T., Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology.* 2003;185(3):229—40.
11. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(19):2275-85.
12. www.fda.gov
13. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):25-32.
14. Dixon W.G., Watson K., Lunt M., et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2368-76.
15. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Meyboom R.H., et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. *Drug Saf.* 2010;33(10):865—78.
16. Ebberts H.C., Al-Temimi E., Moors E.H., et al. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. *BioDrugs.* 2013;27(2):167-74.
17. www.who.int
18. Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А. Фармаконадзор в Российской Федерации и в объединённой Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас изменения? // Ремедиум. — 2012.- №8 (186).- С.8-14.
19. Бабаян Э.А. Некоторые аспекты побочного действия лекарств «Побочное действие лекарств», М. — 1976. — вып. 6. — С. 7-10.
20. Федеральный закон о лекарственных средствах №86-ФЗ от 22.06.1998 г.
21. Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А., Бабак С.В., Андреев Б.В., Иванова А.А. Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному Федеральному округу — опыт работы. // Заместитель главного врача. — 2010. — 1 (44). -74-84.
22. Aronson J.K. Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability. *Stephens' Detection and evaluation of adverse drug reactions*, pp. 1—119. Wiley Ltd, New York (2011).
23. Pichler W.J. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006;61(8):912—20.
24. Shankar G., Pendley C., Stein K.E. A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs. *Nat Biotechnol.* 2007;25(5):555—61.

Организация контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств на государственном уровне за рубежом и в России

Хосева Е.Н., Морозова Т.Е.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Введение

В последние годы наиболее актуальными проблемами здравоохранения во всём мире являются качество, эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС). Это связано с присутствием на фармацевтическом рынке огромного количества торговых наименований лекарственных препаратов (ЛП), ростом числа воспроизведённых ЛС, проникновением в сферу гражданского оборота фальсифицированных лекарств. До настоящего времени большинство отечественных фармацевтических предприятий не имеет возможности выпускать продукцию в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики (GMP, «Good Manufacturing Practice») ввиду изношенности производственных мощностей и недостаточной финансовой поддержки со стороны государства.

Всё это позволяет относить сферу обращения ЛС к зоне повышенного риска и требует закрепления на государственном уровне норм контроля качества, эффективности и безопасности в соответствии с международной практикой и законодательством [1].

В большинстве развитых стран Европы, в США и Японии основными направлениями деятельности регуляторных органов в сфере обращения ЛС являются:

- стандартизация в области контроля качества (Институт фармакопей);
- система надлежащих практик разработки ЛС, их исследований, производства, дистрибуции и продаж (Надлежащая лабораторная практика (GLP), Надлежащая клиническая практика (GCP), Надлежащая производственная практика (GMP), Надлежащая практика хранения (GSP), Надлежащая практика дистрибуции (GDP) и Надлежащая аптечная практика (GPP));

- фармацевтическая инспекция и контроль обращения продукции на рынке;
- фармаконадзор, представляющий собой сбор информации об эффективности и безопасности ЛС [2].

Система контроля качества в этих странах охватывает все этапы жизненного цикла ЛС — разработка, доклинические и клинические исследования, производство, допуск и обращение ЛП на фармацевтическом рынке (рис. 1). Важным аспектом деятельности регуляторных органов является контроль качества активных субстанций и вспомогательных веществ.



Рис. 1. Система контроля качества, эффективности и безопасности медицинской продукции за рубежом

Деятельность по контролю качества, эффективности и безопасности ЛС возложена на регуляторные и надзорные органы страны, кроме того инспекци-

онную деятельность осуществляют международные организации, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ).

Контроль качества пищевых продуктов и ЛС в США

В США контролирующие функции в сфере оборота ЛС возложены на **Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов** (Food and Drug Administration, FDA), которое является одним из федеральных исполнительных департаментов Министерства здравоохранения и социальных служб.

FDA несёт ответственность за сохранение здоровья населения путём регулирования и надзора в области безопасности пищевых продуктов, табачных изделий, пищевых добавок, лекарств (как рецептурных так и безрецептурных), вакцин, медицинских приборов и ветеринарных препаратов. К сферам деятельности FDA также относятся модернизация здравоохранения и предоставление населению научной информации по применению ЛС и пищевых продуктов [3].

Организационная структура FDA включает семь ведущих центров, представленных на рис. 2.



Рис. 2. Система контроля качества, эффективности и безопасности медицинской и пищевой продукции в США

Деятельность в области фармаконадзора FDA осуществляет с помощью специальной программы **MedWatch**, которая используется на протяжении 20 лет. В программе MedWatch, медицинские работники, потребители и производители представляют отчёты о неблагоприятных побочных реакциях (НПР). На фармацевтические компании возложены организация, финансирование контроля безопасности ЛС в широкой клинической практике и ответственность за сообщения о НПР.

Онлайн-формы отчётности (добровольной отчётности) размещены на сайте FDA, с её помощью

можно сообщить о серьёзных НПР, в том числе о потенциальных и фактических ошибках при использовании лекарств, о проблемах качества продукции и терапевтической неэффективности [7]:

- Форма добровольной отчётности (Form FDA 3500) — бланк формы-извещения о серьёзной нежелательной реакции, который может быть заполнен работником здравоохранения, потребителем, пациентом и отправлен почтой или факсом;
- Форма добровольной отчётности для потребителей (Form FDA 3500 B) — специальная форма-извещение для потребителей с инструкцией по заполнению;
- Форма обязательной отчётности (Form FDA 3500 A) — обязательная форма-извещение о НПР для производителей, дистрибьюторов, импортеров ЛС.

На протяжении многих лет специалисты здравоохранения подавали большинство извещений о НПР, но в последнее время всё больше потребителей заинтересованы в участии в программе. Вызывала озабоченность потребителей техническая сложность заполнения отчётов. Учитывая этот факт, FDA, совместно с Союзом потребителей (Consumers Union) и Национальным центром охраны здоровья женщин (National Women's Health Network), разработало новую форму потребительской отчётности.

На основании новых данных о безопасности FDA принимает решения о внесении изменений в информацию о продукции, приостанавливает её обращение или отзывает с фармацевтического рынка, а также публикует на своем сайте актуальную информацию по безопасности медицинской продукции.

Кроме FDA, важным составляющим звеном системы контроля качества лекарственной продукции в США являются Фармакопейная конвенция США и Гомеопатическая Фармакопейная конвенция США.

Фармакопейная конвенция США (The U.S. Pharmacopeial Convention, USP) является научной некоммерческой организацией, которая устанавливает стандарты соответствия, качества, чистоты и стабильности лекарственных средств и лекарственных препаратов, пищевых ингредиентов и пищевых добавок [4]. С момента своего основания в 1820 году, USP осуществляет обеспечение качества лекарств на американском рынке. Опираясь на это наследие, USP в настоящее время сотрудничает с учёными, практиками и регуляторными органами более чем 140 стран, чтобы помочь защитить общественное здоровье во всём мире.

В разработке стандартов USP принимают участие более 900 экспертов-добровольцев, в том числе, международных, которые сотрудничают с USP со строгим соблюдением конфликта интересов и правил.

Фармакопея США и Национальный формуляр (USP-NF) — это ежегодно обновляемый сборник фармакопейных стандартов фармацевтических субстанций, готовых лекарственных форм, вспомогательных веществ, биологически активных добавок (БАД) и пищевых добавок, лекарственного растительного сырья, витаминов, медицинских устройств.

ЛС, присутствующее на американском рынке, в обязательном порядке должны соответствовать стандартам USP-NF, чтобы избежать возможных обвинений в фальсификации.

Стандартные образцы USP (USP стандарты) представляют собой коллекцию из более 3 000 сверхчистых образцов фармацевтических субстанций, вспомогательных ингредиентов, примесей, продуктов разложения, эксципиентов, пищевых добавок, калибратов, которые используются при проведении официальных USP-NF тестов и анализов в аналитических, клинических, фармацевтических и научно-исследовательских лабораториях.

Штаб-квартира USP находится в Северной Америке в Роквилле (штат Мэриленд) и является руководящим центром. Последние направления деятельности USP включают в себя совместные усилия по модернизации имеющихся стандартных тестов и аналитических методов, новые инициативы по дальнейшему развитию методов испытаний для скрининга ЛС на фальсификат и подлинность, совместный ответ на проблемы в области общественного здравоохранения, а также помощь в обеспечении продовольственной безопасности FDA.

USP тесно сотрудничает с научными и промышленными объединениями, деятельность которых связана с разработкой, производством, распространением и использованием ЛС, БАД и пищевых ингредиентов. С этой целью USP проводит форумы заинтересованных сторон, симпозиумы, семинары и вебинары по обсуждению «горячих тем» и вопросов.

Кроме того, USP ведёт активную образовательную деятельность в виде Фармакопейных образовательных курсов, разработанных специалистами этой организации, имеющие целью дать указания относительно толкования и применения стандартов USP. На протяжении всего года представители USP проводят в США и Канаде бесплатные семинары по актуальным вопросам текущих инициатив USP.

В ответ на растущие потребности мирового фармацевтического рынка, USP в 2005 г. открыла своё первое международное представительство в Европе в Базеле (Швейцария), что способствовало более широкому доступу к европейской фармацевтической промышленности и международным организациям здравоохранения, которые приобщаются к миссии USP для улучшения глобального общественного здравоохранения.

USP, Европейский директорат по качеству ЛС (The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM), а также японское агентство фармацевтики и изделий медицинского назначения (Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PDMA) регулярно встречаются для содействия гармонизации фармакопейных стандартов через Фармакопейную дискуссионную группу (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG). В ответ на кризис с участием фальсифицированного гепарина, члены PDG сотрудничают в целях повышения стандартов качества гепарина.

USP тесно сотрудничает с двумя ключевыми комитетами ВОЗ — Комитетом по стандартизации биологических препаратов (Expert Committee on Biological Standardization) и Комитетом экспертов по спецификациям для фармацевтических препаратов (Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations). USP регулярно предоставляет комментарии к Международным Фармакопейным стандартам (International Pharmacopoeia standards) ВОЗ.

Международное сотрудничество USP основывается на Меморандумах о взаимопонимании с разными странами:

- с Мексиканской Фармакопейной комиссией (FEUM);
- с Ассоциацией фармацевтических производителей (Sindusfarma) Бразилии;
- с Национальным институтом биологических стандартов и контроля Великобритании, чтобы помочь улучшить и гармонизировать стандарты качества биологических препаратов;
- в рамках укрепления взаимной приверженности качеству ЛС в Южной Корее;
- со странами Ассоциации стран Юго-Восточной Азии (Association of SouthEast Asian Nations, АСЕАН) с акцентом на эталоны для лекарств;
- с Вьетнамской Фармакопейной комиссией по разработке стандартов, эталонов тестирования, научной программы обмена и проектов по улучшению качества ЛС;
- с Муниципальным институтом по контролю за ЛС Гуанчжоу, Пекинским муниципальным институтом по контролю ЛС и Институтом контроля пищевой и лекарственной продукции Чжэцзян;
- с Национальным Институтом проблем управления продуктами и лекарствами в Китае и странах, в которые Китай экспортирует, в том числе США;
- с Китайской фармакопейной комиссией по совместной разработке стандартов для активных фармацевтических ингредиентов (субстанций), идентифицированных FDA;
- с индийской Фармацевтической комиссией в целях обмена информацией о качестве и безопасности ЛС.

В апреле 2009 г., USP расширил свою работу в России, подписав Меморандум о взаимопонимании с Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор). Меморандум способствовал обмену информацией и научными кадрами. Была переведена Фармакопея США и Национальный Формуляр на русский язык в качестве ключевого компонента для дальнейшего взаимодействия. USP, совместно с Росздравнадзором, в 2010 г. провёл образовательные семинары для персонала лабораторий контроля качества ЛС в России.

С 2010 г. USP сотрудничает с Научным Фармакопейным Центром качества ЛС Украины и Национальным центром экспертизы ЛС, медицинских изделий и техники Министерства здравоохранения Казахстана.

Гомеопатическая Фармакопейная Конвенция США (The Homeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States, HPUS) является самостоятельной, неправительственной некоммерческой научной организацией, в состав которой входят специалисты из разных областей медицины, фармации, биологии и химии. HPUS работает в тесном сотрудничестве с FDA, Американским институтом гомеопатии и Американской ассоциацией Гомеопатических фармацевтов [5, 6]. HPUS утверждает стандарты на вещества и субстанции, вносимые в Гомеопатическую Фармакопею США, активные ингредиенты являются официальными гомеопатическими ЛС.

Система контроля качества, эффективности и безопасности лекарств в Европе

Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) является децентрализованным органом Европейского Союза (ЕС), обеспечивающим контроль качества ЛС для человека и животных [8].

Агентство отвечает за регистрацию ЛП и научную экспертизу заявок на получение разрешений на продажу ЛС в ЕС в централизованном порядке. После принятия Европейской комиссией, централизованная торговая лицензия действует во всех странах ЕС и Европейской экономической зоны, Исландии, Лихтенштейне и Норвегии.

ЕМА имеет семь научных комитетов, которые осуществляют оценку заявок от фармацевтических компаний (рис. 3).

Комитеты состоят из членов, назначаемых ЕС, и проводят ежемесячные заседания. Оценка заявок основана на научных критериях соответствия ЛС необходимым требованиям качества, безопасности и эффективности согласно законодательству ЕС, в частности, Директиве 2001/83/ЕС с соблюдением баланса польза/риск в пользу пациентов и потребителей лекарств [9]. ЕМА сотрудничает более чем с 4 500

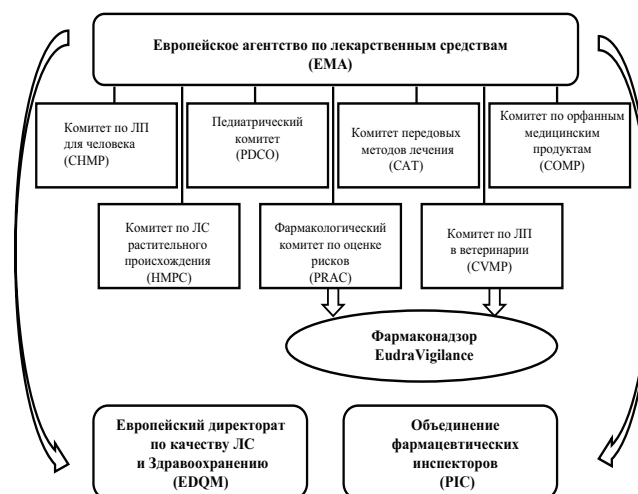


Рис. 3. Система контроля качества, эффективности и безопасности ЛС в Европе

экспертов, которые входят в состав научных комитетов и рабочих групп Агентства.

ЕМА проводит инспекционные проверки для обеспечения соблюдения стандартов GMP, GCP и GLP. Агентство поддерживает и стимулирует разработку новых ЛС; публикует руководящие принципы в отношении требований к качеству, эффективности и безопасности лекарств; обеспечивает особую помощь микро-, малым и средним предприятиям через свой офис малого и среднего бизнеса.

ЕМА является центром, объединяющим более 40 национальных регулирующих органов, Европейскую комиссию, Европейский парламент и другие децентрализованные учреждения ЕС. Агентство устанавливает партнёрские отношения со многими организациями по всему миру, в том числе с ВОЗ для укрепления своевременного обмена научной информацией и развития передового опыта в сфере регулирования обращения медицинской продукции.

Одним из важных направлений деятельности ЕМА является мониторинг безопасности ЛС, который находится в ведении Фармакологического комитета по оценке рисков. PRAC разрабатывает руководящие принципы и стандарты в сфере фармаконадзора; планы управления рисками; координирует контроль за соблюдением фармацевтическими компаниями своих обязанностей по фармаконадзору; информирует общественность о безопасности ЛС; сотрудничает с организациями пациентов и медицинских работников.

ЕМА отвечает за разработку и функционирование систем отчётности и хранения данных о НПП в базах EudraVigilance и EudraVigilance ветеринарии, а также координирует быстрое оповещение ЕС о новых данных по безопасности. Кроме того, ЕМА поддерживает деятельность Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, ENCePP) путём содействия

проведению многоцентровых независимых исследований, посвящённых безопасности продуктов, обращающихся на рынке.

С 1996 г. ключевую роль в вопросах координации стандартизации, регулировании качества ЛС, переливания крови и трансплантации органов играет **Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению** (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM), являющийся органом Совета Европы [10]. Штаб-квартира EDQM расположена во Франции (г. Страсбург).

Структурными подразделениями EDQM являются Департамент Европейской Фармакопеи (European Pharmacopoeia Department, EDP), Лабораторный департамент (Laboratory Department, DLab), Департамент биологической стандартизации, Сеть официальных контрольных лабораторий ЛС (Biological Standardization, Network of Official Medicines Control Laboratories, OMCL) и Департамент Здравоохранения (HealthCare Department, DBO), Отдел сертификации субстанций (Certification of Substances Division, DCEP), Отдел стандартных образцов (Reference Standards and Samples Division, DRS) и др.

Основными направлениями деятельности EDQM являются утверждение официальных стандартов для производства и контроля качества ЛС, сотрудничество с национальными, европейскими и международными организациями в сфере борьбы с фальсифицированной продукцией, политика безопасного использования ЛС в Европе и др.

Официальным изданием EDQM является Европейская фармакопея (European Pharmacopoeia, EP) — единый справочник официальных стандартов для контроля качества ЛС в государствах, подписавших Конвенцию о её разработке. Все производители ЛС должны применять эти стандарты качества, чтобы иметь возможность продавать ЛС в странах ЕС. EP содержит стандарты на активные и вспомогательные вещества, растительное сырьё, гомеопатические препараты, антибиотики, биологические препараты, препараты крови, плазмы, вакцин и радиофармпрепаратов.

Тесное сотрудничество EDQM и Росздравнадзора началось в 2006 г. в рамках международной конференции «Европа против фальшивых лекарств», в 2007 г. Россия получила статус наблюдателя в Европейской Фармакопейной комиссии, с 2010 г. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора получил статус ассоциированного члена OMCL [11].

Объединение фармацевтических инспекторов (Pharmaceutical Inspection Convention, PIC) было основано в 1970 г. Европейской ассоциацией свободной торговли (European Free Trade Association) и её первыми членами стали страны-участницы ЕФТА. Позднее была создана **Схема сотрудничества фармацевтических инспекторов** (Pharmaceutical In-

spection Co-operation Scheme, PIC Scheme) — менее формальная и более гибкая система сотрудничества, в основе которой лежат соглашения о сотрудничестве между органами здравоохранения разных стран. В настоящее время в состав PIC/S входят 37 национальных органов власти и международных организаций, включая ВОЗ. Секретариат PIC/S располагается в г. Женеве, Швейцария.

Ведущими направлениями деятельности PIC/S являются развитие и продвижение гармонизированных GMP стандартов и руководящих документов, обучение компетентных органов власти, оценка и переоценка инспекторов, развитие сотрудничества и сети компетентных органов власти и международных организаций.

Система государственного контроля качества ЛС в России

Контроль качества, эффективности и безопасности ЛС является одной из приоритетных задач в системе здравоохранения России в настоящее время. Для реализации этого направления создана система государственного контроля качества ЛС (далее — Система), позволяющая своевременно выявлять и изымать из обращения недоброкачественную и фальсифицированную продукцию, тем самым обеспечивая население эффективными и безопасными лекарствами [12].

Основными направлениями работы Системы являются: оценка качества, эффективности и безопасности ЛС в процессе государственной регистрации (на опытно-промышленных и промышленных образцах); экспертиза качества ЛС (проводится выборочно); мониторинг эффективности и безопасности ЛС, находящихся в обращении; инспекционный контроль (рис. 4) [13].

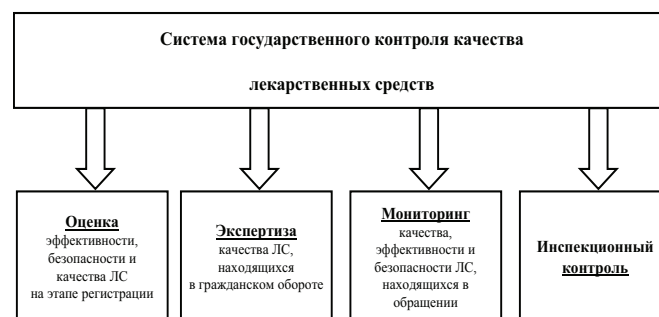


Рис. 4. Система контроля качества ЛС в России

Структурными подразделениями Системы являются Центральный аппарат Росздравнадзора, его территориальные Управления, контрольно-испытательные лаборатории, единая информационная система, органы контроля качества производителей ЛС и фармацевтических оптово-розничных организаций.

Основными элементами системы являются выявление недоброкачественных и фальсифицированных ЛС в рамках мониторинга качества, выборочный контроль качества ЛС, контроль производства, контроль за качеством и достоверностью испытаний ЛС, мониторинг безопасности ЛП, контроль проведения клинических исследований, взаимодействие с правоохранительными органами, взаимодействие с общественными организациями в сфере обращения ЛС (ассоциациями производителей, аптечных организаций и др.).

В 2010-2012 гг. Росздравнадзором велась активная работа по оснащению и вводу в эксплуатацию лабораторных комплексов, оснащённых по единым стандартам и функционирующим на единой методологической основе во всех федеральных округах РФ. В структуре лабораторных комплексов предусмотрена организация работы лабораторий по контролю качества медицинских иммунобиологических ЛС. На базе передвижных лабораторий осуществляется скрининг качества ЛС, находящихся в обращении, неразрушающим экспресс-методом контроля качества (метод БИК-спектрометрии).

В целях проведения скрининга качества ЛС Росздравнадзором сформирована библиотека спектров на ЛС, зарегистрированные на территории РФ, в настоящее время она включает 39 892 спектра для 392 наименований ЛС. Росздравнадзор, используя

сотрудничество и опыт с американскими и китайскими специалистами, приступил к практическому изучению метода Романовской спектроскопии в качестве экспресс-метода анализа ЛС.

В рамках мониторинга безопасности ЛС Росздравнадзором совершенствуется система сбора информации о НПР, обсуждается возможность интеграции электронной системы VigiFlow в информационный ресурс «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора [14].

С 2012 г. ведётся работа по мониторингу безопасности медицинских изделий, разработана и введена в эксплуатацию системы АИС Росздравнадзора «Карта информирования о неблагоприятных событиях (инциденте)/риске инцидента при применении медицинского изделия».

В целях совершенствования контроля безопасности лекарственных препаратов Росздравнадзор планирует получить статус наблюдателя в экспертном комитете ЕМА по оценке рисков фармаконадзора (PRAC).

Таким образом, приведённые в данном обзоре сведения о международных и российской системах контроля качества, эффективности и безопасности медицинской продукции свидетельствуют о тесном сотрудничестве и перспективных направлениях развития всех стран мира с целью повышения ответственности государства перед населением в данной области здравоохранения.

Литература

1. Нифантьев О.Е. Основные принципы инспектирования систем качества на фармацевтических предприятиях. // Фарматека. — 2004. — №1 (37) [<http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6002>].
2. Концепция развития системы государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (система качества фармацевтических продуктов (редакционный материал))// Аптечный бизнес, 2008, №7 [www.rsn-ing.ru/index.php/reglic/164-2012-06-21-06-37-09.html?tmpl=component&print=1&layout=default&page=].
3. Food and Drug Administration // <http://www.fda.gov>.
4. United States Pharmacopeia // <http://www.usp.org>.
5. Homeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States // <http://www.hpus.com>.
6. Homeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States (HPCUS). Procedure Manual, April 2010 Revision 4.2HPCUS Procedure Manual, 2010 (Rev 4.2) // <http://www.hpus.com/HPCUS-PM.pdf>.
7. MedWatch Online Voluntary Reporting Form (3500)// <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>
8. European Medicines Agency, EMA // <http://www.ema.europa.eu>.
9. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use // <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:en:PDF>.
10. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare// <http://www.edqm.eu>.
11. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Международная деятельность// http://roszdravnadzor.ru/aboutfederal/international_act/info.
12. Морозова Т.Е., Хосева Е.Н. Актуальные вопросы контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств отечественного производства // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — №2. — С. 54 — 58.
13. Итоги государственного контроля качества лекарственных средств, мониторинга безопасности лекарственных препаратов, контроля проведения клинических исследований лекарственных препаратов за 2010 год // <http://roszdravnadzor.ru/medicines/2969>.
14. Итоги государственного контроля качества лекарственных средств, контроля проведения доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, мониторинга безопасности лекарственных препаратов и медицинских изделий за 2012 год // <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1370330129.77145-8600.pdf>.

Система лекарственного обеспечения медицинской помощи, оказываемой заболевшим гражданам

Малаев М.Г.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Московская область, www.HealthEconomics.ru

Отсутствие системы лекарственного обеспечения медицинской помощи в России является одним из последствий развития страны по капиталистическому пути. В условиях рыночных отношений общественная система здравоохранения стала финансироваться по остаточному принципу и перестала ориентироваться на достижение активного долголетия граждан. В определенной мере это обусловлено также тем, что деньги в лечебные учреждения стали поступать в зависимости от показателей, не имеющих отношения к трудоемкости или результатам оказания медицинской помощи (в зависимости от количества посещений поликлиники, совершенных гражданами, или количества дней, проведенных гражданами на больничной койке, и т.д.). Вместе с тем на фоне финансовой стабилизации российской социально-экономической системы и увеличения расходов на систему здравоохранения становится совершенно необходимым создание системы лекарственного обеспечения медицинской помощи (СЛОМП), оказываемой гражданам в соответствии с государственными обязательствами. При отсутствии официально утвержденной общенациональной СЛОМП отдельные важнейшие принципы построения системы уже нашли свое отображение в форме обязательных требований, изложенных в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год (далее — Программа госгарантий) [1].

В соответствии с Программой госгарантий при разработке территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (включая территориальные программы обязательного медицинского страхования), органы государственной власти субъектов Российской Федерации должны определять порядок и условия оказания медицинской помощи гражданам, включающие порядок и условия обеспечения лекарственными препаратами.

Обеспечение граждан лекарственными препаратами должно осуществляться по медицинским показаниям с учётом:

1. видов, условий и форм оказания медицинской помощи;

2. порядков и стандартов медицинской помощи;
3. источников финансового обеспечения;
4. сбалансированности финансового обеспечения Программы госгарантий в целом.

В Программе не нашли своего отражения вопросы организации системы контроля деятельности медицинских организаций. Это обусловлено тем, что контроль реализации территориальных программ обязательного медицинского страхования, а также договоров на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, проводится в соответствии с установленным Федеральным фондом ОМС порядком организации и проведения контроля предоставления медицинской помощи [2].

Законом к полномочиям территориальных фондов ОМС отнесено осуществление контроля использования средств обязательного медицинского страхования медицинскими организациями (статья 34). Контролю подлежат входящие в структуру тарифа на оплату медицинской помощи расходы на приобретение лекарственных средств (статья 35), а также информация о применяемых при оказании медицинской помощи лекарственных препаратах (статья 44).

Приказом ФФОМС от 1.12.2010 г. № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» предусматривается проведение контрольных мероприятий в форме плановых и внеплановых проверок. Как плановые, так и внеплановые проверки могут проводиться в форме документарной или выездной проверки. В зависимости от поставленных целей и задач проверки проводятся в форме ревизии сохранности материальных и финансовых ценностей, или в форме надзора над выполнением проверяемых организаций требований, установленных нормативными правовыми документами. Однако в приказе нет даже упоминания о необходимости проведения контроля затрат финансовых средств, используемых для приобретения лекарственных средств. В приказе отсутствует упоминание о контроле достаточности приобретаемого ассортимента лекарственных

средств ассортименту, необходимому для обеспечения самой возможности оказания медицинской помощи, в том числе их соответствии ассортименту, указанному в стандартах медицинской помощи. Приказ не предполагает проведение сравнения цен на приобретаемые работающими в системе ОМС медицинскими организациями медикаменты с ценами, зарегистрированными в «Государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов». Не проверяется и соблюдение фармацевтическими организациями порядка формирования цены на поставляемую в медицинские организации фармацевтическую продукцию с применением уровня торговых надбавок, установленных в субъекте РФ.

Таким образом, в настоящее время организации (фонды ОМС), созданные для обеспечения финансовой устойчивости системы обязательного медицинского страхования, не в полной мере выполняют свои функции в части проведения контроля над использованием средств обязательного медицинского страхования. В частности, расходы на приобретение медикаментов и перевязочных средств, составляющие в среднем около 14% от общих кассовых расходов в системе ОМС, территориальными фондами ОМС фактически не контролируются, а нарушения выявляются преимущественно при проверке поступающих от граждан жалоб на отсутствие в медицинских организациях медикаментов, необходимых для оказания медицинской помощи.

Кроме фондов ОМС имеется большое количество организаций, надзирающих над выполнением действующего законодательства, например, Минздрав формирует требования к лекарственным препаратам и допускает их на рынок; Минпромторг выдаёт лицензии производителям, Росздравнадзор — дистрибьюторам, остальным — региональные власти; Россельхознадзор контролирует обращение лекарственных средств для ветеринарного применения; Федеральное медико-биологическое агентство проверяет качество лекарственных препаратов; Роспотребнадзор защищает права потребителей. Однако наличие «семи нянек» не особенно заметно влияет на улучшение ситуации в сфере обращения лекарственных средств [3].

Известно, что нарушения законодательства легче предупредить, чем исправлять последствия нарушений. С этой целью на протяжении 15 лет проводилась работа по созданию эффективно действующей в реальных существующих социально-экономических условиях системы лекарственного обеспечения оказываемой гражданам медицинской помощи, получившей название «формулярной системы гарантированного обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи». За прошедшее время были найдены ответы на множество вопросов, создана не только теоретическая база, но и оказана практическая помощь в составлении почти тысячи формуляров и стандартов лекарственного обеспечения лечебного процесса нескольким сотням лечебно-профилактических учреждений, оказывающих медицинскую помощь в различных условиях.

Опыт по разработке формулярной системы гарантированного обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в лечебно-профилактических учреждениях различного уровня и профиля, показал, что данная система позволяет:

1. конкретизировать обязательства государственных органов исполнительной власти перед гражданами, имеющих конституционное право на получение медицинской помощи, и медицинскими работниками, оказывающих помощь гражданам;
2. уменьшать степень авторитарного (непрофессионального) влияния на осуществление медицинскими работниками профессиональной трудовой деятельности;
3. организовать взаимодействие субъектов системы здравоохранения не только на основе административного права, но и на основе консенсуса (договоренностей об исполнении добровольно взятых на себя обязательствах);
4. ориентировать врачей на использование при оказании медицинской помощи современных технологий и методик, имеющих доказанное преимущество по сравнению с другими аналогичными технологиями;
5. стимулировать у медицинских работников желание к профессиональному росту на основе постоянного обучения;
6. восстанавливать нормальное функционирование фармацевтического рынка и ориентировать производителей на производство фармацевтической продукции, необходимой медицинским работникам для максимально эффективного воздействия на этиологию и патогенез заболеваний при наименьшей вероятности возникновения нежелательных эффектов, т.е. наиболее безопасной для больных;
7. проводить многофакторный количественный и качественный анализ, а также оценивать деятельность каждого субъекта системы здравоохранения по конечным результатам;
8. повышать эффективность использования финансовых средств и материально-технических ресурсов за счёт управленческих решений, оперативно принимаемых по результатам анализа и с учётом экспертных (аудиторских) заключений;
9. организовать деятельность многоуровневой и эффективной системы учёта и контроля использования финансовых и материально-технических ресурсов при оказании медицинской помощи гражданам в медицинских организациях вне зависимости от формы собственности и ведомственной подчиненности.

Наиболее простым и эффективным методом предупреждения нарушений при размещении заказов на поставку медикаментов, необходимых для оказания медицинской помощи в конкретной медицинской организации, является проведение закупок в соответствии с разработанными в каждой организации стандартами лекарственного обеспечения лечебного процесса. Стандарты лекарственного обеспечения лечебного процесса, также как и стандарты медицинской помощи, по своей сути являются перечнями,

имеющими форму регистров, т.е. перечней, составленных с учётом двух независимых друг от друга показателей (перечень заболеваний и перечень лекарственных средств, использующихся при оказании медицинской помощи). Стандарты лекарственного обеспечения лечебного процесса разрабатываются на основе результатов анализа сгруппированных по классам МКБ-10 [4] обращений граждан в конкретную медицинскую организацию за медицинской помощью, а также результатов анализа проведённых за предшествующие периоды времени закупок или использования лекарственных средств. Актуализация стандартов лекарственного обеспечения лечебного процесса проводится с учётом требований действующего законодательства, а также рекомендаций, содержащихся в утверждаемых Минздравом РФ стандартах медицинской помощи, в клинических рекомендациях и в прочих источниках, содержащих достоверную информацию о научно доказанном положительном действии лекарственных средств.

В соответствии с п. 4 ст. 37 закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [5] в стандартах медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, должны указываться усредненные показатели частоты применения в соответствии с инструкцией по применению всех зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов, разрешенных к медицинскому применению. Назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, т.е. не прошедших процедуру государственной регистрации, допускаются по решению врачебной комиссии в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям). Для формирования из данных, имеющихся в Государственном реестре лекарственных средств, стандартов медицинской помощи в форме регистров требуются считанные минуты. Однако стандарты медицинской помощи до сих пор не разработаны при том, что должны вступить в действие с 1 января 2013 года.

В соответствии со ст. 80 закона не подлежат оплате за счёт личных средств граждан при оказании медицинской помощи в рамках Программы госгарантий лекарственные препараты, включенные в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (далее — Перечень ЖНВЛП), а также лекарственные препараты, назначаемые по жизненным показаниям. Органы управления здравоохранением субъекта Российской Федерации по согласованию с территориальным фондом обязательного медицинского страхования могут при наличии соответствующего финансового обеспечения сформировать сверх Перечня ЖНВЛП территориальные перечни лекарственных средств, необходимые для обеспечения лечебного процесса, проводимого в лечебно-профилактических учреждениях различного уровня и профиля [6].

Стандарты медицинской помощи, утверждаемые Минздравом РФ, предназначены не для врачей, а для

организаторов здравоохранения, обязанных рассчитывать стоимость лечения каждого заболевания и потребность конкретного медучреждения в финансировании на определённый период [7]. Выполнить данное указание возможно при условии разработки в каждой медицинской организации стандартов лекарственного обеспечения лечебного процесса. В соответствии со ст. 17 закона «О техническом регулировании» [8] стандарты организаций могут разрабатываться и утверждаться ими самостоятельно исходя из необходимости применения этих стандартов для повышения уровня безопасности жизни и здоровья граждан (ст. 11) за счёт использования полученных в различных областях медицины знаний и результатов исследований. Порядок разработки, утверждения, учёта, изменения и отмены стандартов устанавливается организациями самостоятельно с учётом добровольного применения стандартов, максимального учёта при разработке стандартов законных интересов заинтересованных лиц, а также обеспечения условий для единообразного применения стандартов.

В разрабатываемых медицинскими организациями стандартах лекарственного обеспечения лечебного процесса указываются лекарственные средства, необходимые для оказания медицинской помощи в конкретной медицинской организации, исходя из утверждённого порядка, имеющихся условий и возможностей для оказания различных видов медицинской помощи. Хорошим подспорьем при разработке стандартов лекарственного обеспечения лечебного процесса является Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, содержащее информацию об уровне/категории доказательности применения лекарственных средств по наиболее значимым показаниям. При наличии данных о частоте назначения лекарственных средств по определённому коду МКБ-10, ориентировочной дневной дозе, эквивалентной курсовой дозе, стоимости единицы действующего вещества и количестве больных не представляет большого труда рассчитать потребность в финансовых средствах и в количестве потребительских упаковок необходимых для гарантированного обеспечения лечебного процесса. И наоборот, зная сумму выделяемых финансовых средств можно определиться с возможным при данном уровне финансового обеспечения ассортиментом лекарственных средств.

Использование не защищённых патентом (международных) наименований лекарственных средств и форм выпуска, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств, позволяет сформировать техническое задание для закупки медикаментов у фармацевтических организаций в полном соответствии с имеющими требованиями. Представление поставщиками (фармацевтическими организациями), спецификаций в стандартизированном виде, позволяет сформировать или актуализировать на их основе документ — формуляр гарантированного обеспечения лечебного процесса лекарственными средствами, приобретёнными медицинской организацией. Формуляр гарантированного обеспечения

лечебного процесса лекарственными средствами также является перечнем, но в отличие от реестров или регистров он имеет объёмную форму, т.к. позволяет учитывать изменения как минимум по трём не связанным между собой показателям. Обязательными для включения в формуляр являются коды МКБ-10, отражающие структуру заболеваемости среди обращающихся за медицинской помощью граждан, информация о лекарственных средствах (фармакологическая группа, международное и торговое наименование, форма выпуска, дозировка), а также финансовые показатели. Учитывая, что объём невозможно отобразить на плоском листе бумаги, формуляр гарантированного обеспечения лечебного процесса лекарственными средствами делается в среде программы MS Excel, позволяющей при распечатке скрыть (но не уничтожить!) столбцы, содержащие информацию о финансовых и прочих (наименование фирмы-производителя, стоимость 1 дозы и т.д.) дополнительных показателях. Распечатанный документ, содержащий распределённую по классам МКБ-10 информацию о характеристике приобретённых и имеющихся в наличии лекарственных средств, позволяет оформлять его уже как договор присоединения.

Договором присоединения в соответствии со статьей 428 Гражданского Кодекса РФ признаётся договор, условия которого определены одной из сторон в формулярах или иных стандартных формах и могли быть приняты другой стороной не иначе, как путём присоединения к предложенному договору в целом. Присоединившаяся к договору сторона вправе потребовать расторжения или изменения договора, если договор присоединения исключает или ограничивает ответственность другой стороны за нарушение обязательств, либо содержит другие явно обременительные для присоединившейся стороны условия, которые она не приняла бы при наличии у неё возможности участвовать в определении условий договора.

Наличие разработанного в медицинской организации договора присоединения в виде формуляра гарантированного обеспечения лекарственными средствами лечебного процесса, согласованного после проведённых проверок на соответствие действующим нормативным документам органом управления здравоохранением и территориальным Фондом ОМС, позволяет осуществлять согласованную дея-

тельность участников реализации Программы госгарантий в условиях единого информационного пространства. Единое информационное пространство создаёт условия для эффективного функционирования системы контроля, позволяющей выявлять нарушение принятых сторонами обязательств и оперативно их устранять, используя рычаги административного управления.

Таким образом, все задачи, которые должна решать национальная система лекарственного обеспечения медицинской помощи, решаются при использовании формулярной системы гарантированного лекарственного обеспечения медицинской помощи, оказываемой заболевшим гражданам в соответствии с Конституцией РФ за счёт государственного финансирования.

Формулярная система гарантированного обеспечения лекарственными средствами лечебного процесса, реализуемого медицинскими работниками при оказании медицинской помощи заболевшим гражданам, полностью соответствует имеющимся правовым и нормативным требованиям, универсальность системы позволяет использовать её возможности в различных условиях оказания медицинской помощи. Не маловажно и то, что внедрение системы не требует выделения дополнительных финансовых средств.

Данная система не имеет никакого отношения к системе оказания социальной помощи, имеющей целью повышение финансового и материального благополучия отдельных категорий граждан за счёт полной или частичной финансовой компенсации понесённых ими расходов на приобретение лекарственных средств при лечении в амбулаторно-поликлинических условиях. Для адресной финансовой поддержки этих граждан вполне достаточен механизм оказания финансовой помощи, действующий в органах социальной защиты населения, т.к. многочисленными исследованиями доказано, что большинство больных не соблюдают назначенный врачом режим приёма лекарственных средств. Вместо предполагаемого введения так называемого «лекарственного страхования» или «лекарственного возмещения» достаточно отрегулировать механизм компенсации затрат на приобретение лекарственных средств, назначенных лечащим врачом, аналогично механизму, действующему при компенсации затрат на оплату услуг ЖКХ.

Литература

1. Постановление Правительства РФ от 22.10.2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
2. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
3. В России обнаружилось слишком много регуляторов сферы здравоохранения. 30.10.2012 (http://www.vedomosti.ru/politics/news/5526381/slishkom_mnogo_nyanez?from=newsletter-editor-choice).
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр).
5. Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
6. Инструкция о порядке назначения лекарственных средств. Приложение N 12 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 февраля 2007 г. № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».
7. Вероника Сковцова: «Глобальную профилактическую среду в России нужно создавать всем миром» 03.10.2012 (<http://www.lawinrussia.ru/node/174152>).
8. Федеральный закон от 27 декабря 2002 года N 184-ФЗ «О техническом регулировании».

Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом

Хосева Е.Н., Морозова Т.Е.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Введение

Мировая фармацевтическая промышленность в настоящее время выпускает более 300 тыс. наименований лекарственных препаратов (ЛП), при этом применяется на практике только около 20 тыс. Так, например, на фармацевтическом рынке в Норвегии присутствует порядка 1,5 тыс. наименований ЛП, в США — около 26 тыс., в Швейцарии — около 25 тыс., в России — более 22 тыс. [1, 2].

По данным IMS Health и DSM Group, в настоящее время на долю генериков приходится от 77 до 88% в натуральном выражении с тенденцией к увеличению [3]. В США на долю генерических препаратов приходится 12% фармрынка, в Канаде — 64%, Японии — 30% [4]. Доля генериков на рынках европейских стран колеблется от 25% и приближается к 100%. Высокий уровень пенетрации генерических ЛП отмечается в Германии (85%), Польше (85%), Великобритании (80%) и Франции (80%) [5].

В России на долю генериков приходится абсолютное большинство. Так в Государственном реестре ЛС [2] в 2010 г. было зарегистрировано 19 347 наименований, из них оригинальные препараты составляли всего 7,5% (1 451), генерики — 92,5% (17 896 наименований) [6].

Особенности терминологии оригинальных и воспроизведённых лекарственных препаратов в России и за рубежом

На фармацевтическом рынке присутствуют два вида препаратов — оригинальные и воспроизведённые. Согласно статье 4 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» определены понятия оригинального и воспроизведённого ЛП [7]:

- *оригинальное лекарственное средство* — лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию

или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов;

- *воспроизведённое лекарственное средство* — лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства.

В литературе наиболее часто употребляются термины «оригинальный» препарат или «брендовый» (англ. «innovator product», «branded product»). В документах Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO, ВОЗ) применяется термин «**innovator pharmaceutical product**» — *это продукт, впервые разрешённый к применению на основе документа о его качестве, безопасности и эффективности.*

В отношении воспроизведённых ЛП применяют термины «генерик» или «дженерик» (англ. generic product), что в дословном переводе с английского означает «непатентованный». ВОЗ, ввиду различной трактовки термина «генерик» в разных странах, рекомендует использовать термин «**мультиисточниковые лекарственные препараты**» (англ. multi-source pharmaceutical products) — *фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые могут быть или не быть терапевтически эквивалентными* [8].

Согласно ВОЗ, фармацевтически эквивалентные ЛП содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции (субстанций) в одной и той

же лекарственной форме, которая отвечает одинаковым или сопоставимым стандартам качества, и предназначены для одного пути введения.

Фармацевтически альтернативные ЛП содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции (субстанций), но различаются по лекарственной форме (например, таблетки и капсулы) и/или по химической формуле (различные соли, эфиры) [9].

По данным Директивы Европейского союза 2004/27/ЕС под **генерическим продуктом** следует понимать ЛП, имеющее такой же качественный и количественный состав активных субстанций и такую же лекарственную форму, как референтный препарат, и чья биоэквивалентность референтному препарату подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности [10].

Экономические преимущества генериков в системе здравоохранения

В последние годы смещение потребления ЛП в сторону генериков становится мировой тенденцией ввиду их высокой экономической выгоды. По подсчётам Европейской ассоциации генерических препаратов (European Generic Medicines Association, EGA), в странах Европейского Союза (ЕС) экономия расходов на лекарства за счёт воспроизведённых препаратов составляет ежегодно 30 млрд. евро [11]. В США за последние 10 лет использование генериков позволило сэкономить системе здравоохранения 734 млрд. долларов [12].

Увеличение генериков на фармацевтическом рынке благоприятно влияет на экономию бюджетных средств стран. В результате истечения сроков патентной защиты большинства оригинальных продуктов, начиная с 2012 г. и в ближайшие 5 лет на фармацевтический рынок будет выведено 202 наименования генериков, в этот же период ожидается появление на рынке 254 инновационных ЛП. Выход на рынок новых оригинальных препаратов влечёт за собой повышение расходов, вместе с тем, увеличение доли генериков на фармацевтическом рынке способствует экономии бюджетных средств и сокращению государственных расходов на ЛС [13].

В Великобритании и Германии генерики становятся доступными с момента получения торговой лицензии, тогда как в других странах более длительный период вывода генериков на рынок обусловлен регуляторными процедурами, связанными с ценообразованием. Во многих европейских странах стоимость ЛП строго регулируется государством (Франция, Польша, Греция, Португалия, Венгрия), в других странах на стоимость влияет конкуренция (Великобритания, Германия) [11].

Стоимость генерического ЛС в странах ЕС устанавливается в процентном соотношении к цене

оригинального продукта. Так в Польше цена на генерик в среднем на 45% ниже стоимости оригинала, в Венгрии и Германии — на 55%, в Португалии, Греции и Франции — на 60%, в Великобритании — на 75% [11].

В Российской Федерации применяется метод прямого регулирования цен на ЛП, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) путём регистрации предельных отпускных цен. В настоящее время в России компании-производители рассчитывают предельные цены на лекарства с учётом цен в других странах и цен на аналогичные ЛП. Также в расчёт принимается фактическая цена препарата за определённый период времени и фактические расходы на производство лекарств из Перечня ЖНВЛП.

В среднем в России воспроизведённые ЛП дешевле оригинальных всего на 5-7%, при этом бывают ситуации, когда генерик даже превосходит по стоимости оригинальный продукт. Так, например, предельная цена противоопухолевого генерика гемцитар («Биокад»), в 2 раза выше предельной цены на оригинальный гемзар (Eli Lilly) — 8 348,4 руб. против 4 113 руб. и 1 765,8 руб. против 990 руб.; генерика винорелбина производства Teva и оригинала винорелбина производства Medac: 10 800 руб. против 5 647,47 руб. [14].

Основная причина такого положения дел обусловлена несовершенством метода регистрации цен на препараты из Перечня ЖНВЛП, который для импортных ЛП учитывает стоимость поставки в Россию за прошлый год и цену в референтных странах. Любое изменение в регистрационных документах на ЛП в России требует обязательной перерегистрации цены, которая уже не может быть выше имеющейся на рынке. Это приводит к тому, что импортный оригинальный препарат становится дешевле воспроизведённого. Отечественные производители, в отличие от зарубежных, могут один раз в год поднять цену на ЛП на уровень инфляции, при этом, даже если изначально на оригинальный и генерический препараты были зарегистрированы одинаковые цены, российский аналог ежегодно становится дороже на 6-8% [14].

В настоящее время в нашей стране рассматриваются различные варианты государственного регулирования цен на ЛС с учётом мирового опыта [15]. Только тщательный, взвешенный анализ имеющихся мировых практик в вопросах ценообразования, предложений различных экспертов и ведомств позволит в итоге сформировать современную систему ценообразования ЛС. Новый подход в ценообразовании должен обеспечить переход к новой системе возмещения государством затрат на лечение и способствовать технологическому росту российской фармацевтической отрасли [16].

Проблемные аспекты качества воспроизведённых лекарственных препаратов

Замена оригинальных ЛП воспроизведёнными является одним из очевидных способов снижения стоимости лечения и повышения доступности терапии для широких слоёв населения. Однако снижение стоимости лекарства не всегда позволяет сохранить качество воспроизведённого препарата [17].

В странах ЕС генерики, наряду с инновационными ЛС, отвечают общим требованиям качества, эффективности и безопасности, заложенным в рамках гармонизированных регламентов [18-20].

В России качество препарата оценивается фармакопейными методами, описанными в нормативной документации (НД), при этом традиционно проводится анализ на установление подлинности ЛП, оценка его чистоты и количественное определение. В НД могут быть заложены методики, оценивающие качество ЛП по специфическим, характерным для конкретной лекарственной формы параметрам (например, средняя масса таблеток, однородность дозирования и др.) [21].

В нашей стране на каждый воспроизведённый ЛП имеется отдельная НД как для отечественного, так и для зарубежного продукта. Для отечественных препаратов этим документом является фармакопейная статья предприятия (ФСП). При этом каждый производитель, руководствуясь общими фармакопейными статьями, а также ориентируясь на зарубежные фармакопеи и существующие НД других производителей, может закладывать в свои НД нормы, которые впоследствии приведут к ухудшению качества препарата [21].

При соблюдении норм чистоты, заложенных в единый государственный фармакопейный стандарт качества ЛП, гармонизированный с европейскими стандартами, вопрос влияния примесей на качество препарата, как правило, не возникает. Однако в нашей стране такого стандарта качества (т.е. государственной фармакопеи), в полноценном виде пока нет, а существующая нормативная документация производителей в виде ФСП и НД разнообразна. Что ставит под сомнение параметры качества выпускаемой продукции и косвенно влияет на их эффективность и безопасность [22].

На качество воспроизведённого ЛП существенное влияние оказывают качество субстанций и вспомогательных веществ, а также качество упаковки [23]. Качество субстанции является важным фактором, поскольку составляет почти половину затрат на производство препарата. Качество таких субстанций может быть невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящих к появлению токсичных примесей и продуктов деградации. Для выявления тонкостей в изменении синтеза необходима химико-аналитическая экспертиза субстанции.

Качество генериков зависит не только от активной субстанции, но и от вспомогательных веществ, которые также могут оказывать влияние на биодоступность и приводить к развитию токсических и аллергических реакций. Требования к вспомогательным веществам должны быть такими же, как к активному веществу. Кроме этого, на качество генерика могут влиять упаковочные материалы, а также климатические условия хранения ЛП.

Таким образом, в нашей стране имеется острая необходимость введения единых стандартов качества, которые позволят обеспечить эффективность и безопасность генерических ЛП.

Современный взгляд на эквивалентность и взаимозаменяемость оригинальных и генерических лекарственных препаратов

В настоящее время проблема взаимозаменяемости ЛП обусловлена как терапевтическими, так и экономическими аспектами. В нашей стране отсутствуют чёткие критерии взаимозаменяемости и законодательно не закреплено понятие взаимозаменяемого ЛП. Во многих странах мира лекарства, имеющие одно и то же международное непатентованное наименование (МНН) признаются взаимозаменяемыми, тогда как в нашей стране назначение таких препаратов, выписка и закупка для государственных нужд определяется лечащим врачом по его личному усмотрению [24].

Выделяются следующие виды эквивалентности: фармацевтическая, биологическая и терапевтическая. В странах ЕС и в США используют следующее толкование фармацевтической эквивалентности ЛС:

- Лекарственные препараты *фармацевтически эквивалентны*, если они содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, отвечают требованиям одних и тех же или сходных стандартов [25, 26]. Одинаковость ингредиентов определяет фармацевтическую эквивалентность лекарственных средств.
- Два лекарственных препарата являются *биоэквивалентными*, если они фармацевтически эквивалентны или являются фармацевтически альтернативными, а показатели их биодоступности после применения в одинаковой молярной дозе при одинаковых условиях сходны до такой степени, в которой их эффекты являются по существу одинаковыми [9].
- Биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность являются фактически равнозначными понятиями. По определению ВОЗ, два лекарственных препарата являются *терапевтически эквивалентными*, если они фармацевтически эквивалентны или являются фармацевтически альтернативными, и после применения в одной

молярной дозе их эффективность и безопасность являются по существу одинаковыми, когда они применяются одним путём при условиях, описанных на упаковке (в инструкции).

Известен факт, что изучение биоэквивалентности имеет существенные ограничения: объектом исследования являются только воспроизведённые ЛП, предназначенные для внесосудистого введения, действие которых опосредовано появлением ЛС в системном кровотоке (таблетки, капсулы, суспензии, суппозитории, пластыри). Тест на биоэквивалентность невозможно выполнить для препаратов местного действия, предназначенных для ингаляций, инъекционного введения. Однако даже положительный тест на биоэквивалентность не гарантирует сопоставимости воспроизведённого и оригинального ЛП по эффективности и безопасности.

На сегодняшний день Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) издаётся важный документ — «Разрешённые к применению лекарственные препараты с указанием их терапевтической эквивалентности», или «Оранжевая книга» («Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations» [27], в которой определены основные критерии взаимозаменяемых ЛС [22]:

- ЛП должны быть разрешены к применению как эффективные и безопасные;
- препараты должны являться фармацевтически эквивалентными: должны содержать одинаковые активные ингредиенты с одинаковой дозировкой или концентрацией в одинаковой лекарственной форме, должны быть предназначены для одного пути введения и соответствовать стандартам по количественному содержанию, чистоте и подлинности;
- препараты должны являться биоэквивалентными, что устанавливается путём изучения концентрации ЛП или его метаболитов в биологических жидкостях, или путём сравнительного изучения эффектов, вызываемых ЛП, или путём сравнительного клинического исследования, или путём сравнительного исследования растворения действующего вещества из лекарственной формы;
- препараты должны иметь надлежащую инструкцию;
- препараты должны производиться в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики.

«Оранжевая книга» представляет собой единый формуляр ЛП, в котором оценка терапевтической эквивалентности препаратов представлена в виде буквенного кода А или В. Препараты, отнесённые к категории А, являются терапевтически эквивалентными;

для препаратов категории В биоэквивалентность не установлена и FDA не рекомендует их использовать в качестве замены.

В России определение терапевтической эквивалентности в соответствии с новым законом «Об обращении лекарственных средств» (№61-ФЗ от 12 апреля 2010 г.) имеет следующее содержание: **исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов** — вид клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определённой лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении [7].

В отличие от биоэквивалентности, определение которой регламентируется жёсткими стандартами и не вызывает, как правило, неоднозначностей в трактовке результатов, отсутствие чётких определений терапевтической эквивалентности приводит к неуверенности как врачей, так и пациентов в правильности выбора тех или иных препаратов генерического ряда.

В настоящий момент в России при выборе генерического препарата можно руководствоваться лишь тем, что биоэквивалентность ЛС является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности.

Как правило, большинство оригинальных препаратов производятся в соответствии со стандартами качественной клинической практики (Good Manufacturing Practice, GMP) и проходят клинические испытания. Произведённые вне соблюдения данных стандартов ЛП нельзя считать однородными по всем выпущенным сериям, что может влиять на их эффективность и безопасность [28].

При этом важно отметить, что государственный контроль качества не решит данной проблемы, даже если можно было сделать анализ для всех выпускаемых и импортируемых ЛП. Поэтому в настоящее время приоритетным становится обеспечение качества выпускаемой лекарственной продукции, что возможно только при внедрении на отечественных фармацевтических заводах стандартов GMP.

В нашей стране необходимо создание базы ЛП, которые также будут разделены на 2 группы (по аналогии с «Оранжевой книгой»): одна — генерики, имеющие доказательства биоэквивалентности, вторая — ЛП имеют только данные по фармакокинетике, а результаты исследования биоэквивалентности в стадии изучения или отсутствуют [29].

Таким образом, на сегодняшний день в России на законодательном уровне отсутствуют понятие и критерии определения взаимозаменяемости ЛС, нет централизованной базы данных для врачей и провизоров по оригинальным и воспроизведённым лекарствам. Врач не имеет информации о том, какое торговое название соответствует оригинальному препарату, а какое генерическому.

Доступность объективной информации о терапевтической эквивалентности генериков позволит специалистам уверенно использовать взаимозаменяемые лекарства, принимать во внимание их экономические преимущества, а значит, повысить качество медицинского обслуживания населения.

Отношение потребителей и медицинских работников к воспроизведённым лекарственным средствам

Среди населения в последние годы отмечается повышенный спрос и рост доверия генерическим препаратам. Так, согласно данным исследования, проведённого компанией Benenson Strategy Group в США в 2009 г., 63% опрошенных респондентов предпочитают замену оригинального препарата на воспроизведённый ввиду более низкой его стоимости, 85% — поддерживают идею реформирования системы здравоохранения за счёт увеличения выписки генериков. Большинство респондентов (80%) отметили, что чаще приобретают генерики, потому что они так же безопасны и эффективны, как и оригинальные препараты, но более доступны. Из тех, кто покупал лекарства в последние три месяца, генерик приобрели 61%, а оригинальный препарат — 45% покупателей. При этом многие американцы, перешедшие на генерики, не рассматривают это как временную меру, в следующий раз купить генерик планируют 83% опрошенных, а оригинальный препарат только 14% [30].

В нашей стране также проводилось изучение мнения потребителей относительно воспроизведённых ЛП. По результатам общенационального исследования потребителей HealthIndex [31], проведённого в 4 квартале 2012 г. среди 6 605 потребителей старше 16 лет в 47 городах России было установлено, что большая часть населения России (63%) не знает, чем отличаются оригинальные ЛП от воспроизведённых, 13% считают, что разницы нет, так как у этих препаратов одинаковое действующее вещество, 19% отметили, что оригинальные препараты дороже, 11% — что они чаще являются импортными. Только каждый десятый потребитель посчитал, что оригинальные препараты эффективнее генериков. Около трети опрошенных респондентов (27%) отдадут предпочтение ЛП отечественного производства, 23% — импортного, около трети (28%) считают, что страна происхождения не влияет на выбор препарата, а 22% затруднились с ответом, что может свидетельствовать о несущественном значении для них этого фактора при покупке ЛП [31].

Что касается медицинских работников, то большинство врачей и фармацевтов отдадут предпочтение оригинальным препаратам, при этом, не имея чёткого представления о различии между инновационным и генерическим ЛП. В социологическом исследовании, проведённом ЦМИ «Фармэксперт» в 2008 г., приняли участие 670 врачей (терапевтов и кардиологов) и 150 провизоров в г. Москве и г. Иркутске [30]. Анкетирование показало, что смысл терминов «инновационный

препарат», «брендируемый» и «небрендируемый» генерик не вполне ясен врачам и провизорам.

В результате опроса было установлено, что 83% работников аптек и 78% врачей не смогли объяснить, что такое «небрендируемый генерик», а синонимом термина «инновационный препарат» около трети опрошенных посчитали «новый препарат». Из предложенных вариантов наибольшее предпочтение было отдано такой характеристике инновационного ЛС: «Это самые современные препараты, которые обеспечивают максимальный терапевтический эффект» (80% врачей и 65% провизоров). Большинство врачей (69%) предпочли использовать инновационные препараты в своей практике, объясняя, что это «препараты нового поколения», «они наиболее эффективны и безопасны». Однако в реальной практике брендируемые генерики и инновационные препараты выписывались опрошенными врачами примерно одинаково (60% кардиологов и 55% терапевтов выписывают инновационные ЛС, 40% и 45% — генерики) из-за высокой стоимости, недоступности и отсутствия опыта применения их применения. Среди провизоров 52% отдали предпочтение инновационным ЛП («максимальная эффективность», «безопасность», «факт проведения клинических исследований»), брендируемые генерики рекомендовали 48% респондентов. Более половины провизоров (57%) провизоров считали, что различия между инновационными препаратами и генериками существуют, при этом 32% говорили о цене, а 22% — о скорости действия. Врачи и провизоры выписывали и рекомендовали брендируемые генерики, потому что они «доступны по цене» и «эффективны». Достоинства небрендируемых генериков врачи в основном связывали с ценовым фактором, считая их при этом низкоэффективными.

Выводы

Таким образом, необходимо отметить, что воспроизведённые ЛП на современном этапе являются важным звеном системы лекарственного обеспечения населения.

Увеличение числа генериков на фармацевтическом рынке способствует существенной экономии бюджетных средств государства в области лекарственной политики.

В России несовершенство системы ценообразования в сфере обращения ЛП ведёт к высокой стоимости воспроизведённых препаратов.

Внедрение в нашей стране стандартов GMP повысит качество генериков, а вместе с тем, эффективность и безопасность.

Закрепление на законодательном уровне критериев взаимозаменяемости ЛП, создание единой базы оригинальных и воспроизведённых препаратов и доступность информации об их био- и терапевтической эквивалентности позволит повысить качество оказания медицинской помощи населению.

Литература

1. Рейхарт Д.В. Безопасность и эффективность воспроизведенных лекарственных средств в социально-ориентированной системе лекарственного обеспечения Российской Федерации // Автореф. дисс. ... уч. ст. докт. биол. наук, 2010. — 32 С.
2. Государственный реестр лекарственных средств / URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
3. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства — реалии современного фармацевтического рынка // URL: http://www.remedium.ru/section/state/detail.php?ID=46319&SHOWALL_1=1.
4. Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность лекарственных препаратов. // Медицинская газета «Здоровье Украины». — Киев, 2008. — №5. — С. 12-16.
5. Дмитрик Е. Прогноз расходов на лекарственные средства для стран ЕС до 2016 г. // Аптека. — №897 (26) 01.07.2013 / URL: <http://www.apteka.ua/article/239552>.
6. Верстакова О.Л. Доклад «Современные требования к экспертизе эффективности и безопасности лекарственных средств» // VII Ежегодная межрегиональная конференция «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи», Сочи, 26.06.2011 г. / URL: http://www.fru.ru/sochi/sochi_pr_2011/26/kachestvo_LS/Verstakova.pdf.
7. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета от 14 апреля 2010 года, № 5157.
8. Guidance on the Selection of Comparator Pharmaceutical Product for Equivalence Assessment of Interchangeable Multisource (Generic) Products. — WHO Technical Report Series, №902, 2002.
9. Доклад Федеральной антимонопольной службы о состоянии конкуренции в Российской Федерации. — Москва, 2013. — С. 326-330. // http://www.fas.gov.ru/about/list-of-reports/list-of-reports_30077.html.
10. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
11. Дмитрик Е. Прогноз расходов на лекарственные средства для стран ЕС до 2016 г. // Аптека. — №897 (26) 01.07.2013 / URL: <http://www.apteka.ua/article/239552>.
12. Сергеева О. Американо-российские соотношения. Пациенты в США переходят на дженерики, в России — пока нет // «Фармацевтический вестник», №27 (559) Сентябрь 08, 2009 г. // URL: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/staryj-arxiv-gazety/15770.html#.Uj3MoZKGE5s>.
13. Из Доклада «EU pharmaceutical expenditure forecast» Исполнительного агентства по вопросам здравоохранения и защиты прав потребителей (Executive agency for health and consumers — ЕАHC) // URL: <http://www.apteka.ua/article/239552>.
14. Дранишников М. Страна непуганных пациентов // «Ведомости» от 20.02.2013, №28 (3290) / URL: www.vedomosti.ru/companies/news/9292441/strana_nepuganyh_pacientov.
15. Трофимова Е. Дифференцированное ценообразование на фармацевтическом рынке в разрезе различных стран // Ремедиум, 2013 — №2 (192). — С.8-18.
16. Гильдеева Г.Н., Старых Д.А. Роль государства в обеспечении финансовой доступности лекарственных препаратов для населения // Управление здравоохранением. — 1/2012 (32) / URL: <http://mda-cro.com/rus/news/18.html>.
17. Максимов М.Л. Выбор между оригиналом и дженериком в повседневной практике // Лечебное дело. — 2012, №1. — С. 10-15.
18. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Organization of The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. M4. — Geneva: ICH, 2004 / URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3__organisation.pdf.
19. Numbering and Section Headers have been edited for consistency and use in e-CTD as agreed at the Washington DC Meeting, September 11-12, 2002.
20. The Annex: Granularity Document has been revised at the Steering Committee held in Osaka, November 11, 2003 and has been corrected on January 13, 2004: The table for Module 2 has a row for 2.3.S.7 added.
21. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты // Ведомости НИЦ ЭСМП. 2007. № 1. С. 6-11.
22. Дорофеев В.Л. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств требует решения многих важных вопросов // Новости GMP 1(3) / весна 2012. — С. 60-63. / URL: <http://www.readoz.com/publication/read?i=1049617#page60>.
23. Ушкалова Е.А. Российский фармацевтический рынок: проблемы качества воспроизведенных препаратов // Трудный пациент. — №7-8. — 2005. / URL: http://www.t-pacient.ru/archive/n7n8-2005/n7n8-2005_787.html.
24. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp. 231-244.
25. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000.
26. Multisource (Generic) Pharmaceutical Product: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. — WHO Technical Report Series, №937, 2006.
27. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations // URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>.
28. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача / Русский медицинский журнал 2008 г, том 16, № 5. — С. 333 — 337.
29. Дорофеев В.Л. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств требует решения многих важных вопросов // Новости GMP 1(3) / весна 2012. — С. 60-63. / URL: <http://www.readoz.com/publication/read?i=1049617#page60>.
30. Сергеева О. Американо-российские соотношения. Пациенты в США переходят на дженерики, в России — пока нет // «Фармацевтический вестник», №27 (559) Сентябрь 08, 2009 г. // URL: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/staryj-arxiv-gazety/15770.html#.Uj3MoZKGE5s>.
31. Отношение населения к препаратам в зависимости от страны происхождения и оригинальности продукта // Synovate Comcon HealthIndex. Дайджест исследований конечных потребителей. — Выпуск XII (II — 2013) / URL: www.comcon-2.com/download.asp?505.

Применение аудита с целью оптимизации закупок лекарственных средств медицинскими организациями

Малаев М.Г.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Московская область, www.HealthEconomics.ru

В нашей стране аудит рассматривается только как деятельность в области юридического права или в области контроля финансовой деятельности банков и предприятий, хотя исторически аудит первоначально был применён именно к медицинской деятельности. Функцией аудита является не только повышение творческой инициативы работников с целью повышения производительности их труда, но также повышение эффективности использования имеющихся в организации финансовых и материальных ресурсов. Невозможно создать эффективно действующую систему лекарственного обеспечения без перехода от методов административно-командного управления к компетентному экономическому управлению, основанному на результатах постоянно проводимого анализа хозяйственной и медицинской деятельности. Выполненная работа показывает возможность применения аудита с целью оптимизации ассортимента лекарственных средств, закупаемых медицинскими организациями для обеспечения медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях.

Введение

Оказание медицинской помощи заболевшим гражданам в большинстве случаев требует применения тех или иных лекарственных средств. Ни одно лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ) не только не способно приобрести, но и не нуждается в приобретении всего ассортимента лекарственных средств, реализуемых на фармацевтическом рынке. Известно, что разработка ассортимента лекарственных препаратов минимального, но достаточного для реализации используемых в ЛПУ технологий оказания медицинской помощи, является основным условием, соблюдение которого обязательно для оказания эффективной помощи большей части больных. Очень небольшому количеству пациентов могут потребоваться иные лекарственные средства или медицинские технологии, поэтому для оказания медицинской помощи эти больные могут или переводиться для лечения в специализированные медицинские организации, или для этих пациентов в индивидуальном порядке могут приобретаться необходимые лекарственные средства.

Для того чтобы разработать минимально необходимый для оказания медицинской помощи ас-

сортимент лекарственных средств, необходимо, прежде всего, провести комплексный ретроспективный анализ проведённых закупок препаратов в конкретном ЛПУ.

Сочетание статистических видов анализа с анализом эффективности затрат (CEA, Cost-Effectiveness Analysis) и другими аналогичными видами фармакоэкономических исследований, позволяет получать качественные характеристики процессов приобретения лекарственных средств и использования имеющихся финансовых ресурсов.

Однако в настоящее время в ЛПУ крайне редко встречаются специалисты, способные провести хотя бы самый простой АВС-анализ затрат финансовых средств, а большинство организаторов здравоохранения не могут правильно интерпретировать результаты этого анализа.

В качестве метода, дающего возможность получения необходимых для исследования данных, нами был применён аудит. Целью проверки в форме аудита является не наказание, а оказание помощи в выявлении и решении проблем, имеющихся в проверяемой организации.

Аудит, в отличие от других методов контроля, проводимых в виде ревизии или надзора, *является проверкой, проводимой по желанию проверяемой стороны, т.е. на добровольной основе.*

Цель аудита

Исследование ассортимента лекарственных средств, приобретаемых для обеспечения медицинской помощи, оказываемой гражданам при лечении в стационарных условиях, на территории Московской области.

Методология аудита

В качестве объектов для проведения различных видов анализа использовались базы данных о медикаментах, поступивших в аптеки ЛПУ, а также товарные накладные и спецификации к контрактам, заключённым с фармацевтическими организациями на поставку лекарств. Вся поступающая информация проверялась на достоверность и, в случае выявления ошибок, возвращалась в ЛПУ или оперативно исправлялась по согласованию с ответственным лицом проверяемой организации. В качестве дополнительной информации использовались данные о заболеваниях, послуживших поводом для оказания медицинской помощи в стационарных и амбулаторных условиях.

Для ускорения обработки вся первичная информация принималась преимущественно на электронных носителях и, при необходимости, реформатировалась в таблицы MS Excel. С целью стандартизации данных в качестве классификатора использовался Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Каждая товарная позиция идентифицировалась по международному непатентованному наименованию (МНН) и фармакологической группе (ФГ). В связи с тем, что в ГРЛС МНН и группированное название указывается в одном столбце, при обработке данных нами также не проводилось разделение этих понятий. Дополнительно отмечалось включение данного лекарственного средства хотя бы в один из Стандартов медицинской помощи, утверждённых приказами Минздрава РФ и рекомендованных для использования руководителям учреждений здравоохранения. Для быстрого определения наличия у приобретённых лекарственных средств доказанного клинического действия, делалась отметка о наличии информации о данном лекарственном средстве в ежегодно выпускаемом «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств». Отмечалось также включение приобретённого лекарственного средства в действующий на момент закупки Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств или лекарственных препаратов (ПЖВЛС / ПЖНВЛП). Указывалась цена, зарегистрированная в «Государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов», а также максимально

возможная на территории Московской области оптовая и розничная цена потребительской упаковки. Максимально возможная цена потребительской упаковки рассчитывалась с учётом установленных постановлением Правительства Московской области размеров оптовых и розничных надбавок к ценам, зарегистрированным производителями на лекарственные средства, включённые в ПЖНВЛС / ПЖВЛП. Дополнительно рассчитывалась фактическая и максимально возможная рассчитанная цена единицы товара (таблетка, ампула, флакон и пр.), включённого в потребительскую упаковку, произведённую производителем закупленной медицинской организацией продукции.

В результате обработки представленной медицинскими организациями информации в среде программы MS Excel создавался так называемый «формулярный» перечень лекарственных средств, содержащий в 18 столбцах детализированную информацию о приобретённой товарной позиции в стандартизированном виде.

Использование математических, статистических, текстовых и прочих функциональных возможностей программы MS Excel позволяло с минимальными затратами времени и труда проводить различные виды анализа представленных данных, а также получать результаты в виде таблиц различной степени сложности построения. Спустя 2—3 дня после представления данных о закупках лекарственных средств руководитель медицинской организации получал: результаты сравнительного анализа закупочных и максимально возможных на территории области оптовых цен; данные об изменении в динамике ассортимента приобретаемых лекарственных средств по ФГ, МНН и товарным названиям; данные об изменении средневзвешенной стоимости 1 потребительской упаковки на одну и ту же продукцию, закупавшуюся в предыдущем и в текущем периоде времени.

В обязательном порядке руководителям ЛПУ представлялись результаты анализа финансовых затрат (АВС-анализ), связанных с приобретением медикаментов. Классический вариант выполнения данного анализа финансовых затрат дополнялся количественными данными, как в целом по всему ассортименту приобретённых лекарств, так и в группах, выделенных в зависимости от уровня затрат. Рассчитывалось количество торговых позиций (ТП), включённых в ПЖНВЛП / ПЖНВЛС, в Стандарты медицинской помощи и «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств». АВС-анализ дополнялся данными рейтингового анализа финансовых затрат по ФГ, МНН и торговым позициям (ТП).

При выявлении ТП, отличающихся только по ним, фасовкой или производителем, проводился расчёт суммы финансовых затрат, которые можно было

бы избежать в случае формирования Технического Задания (ТЗ) на закупку лекарственных средств не по ТП, а по МНН.

С целью облегчения подготовительной работы по планированию закупок лекарственных средств на последующие периоды времени в среде программы MS Excel формировались таблицы с заранее установленными формулами. При помощи заранее установленных математических формул можно быстро определить потребность в финансовых средствах, или необходимых для приобретения каждой товарной позиции в отдельности, или ассортимента лекарственных средств, входящих в утверждённые приказами Минздрава РФ Стандарты медицинской помощи, или всего желаемого ЛПУ ассортимента лекарственных средств. Расчёт необходимого финансирования с помощью сформированных таблиц может проводиться с учётом среднерыночных или предельно возможных на территории Московской области оптовых цен после внесения в таблицу необходимого для обеспечения лечебного процесса количества потребительских упаковок. С целью быстрого и правильного формирования ТЗ создавалась таблица с указанием форм выпуска планируемых к приобретению лекарственных средств в соответствии с формами выпуска, указанными в ГРЛС. Параллельно этому создавалась таблица, позволяющая организациям, желающих принять участие в торгах, представлять заявку за участие в стандартизированном виде с указанием потребительских свойств, количества и цены предлагаемого товара согласно ТЗ, сформулированному медицинской организацией в соответствии с требованиями Ф3-94 [1].

Распределение по классам МКБ-10 информации, содержащейся в «формулярном» перечне закупленных медикаментов, позволяла приступить к формированию в среде программы MS Excel проекта Формуляра обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой гражданам при лечении в условиях конкретного ЛПУ. Формуляр, также как Реестры и Регистры больных, является перечнем, но составленным по особой технологии, позволяющей отображать, в отличие от перечней иной формы, объём и многосторонность характеристик объекта.

Формуляр имеет видимую часть и невидимую часть, содержащую информацию в скрытых столбцах. Невидимая часть не распечатывается на бумажный носитель и содержит ячейки, содержащие формулы для расчёта стоимости медицинских препаратов, использованных в процессе лечения конкретного больного или группы больных, а также другую информацию из «формулярного» перечня, но не использованную в открытой части Формуляра. Такое построение перечня позволяет, скрывая столбцы с ненужной в данный момент информацией и открывая столбцы с необходимой информацией, получать

без внесения изменений в содержание, получать новые документы, отображающие различные стороны процесса лекарственного обеспечения медицинской помощи и несущие различную функциональную нагрузку. Например, если открытыми останутся только распределённые по классам МКБ-10 названия ФГ, МНН, формы выпуска («лекарственные» формы) и дозировки, документ приобретёт форму Стандарта обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой по поводу тех проблем со здоровьем, которые решаются в данном ЛПУ с использованием приобретаемых препаратов.

В случае открытия столбцов с установленными формулами появляется возможность для расчёта реальных количественных и финансовых затрат на медикаментозное обеспечение лечебного процесса, т.е. можно определить «стоимость лечения» одного больного или группы больных в условиях конкретной медицинской организации. Введение с листов назначений данных о количестве назначенных больным терапевтических доз позволяет получить информацию о частоте назначения и стоимости использованных в процессе оказания медицинской помощи лекарственных средств, распределённой по ФГ, МНН, формам выпуска, дозировкам, фирмам-производителям, а также по другим признакам.

В Формуляр и Стандарт обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи можно легко вносить дополнения в виде новых ФГ, МНН, форм выпуска или дозировок. В результате этого появляется возможность для моделирования. Моделирование позволяет проводить расчёт суммы необходимого финансирования при изменении ассортимента используемых лекарственных средств или количества больных, которым предполагается оказание медицинской помощи. Актуализация Формуляра и Стандарта обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи в случае закупок новых лекарственных средств также не представляет труда, если медицинская организация следует разработанным рекомендациям по использованию стандартизированных в соответствии с ГРЛС прописей лекарственных средств.

Все результаты выполненной работы предоставлялись руководителю медицинской организации в комплекте со справочными, нормативными и информационными материалами, необходимыми для организации деятельности формулярной системы обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи. В случае положительного решения Проект Стандарта обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи утверждался Приказом Главного врача в качестве документа, являющимся основанием для последующих закупок лекарственных средств. Формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи вводился в действие Приказом Главного врача после

утверждения Проекта Формуляра решением Формулярной комиссии ЛПУ, в состав которой должны были входить не только представители медицинской организации, но и представители органа управления здравоохранением, а также территориального фонда ОМС. Утверждённый и введённый в действие Формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи направлялся на согласование в орган управления здравоохранением муниципального образования и территориальный фонд ОМС с приложением документов, подтверждающих закупки лекарственных средств.

Анализ представленных данных показал, что общий ассортимент лекарственных средств, приобретённых в течение 5 лет (с 2008 по 2012 гг.) муниципальными учреждениями здравоохранения Московской области для оказания медицинской помощи в стационарных условиях, составил 1 233 МНН, входящих в 406 ФГ. Для сравнения можно отметить, что в 2010 году в Госреестр лекарственных средств, разрешённых к медицинскому применению, было включено 3 204 МНН, входящих в 651 ФГ. Ассортимент лекарственных средств, приобретаемых каждой отдельной медицинской организацией в течение года, в среднем состоит всего из 320—417 ТН, имеющих 219—276 МНН и входящих в 125—150 ФГ.

Удельный вес расходов на приобретение лекарственных средств российского производства в течение 5 лет оставался относительно стабильным в пределах 43,3—50,6% от общей суммы, затраченной на приобретение медикаментов. Средневзвешенная стоимость одной потребительской упаковки за 5 лет возросла с 64,78 рублей до 79,07 рублей.

С 2010 г. добровольная регистрация цен производителями лекарственных средств, входящих в ПЖНВЛП / ПЖНВЛС стала обязательной [2]. При анализе представленных данных о закупленных лекарственных средствах можно отметить, что на фоне увеличения удельного веса приобретаемых упаковок лекарственных средств, входящих в ПЖНВЛП / ПЖНВЛС, в 2010 и 2011 гг. средняя стоимость одной приобретённой упаковки уменьшилась по сравнению с предыдущими периодами. Однако одновременно стала прогрессивно увеличиваться средняя стоимость одной потребительской упаковки лекарственных средств, не входящих в ПЖНВЛП.

При анализе ассортимента медикаментов, закупленных в 2009 г. для оказания медицинской помощи в стационарных условиях 112 медицинскими организациями, можно отметить, что наибольший ассортимент лекарственных средств (по ФГ, МНН и товарным позициям) используется в районных и городских больницах. В поликлиниках, оказывающих так называемые «стационарозамещающие» формы организации медицинской помощи, и в государственных учреждениях здравоохранения Московской области, ассортимент существенно меньше.

При анализе представленных спецификаций, торговым накладных и баз данных о медикаментах, поступивших в ЛПУ в период с 2008 по 2012 гг., было выявлено прогрессирующее увеличение удельного веса количества ТП, входящих в ПЖНВЛС или ПЖНВЛП. Также отмечается снижение удельного веса количества ТП, не имеющих зарегистрированной производителем цены, не входящих ни в один из Стандартов медицинской помощи и не описанных в «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств». Аналогичные изменения прослеживаются и при анализе расходов финансовых средств на приобретение лекарственных средств. На приобретение лекарственных средств, не входящих в ПЖНВЛС / ПЖНВЛП, т.е. не имеющих цены, зарегистрированной производителем, медицинские организации использовали около 22—26% от общей суммы финансовых средств, использованных на приобретение лекарств.

С целью более детализированной оценки структуры расходов финансовых средств на лекарственное обеспечение был проведён анализ по 3-м группам, выделенных в зависимости от доли затрат на приобретение препаратов (АВС-анализ). В группу «А» включались медикаменты, на приобретение которых было израсходовано 80% финансовых средств. В группу «В» были включены медикаменты, на приобретение которых было израсходовано 15%, а в группу «С» — медикаменты, на приобретение которых было израсходовано 5% финансовых средств.

Данные анализа свидетельствуют о том, что основная часть финансовых расходов медицинских организаций приходится на приобретение ассортимента, состоящего всего из 76—89 медикаментов, среди которых имеются около 20 ТП, не входящих в ПЖНВЛС / ПЖНВЛП, т.е. не имеющих цены, зарегистрированной производителем. Обсуждение на Формулярной Комиссии обоснованности приобретения медикаментов, вошедших в группу «А» может выявить лекарства, которые без ущерба для результатов лечения могут быть заменены на более дешёвые аналоги или на препараты, имеющие зарегистрированную производителем цену.

Исследование показало, что лекарственные средства, имеющие 376 МНН, входящих в 197 ФГ, приобретаются 80% больниц, а лекарственные средства, имеющие 622 МНН, приобретались в течение года не более чем 10 ЛПУ.

При проведении анализа распределения приобретённых медикаментов в зависимости от стоимости одной упаковки можно отметить, что удельный вес количества упаковок с ценой, превышающей 500 рублей, составляет не более 2,5% от общего количества приобретаемых упаковок. Несмотря на незначительное количество упаковок лекарственных средств, имеющих цену приобретения, превышающую 500 рублей, удельный вес расходов финансовых средств на их приобретение составляет около 40%.

Сравнительный анализ приобретаемого ассортимента по торговым названиям, который проводился в случае, если ЛПУ представляла данные о закупках лекарственных средств на протяжении нескольких лет, показал, что ежегодно ассортимент закупаемых лекарственных средств меняется почти наполовину преимущественно за счёт изменения ТН или фасовки. После 2010 года ассортимент стал увеличиваться также за счёт приобретения лекарственных средств, имеющих новые МНН или названия ФГ.

Основные выводы

Проведённое исследование является доказательством того, что аудит, как метод контроля хозяйственной деятельности ЛПУ в части закупок лекарственных средств, имеет полное право на жизнь наравне с такими формами осуществления контроля, как ревизия и надзор.

В России принято больше полагаться на административно-командные способы решения проблем.

Проблемы, связанные с повышением доступности лекарственных средств, также решаются значительным увеличением бюджетных ассигнований, а не изменением подхода к решению имеющихся проблем. Однако мировой опыт показывает неэффективность подобных попыток, т.к. даже очень состоятельные страны не могут сделать общедоступным в рамках государственных обязательств весь ассортимент ле-

карственных средств, разработанных и постоянно разрабатываемых фармакологами для оказания медицинской помощи.

В отличие от ревизии или надзора проведение проверки закупок лекарственных средств в форме аудита позволяет создать в каждом ЛПУ на основе применения результатов комплексного анализа наиболее оптимальный по структуре ассортимент лекарственных средств, имеющих не только доказанное клиническое действие, но и экономическое преимущество перед иными препаратами.

Для государства также существенно то, что использование аудита, не требуя увеличения затрат бюджетных средств на проведение проверок и закупок недостаточно эффективных лекарственных средств, может значительно повысить эффективность использования финансовых средств, выделяемых ЛПУ на реализацию государственных гарантий в области оказания медицинской помощи гражданам.

Конфликт интересов

С целью предотвращения конфликта интересов аудит проводился на безвозмездной основе, инициативно, т.е. при полном отсутствии административной, финансовой, кадровой и материально-технической поддержки, но по желанию проверяемой медицинской организации.

Литература

1. Федеральный закон от 21.07.2005 № 94-ФЗ «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд».
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 08.08.2009 N 654 «О совершенствовании государственного регулирования цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства».

Применение формулярной системы для решения проблем обеспечения медицинских организаций лекарственными средствами, необходимыми для оказания медицинской помощи

Малаев М.Г.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Московская область, www.HealthEconomics.ru

Совершенствование государственной системы оказания медицинской помощи требует применения современных организационных и информационных технологий, в том числе технологий управления системой лекарственного обеспечения медицинской помощи, оказываемой в соответствии с Конституцией заболевшим гражданам бесплатно, но за счёт бюджетов соответствующего уровня. Разработанная система обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в учреждениях здравоохранения Московской области, является практической реализацией идеи информационно-методической доктрины, предназначенной для развития государственной системы здравоохранения в условиях рыночной экономики. Применение системы позволяет систематически повышать профессиональный уровень врачей в области фармакотерапии, оптимизировать ассортимент используемых для оказания медицинской помощи лекарственных средств, повысить эффективность использования ограниченных финансовых ресурсов, не требуя при этом каких-либо дополнительных затрат на внедрение.

Оказание медицинской помощи заболевшим гражданам в большинстве случаев требует применения тех или иных лекарственных средств. Ассортимент лекарственных средств, разрешённых для медицинского применения, огромен. Список названий уникальных, всемирно узнаваемых фармацевтических субстанций или активных фармацевтических ингредиентов, определяющих основное фармакологическое действие лекарственных средств, велик.

В рабочей базе ФГБУ Минздрава РФ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» по состоянию на 01.02.2013 г. содержится 8 183 международных незащищённых патентом Международных непатентованных наименований (МНН / International Nonproprietary Names), и 2 017 группировочных названий лекарственных средств. К лекарственным средствам, в соответствии с законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», относятся как фармацевтические субстанции, так и лекарственные препараты.

Под **лекарственными средствами** при этом понимаются любые вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, а также для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

На разных стадиях создания лекарственных средств участвуют различные организации многих стран мира. Производство субстанций, входящих в состав конечной продукции предприятий фармацевтической промышленности, придание им удобной для введения в организм пациента формы, а также фасовка и упаковка могут осуществляться на удалённых друг от друга производственных площадках одной страны или в разных странах. Даже держателем удостоверения о регистрации лекарственного средства может выступать не одна компания. В Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС), разрешённых к медицинскому применению на территории Российской Федерации, упоминаются

названия фармацевтических фирм почти из 80 стран мира, а на фармацевтическом рынке России сейчас зарегистрировано более 14 тысяч товарных позиций, разрешённых к реализации. В последние годы наблюдается стремительный рост количества обращающихся на рынке товарных позиций, имеющих не только новые торговые названия, но и новые формы выпуска, упаковки или фасовки продукции.

Вместе с тем Общероссийский классификатор продукции (ОКП 005-93) подразделяет всю продукцию химико-фармацевтических предприятий, относящуюся к коду 93 000, на медикаменты, химико-фармацевтическую продукцию и продукцию медицинского назначения.

При обсуждении проблем, связанных с оказанием медицинской помощи больным, под лекарственными средствами понимают, как правило, именно медикаменты, т.е. реализующиеся на фармацевтическом рынке товары, потребительская ценность которых обусловлена наличием в них необходимых для лечения больных химических веществ, т.е. фармакологически активных ингредиентов.

В зависимости от условий оказания медицинской помощи, имеющихся финансовых и кадровых ресурсов, а также задач, решаемых медицинской организацией, ассортимент приобретаемых лекарственных средств может иметь значительные различия, а документация о поставках лекарственных средств в медицинские организации (товарные накладные, спецификации и др.) содержит, как правило, крайне ограниченную информацию о поставляемом товаре. Дополнение указанных фирмами-поставщиками данных информацией о названии фармакологической группы, МНН, зарегистрированной и предельно возможной оптовой цене, вхождении в какой-либо из Стандартов медицинской помощи, наличие упоминания в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств и пр. позволяет сформировать «формулярный» перечень закупленных лекарственных средств.

В результате проведенного исследования было выявлено, что общий ассортимент лекарственных средств, приобретённый в течение 5 лет (2008—2012 гг.) муниципальными учреждениями здравоохране-

ния Московской области для оказания медицинской помощи в стационарных условиях, составил 1 233 МНН, входящих в 406 фармацевтических групп (ФГ), из 3 204 МНН и 651 ФГ, включённых в Госреестр лекарственных средств, разрешённых к медицинскому применению. В то же время ассортимент лекарственных средств, приобретаемых каждой отдельной медицинской организацией в течение года, в среднем состоит всего из 320—417 торговых позиций, имеющих 219—276 МНН и входящих в 125—150 ФГ (табл. 1).

Распределение по классам МКБ-10 данных, содержащихся в «формулярном» перечне закупленных медицинской организацией лекарственных средств, позволяет приступить к формированию в среде программы MS Excel Проекта Формуляра обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи.

Формуляр является перечнем, но составленным по особой форме (форма «древа решений»), т.к. он должен, в отличие от перечней в форме реестров и регистров, отображать объём и множественность признаков, характеризующих объект, а также предоставлять пользователям свободу выбора в разумных пределах. Данный результат можно получить или с помощью создания многостраничного документа, или с помощью технологии сложносоставного построения («колчан со стрелами»). Функцию «колчана» в данном случае выполняет класс МКБ-10 с указанием кодов и названий рубрик, наиболее часто используемых в медицинской организации для кодирования причин, послуживших основанием для оказания медицинской помощи. Функцию «стрел» выполняют приобретённые медицинской организацией лекарственные средства. При этом функцию наконечника «стрелы» выполняет фармакологическая группа, в состав которой входят одно или несколько международных наименований, выполняющих функцию древка «стрелы», затем идут формы выпуска с указанием дозировок, а завершается всё торговым названием приобретённого медикамента, т.е. товарной позиции. Торговое название может располагаться ближе к «наконечнику», если данное лекарственное средство может без ограничений назначаться всеми врачами, или смещаться на макси-

Таблица 1

Анализ приобретения ЛПУ муниципального подчинения лекарственных средств для оказания медицинской помощи в стационарных условиях (Московская область)

Показатели	2008 г. (n=70)	2009 г. (n=55)	2010 г. (n=47)	2011 г. (n=25)	2012 г. (n=16)
Среднее кол-во наименований ФГ	135 ± 5,0	131 ± 5,8	123 ± 6,9	144 ± 8,4	150 ± 9,1
Среднее кол-во МНН	242 ± 11,7	233 ± 13,5	219 ± 15,5	260 ± 20,2	276 ± 28,3
не имеет МНН	35 ± 3	11 ± 1,8	7 ± 0,8	8 ± 1,4	9 ± 1,6
Среднее кол-во торговых позиций	417 ± 27,8	346 ± 23,8	320 ± 27,5	383 ± 34,4	408 ± 43,2

Примечания. ФГ — фармакологические группы; МНН — международные непатентованные названия; n — количество лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ).

мальное удаление от «наконечника», если по тем или иным причинам назначение данного лекарственного средства, или конкретной формы выпуска, или торгового названия разрешено только по согласованию с заведующим отделением. Заведующий отделением является основным звеном, обеспечивающим эффективную деятельность системы контроля рационального использования лекарственных средств. Лекарственные средства, обладающие симптоматическим действием (анальгетические ненаркотические средства и пр.), а также растворители, регидратирующие средства и пр., которые нельзя соотносить с определённым классом МКБ-10, группируются в отдельную таблицу. Ещё в одну таблицу группируются лекарственные средства для наркоза, спинномозговой анестезии, а также используемые для проведения лечения преимущественно в условиях отделения реанимации или палат интенсивной терапии. В результате проведённой группировки лекарственных средств из «формулярного» перечня появляется Формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой врачами в случае обращения граждан в медицинскую организацию по поводу тревожащих их проблем, связанных со здоровьем.

Лечащий врач должен в каждом конкретном клиническом случае выбрать Формуляр, составленный для класса МКБ-10, в соответствии с предполагаемым или установленным диагнозом, а из соответствующего Формуляра — необходимое лекарственное средство. Пример возможного оформления Формуляра обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи по одному из классов МКБ-10 представлен в виде таблицы (табл. 2).

Следует обратить внимание на то, что нет прямой связи между наименованием рубрики МКБ-10 и наименованиями фармакологических групп. Право на выбор конкретной фармакологической группы лекарственного средства, необходимого для оказания медицинской помощи больному, предоставляется лечащему врачу, который может выбрать при наличии показаний лекарственные средства из Формуляров, относящихся к разным классам МКБ-10. А вот движение слева направо внутри фармакологической группы чётко детерминировано, т.к. информация разделена сплошными линиями, не позволяющими лекарственные средства одной фармакологической группы перепутать с лекарственными средствами другой фармакологической группы, МНН, формы выпуска, дозировки или торгового названия. Например, при наличии гипергликемического состояния лечащий врач должен выбрать из всего ассортимента закупленных медицинской организацией лекарственных средств какую-либо фармакологическую группу, содержащую гипогликемические средства химического происхождения, или инсулины. В случае, если

будет выбрано гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевинны II поколения, врачу необходимо будет последовательно определиться с действующим веществом, а затем с дозировкой и торговым названием назначаемого больному лекарственного средства. И наоборот, зная только торговое название, врач сможет легко восстановить в своей памяти дозировки, формы выпуска, МНН и название фармакологической группы, поэтому не перепутает фармакологическое действие глиформина с действием глидиоба МВ.

Видимая часть «стрелы» заканчивается невидимой частью, содержащей информацию в скрытых столбцах. Невидимая часть, скрывающаяся при распечатке документа, содержит ячейки с формулами для расчёта стоимости медицинских препаратов, использованных в процессе лечения конкретного больного или группы больных, а также со всей прочей информацией, содержащейся в «формулярном» перечне, но не использованной в открытой части Формуляра. Такое построение перечня позволяет, скрывая столбцы с ненужной в данный момент информацией и открывая столбцы с необходимой информацией, получать без изменения внутреннего содержания документы, отображающие различные стороны процесса лекарственного обеспечения медицинской помощи и несущие различную функциональную нагрузку. Например, если открытыми останутся только распределённые по классам МКБ-10 названия фармакологических групп, международные наименования, формы выпуска («лекарственные» формы) и дозировки, документ приобретёт форму Стандарта обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой по поводу тех проблем со здоровьем, которые решаются в данной медицинской организации с использованием приобретаемых медикаментов (табл. 3).

Стандарты обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи утверждается Приказом главного врача в качестве документа, являющегося основанием для последующих закупок лекарственных средств.

В случае открытия скрытых столбцов появляется возможность для расчёта реальных количественных и финансовых затрат на медикаментозное обеспечение лечебного процесса («стоимость лечения») одного или нескольких больных. После введения данных о количестве назначенных больному или группе больных терапевтических доз получается информация о частоте назначения и стоимости использованных в процессе оказания медицинской помощи лекарственных средств, распределённая по фармакологическим группам, МНН, формам выпуска, дозировкам, фирмам-производителям и другим признакам, например, по вхождению в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) (табл. 4).

Таблица 2

**Формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи,
оказываемой по поводу проблем, обусловленных болезнями эндокринной системы, расстройств
и нарушений обмена веществ (класс IV, коды E00-E90)**

Код МКБ-10	Наименование рубрики МКБ-10	Фармакологическая группа	Международные наименования	Лекарственная форма и дозировка	Торговые названия ЛС, разрешённых для использования всем врачам	Торговые названия ЛС, назначаемых по разрешению зав. отделениями
E03	Др. формы гипотиреоза	антитиреоидное средство	Тиамазол	табл. 5 мг	Мерказолил	
E04	Др. формы нетоксического зоба	гипогликемическое средство — инсулина длительного действия аналог	Инсулин гларгин	р-р п/к введ. 100 ЕД/мл, 3 мл — шпр.-руч.		Лантус СолоСтар
E05	Тиреотоксикоз [гипертиреоз]	гипогликемическое средство — инсулина короткого действия аналог	Инсулин глулизин	р-р п/к введ. 100 ЕД/мл, 3 мл — шпр.-руч.		Апидра СолоСтар
E06	Тиреоидит	гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов	Метформин	табл. 500 мг	Глиформин	
				табл.п/пл/о 850 мг	Глиформин	
E10	Инсулинзависимый сахарный диабет			табл.п/пл/о 1000 мг	Метформин	
E11	Инсулиннезависимый сахарный диабет	гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины II поколения	Глибенкламид	табл. 1.75 мг	Манинил 1.75	
E83	Нарушения минерального обмена			табл. 3.5 мг	Манинил 3.5	
				табл. 5 мг	Манинил 5	
		Гликлазид	табл.модиф. высвоб. 30 мг	Глидиаб МВ		
		инсулин короткого действия	Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	р-р д/ин. 100 МЕ/мл, 10 мл — фл.	Актрапид НМ	
				р-р д/ин. 100 МЕ/мл, 5 мл — фл.		Инсуман Рапид ГТ
		инсулин средней продолжительности действия	Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]	сусп.п/к введ. 100 МЕ/мл, 5 мл фл.		Инсуман Базал ГТ
				сусп.п/к введ. 100 МЕ/мл, 10 мл — фл.	Протафан НМ	
		кальциево-фосфорного обмена регулятор	Кальцитонин	р-р д/ин. 100 МЕ/мл, 1 мл — амп.		Миакальчик
		тиреоидное средство	Левотироксин натрия	табл. 0.1 мг	L-Тироксин	
табл. 50 мкг	L-Тироксин					
	тироксина синтеза регулятор-йода препарат	Калия йодид	табл. 0.1 мг	Йодомарин		

Таблица 3

**Стандарт обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи,
оказываемой по поводу проблем, обусловленных болезнями эндокринной системы, расстройств
и нарушений обмена веществ (класс IV, коды E00-E90)**

Фармакологическая группа	Международные наименования	Лекарственная форма и дозировка
антигипертензивное средство	Тиамазол	табл. 5 мг
гипогликемическое средство — инсулина длительного действия аналог	Инсулин гларгин	р-р п/к введ. 100 ЕД/мл, 3 мл — шпр.-руч.
гипогликемическое средство — инсулина короткого действия аналог	Инсулин глулизин	р-р п/к введ. 100 ЕД/мл, 3 мл — шпр.-руч.
гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов	Метформин	табл. 500 мг
		табл. п/пл/о 850 мг
		табл. п/пл/о 1000 мг
гипогликемическое средство для перо- рального применения группы сульфо- нилмочевины II поколения	Глибенкламид	табл. 1.75 мг
		табл. 3.5 мг
		табл. 5 мг
инсулин короткого действия	Гликлазид	табл. модиф. высвоб. 30 мг
инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	р-р д/ин. 100 МЕ/мл, 10 мл — фл.
		р-р д/ин. 100 МЕ/мл, 5 мл — фл.
инсулин средней продолжительности действия	Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]	сусп. п/к введ. 100 МЕ/мл, 5 мл фл.
		сусп. п/к введ. 100 МЕ/мл, 10 мл — фл.
кальциево-фосфорного обмена регулятор	Кальцитонин	р-р д/ин. 100 МЕ/мл, 1 мл — амп.
тиреоидное средство	Левотироксин натрия	табл. 0.1 мг
		табл. 50 мкг
тироксина синтеза регулятор-йода препарат	Калия йодид	табл. 0.1 мг

Формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи вводится в действие Приказом главного врача после утверждения Проекта решением Формулярной комиссии медицинской организации, в состав которой входят не только представители медицинской организации, но и представители органа управления здравоохранением, территориального фонда ОМС и страховых медицинских организаций. Утвержденный и введенный в действие Формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи направляется на согласование в орган управления здравоохранением муниципального образования и территориальный фонд ОМС с приложением документов, подтверждающих закупки лекарственных средств. В случае согласования Формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи превращается в Договор присоединения. В соответствии со статьей 428 Гражданского Кодекса РФ Договором присоединения признается договор, условия которого определены одной из сторон в формулярах или иных стандартных формах и могли быть приняты другой стороной не иначе, как путём присоединения к предложенному договору в целом. Особенностью этого

вида договоров является то, что присоединившаяся к договору сторона вправе потребовать расторжения или изменения договора, если договор присоединения исключает или ограничивает ответственность другой стороны за нарушение обязательств, например, обязательств по выполнению Программы гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи. Таким образом, из разнородных частей создается действующий как единое целое, т.е. система лекарственного обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи (рисунок).

**Система обеспечения лекарственными средствами
медицинской помощи**

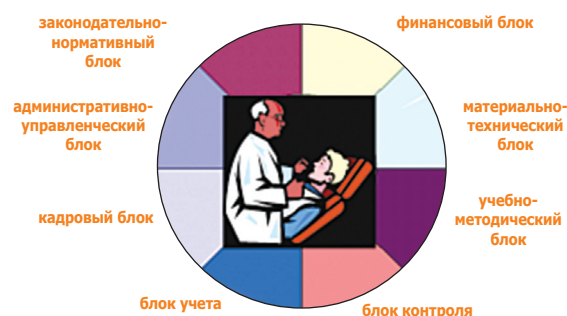


Таблица 4

Пример расчёта стоимости лечения больного сахарным диабетом

Международные непатентованные наименования	Лекарственная форма и дозировка	Торговое название ЛС, разрешённых для использования всем врачам	Торговое название ЛС, назначаемых по разрешению зав. отделениями	Кол-во доз табл./амп.	Расход на курс лечения, руб.	Входит в ПЖНВЛП, 2012 г.
Тиамазол	табл. 5 мг	Мерказолил			0,00	да
Инсулин гларгин	р-р п/к введ. 100 ЕД/мл, 3 мл — шпр.-руч.		Лантус СолоСтар		0,00	да
Инсулин глулизин	р-р п/к введ. 100 ЕД/мл, 3 мл — шпр.-руч.		Апидра СолоСтар	1	447,87	да
Метформин	табл. 500 мг	Глиформин		0,00	да	
	табл. п/пл/о 850 мг	Глиформин		0,00	да	
	табл. п/пл/о 1000 мг	Метформин		0,00	да	
Глибенкламид	табл. 1.75 мг	Манинил 1.75		0,00	да	
	табл. 3.5 мг	Манинил 3.5		0,00	да	
	табл. 5 мг	Манинил 5		30	36,45	да
Гликлазид	табл. модиф. высвоб. 30 мг	Глидиаб МВ			0,00	да
Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	р-р д/ин. 100 МЕ/мл, 10 мл — фл.	Актрапид НМ		1	471,91	да
	р-р д/ин. 100 МЕ/мл, 5 мл — фл.		Инсуман Рапид ГТ		0,00	да
Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]	сусп. п/к введ. 100 МЕ/мл, 5 мл фл.		Инсуман Базал ГТ		0,00	да
	сусп. п/к введ. 100 МЕ/мл, 10 мл — фл.	Протафан НМ		1	472,44	да
Кальцитонин	р-р д/ин. 100 МЕ/мл, 1 мл — амп.		Миакальчик		0,00	да
Левотироксин натрия	табл. 0.1 мг	L-Тироксин			0,00	да
	табл. 50 мкг	L-Тироксин			0,00	да
Калия йодид	табл. 0.1 мг	Йодомарин			0,00	да
ИТОГО:					1428,67	

Примечание. ПЖНВЛП — Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Впервые формулярная система для решения проблем обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях заболевшим гражданам за счёт бюджета области в соответствии с постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 № 890, была разработана и апробирована в 1998 г. на территории области в форме программы Добровольного медицинского страхования (ДМС). Словосочетание «формулярная система» означает, что в основе системы находится некий перечень, заполненный особым образом. С английского языка термин «*formulary*» переводится или как свод правил, или как фармакологический справочник, а с немецкого языка «*Formular*» переводится как бланк, предназначенный для заполнения какими-ли-

бо сведениями. Таким образом, «формулярная система» — это система, предоставляющая пользователям информацию при помощи оформленного особым образом бланка, в данном случае бланка, содержащего всю информацию о закупленном медицинской организацией лекарственном средстве.

С 2000 года деятельность формулярной системы постановлением Правительства Московской области от 4.11.2000 № 137/33 «О гарантированном лекарственном обеспечении населения Московской области» [1] была распространена также и на медицинскую помощь, оказываемую в стационарных условиях за счёт средств ОМС.

В 2005 году с целью приведения нормативных правовых актов Московской области в соответствие

с законодательством Российской Федерации данный документ был признан утратившим силу [2]. Однако деятельность системы лекарственного обеспечения медицинской помощи не прекратилась. За период с 2008 г. по 2012 г. безвозмездная помощь в связи с поступавшими просьбами о проведении анализа закупок лекарственных средств и подготовке проектов формуляров лекарственного обеспечения медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях, была оказана 131 муниципальному учреждению здравоохранения и 12 учреждениям ведомственного, областного и федерального подчинения. Всего за 5 лет было подготовлено 289 проектов формуляров лекарственного обеспечения медицинской помощи, созданных на основании проведенного анализа данных о закупленных медикаментах. Помощь была оказана также 44 амбулаторно-поликлиническим учреждениям, оказывающим медицинскую помощь в условиях функционирования дневных стационаров. Вместе с тем незаинтересованность органов управления здравоохранения и территориального фонда ОМС в создании единого организационно-методического центра привела к тому, что работа по ознакомлению сотрудников медицинских организаций с принципами деятельности системы была прекращена. В результате этого одна часть ЛПУ стала пытаться выдать за формуляры перечни закупленных медикаментов, составленные в форме реестра. Другая часть ЛПУ превратила однажды согласованный документ в созданный на века «стандарт», и только часть ЛПУ продолжают актуализировать формуляры лекарственного обеспечения медицинской помощи после проведенных закупок медикаментов.

В соответствии с Программой госгарантий при разработке территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (включая территориальные программы обязательного медицинского страхования), органы государственной власти субъектов Российской Федерации должны определять порядок и условия оказания медицинской помощи гражданам, включающие порядок и условия обеспечения лекарственными препаратами. Обеспечение граждан лекарственными препаратами должно осуществляться по медицинским показаниям с учётом:

- 1) видов, условий и форм оказания медицинской помощи;
- 2) порядков и Стандартов медицинской помощи;
- 3) источников финансового обеспечения;
- 4) сбалансированности финансового обеспечения Программы госгарантий в целом.

Контроль реализации территориальных программ обязательного медицинского страхования и договоров на оказание, а также оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, должен проводиться в соответствии с установленным Федеральным фондом обязательного

медицинского страхования (ФОМС) порядком организации и проведения контроля предоставления медицинской помощи [4].

Законом «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» к полномочиям территориальных фондов ОМС отнесено осуществление контроля над расходами медицинских организаций, в том числе расходами на приобретение лекарственных средств (ст. 35). При ведении персонализированного учёта сведений о медицинской помощи, оказанной застрахованным лицам, должен осуществляться сбор, обработка, передача и хранение сведений о применённых при оказании медицинской помощи лекарственных препаратах (ст. 44).

В соответствии с Положением о государственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности [3] сотрудники Росздравнадзора обязаны проводить проверки соблюдения порядков оказания медицинской помощи и Стандартов медицинской помощи организациями, осуществляющими медицинскую деятельность. Проверке подлежит наличие, обоснованность и полнота назначения лекарственных препаратов, включённых в Стандарт медицинской помощи, а также договора на поставку лекарственных препаратов.

Выполнить требования вышеперечисленных нормативных документов невозможно, если проверяющим организациям будут предоставляться заключённые медицинскими организациями контракты на поставку лекарственных средств или товарные накладные, которые никак не связаны ни с персонализированным учётом, ни с Госреестром ЛС, ни со Стандартами медицинской помощи.

Вследствие отсутствия единого информационного пространства Росздравнадзор довольно часто размещает информацию о результатах проверок организаций розничной торговли с выявлением нарушения правил ценообразования на лекарственные средства, входящие в ПЖНВЛП. Однако в средствах массовой информации нет ни одного случая публикации результатов проверки соблюдения дистрибьюторами правил ценообразования при заключении контрактов на поставку лекарственных средств в медицинские организации. В то же время органами прокуратуры и аудиторами Счётной палаты в ходе проверок выявляют множественные и грубые нарушения Федерального закона от 21.07.2005 № 94-ФЗ «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд».

Вместе с тем наличие разработанного в медицинской организации и согласованного органом управления здравоохранением и территориальным фондом ОМС Формуляра обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, позволяет осуществлять согласованную деятельность участников при реализации Программы государственных гаран-

тий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи за счёт возникновения единого информационного пространства. Наличие единого информационного пространства создаёт условия для эффективного функционирования системы контроля, позволяющей своевременно выявлять нарушение принятых сторонами обязательств с целью последующего оперативного их устранения, в том числе и с использованием при необходимости рычагов

административного управления, направленных на совершенствование деятельности системы оказания медицинской помощи населению. Таким образом, разработанная система является проверенным и надёжным способом гарантированного лекарственного обеспечения медицинской помощи, оказываемой заболевшим гражданам в соответствии с Конституцией РФ за счёт государственного финансирования.

Литература

1. Постановление Правительства Московской области от 04.11.2000 № 137/33 «О гарантированном лекарственном обеспечении населения Московской области».
2. Постановление Правительства Московской области от 05.08.2005 № 540/3 «О признании утратившими силу некоторых постановлений Правительства Московской области по вопросам лекарственного обеспечения населения Московской области».
3. Постановление Правительства РФ от 12.11.2012 № 1152 «Об утверждении Положения о государственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности».
4. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

Становление Российской системы оценке медицинских технологий

Развитие отечественной медицины определяется принятыми «Стратегией развития здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года», «Стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года» и «Стратегией развития медицинской науки до 2020 года», а также рядом законов, действующих в нашей стране. Отечественная фармацевтика также переживает второе рождение, она нацелена на развитие индустрии, что в конечном итоге должно обеспечить пациентов эффективными, качественными и безопасными лекарственными препаратами. Не стоит на месте и производство медицинского оборудования и изделий медицинского назначения, которые становятся всё более технологичными, информативными и удобными в использовании, как медицинским персоналом, так и больными. Всё это вместе и составляет то, что мы раньше называли «лечебным процессом», а ныне, по-современному, медицинскую технологию.

Безусловно, затраты государства на профилактику заболеваний и их осложнений, оказание медицинской помощи, реабилитацию больных существенно возросли за последнее десятилетие, что связано с увеличением ожиданий общества от медицины, необходимостью выравнивания возможностей лечения для больных в различных регионах страны, включая высокотехнологичную помощь и обеспечение лекарственными средствами. Сейчас уже ни у кого нет сомнения, что планирование расходов напрямую зависит от того, какую технологию выбирает плательщик (государство, страховая компания). Расходы должны быть оптимизированы, т.е. на основе анализа стоимости профилактики или лечения, включающей все этапы оказания помощи, в идеале должно быть принято решение о финансировании того или иного способа лечебного воздействия.

Оценка медицинских технологий напрямую выросла из отечественной фармакоэкономики, ей уже тесно в рамках оценки стоимости лекарственного лечения. Проблемы требуют комплексного решения, при этом напрямую переносить опыт зарубежных стран на нашу почву не удаётся — слишком порой различны подходы и исходы между нашими странами. Отдавая должное высокообразованным специ-

алистам в области экономики здравоохранения, работающим в фармацевтических компаниях, всё же считаем важным развивать независимый подход к оценке медицинских технологий, что всегда вызывает больше доверия со стороны тех, кому этот материал адресован. Мы надеемся, что в недалёком будущем у нас появятся не только те, кто такую оценку проводит, но и те, кто может эти данные «читать», анализировать и основывать на них решения, от которых зависят судьбы больных, общества в целом.

Способствуя развитию системы оценки технологий здравоохранения в Российской Федерации коллектив специалистов в данной области в 2013 году выпустил Руководство и Методическое пособие по Оценке Медицинских Технологий.

Данные издания основываются на международном и нашем собственном опыте и адресовано клиническим фармакологам, клиническим исследователям, специалистам по оценке медицинских технологий, лицам, принимающим решения о финансировании лечебных и профилактических мероприятий.

Предлагаем Вам с ними ознакомиться.



Для заказа печатной и/или электронной версии
направьте запрос по адресу:
eva88@list.ru
Афанасьевой Елене

