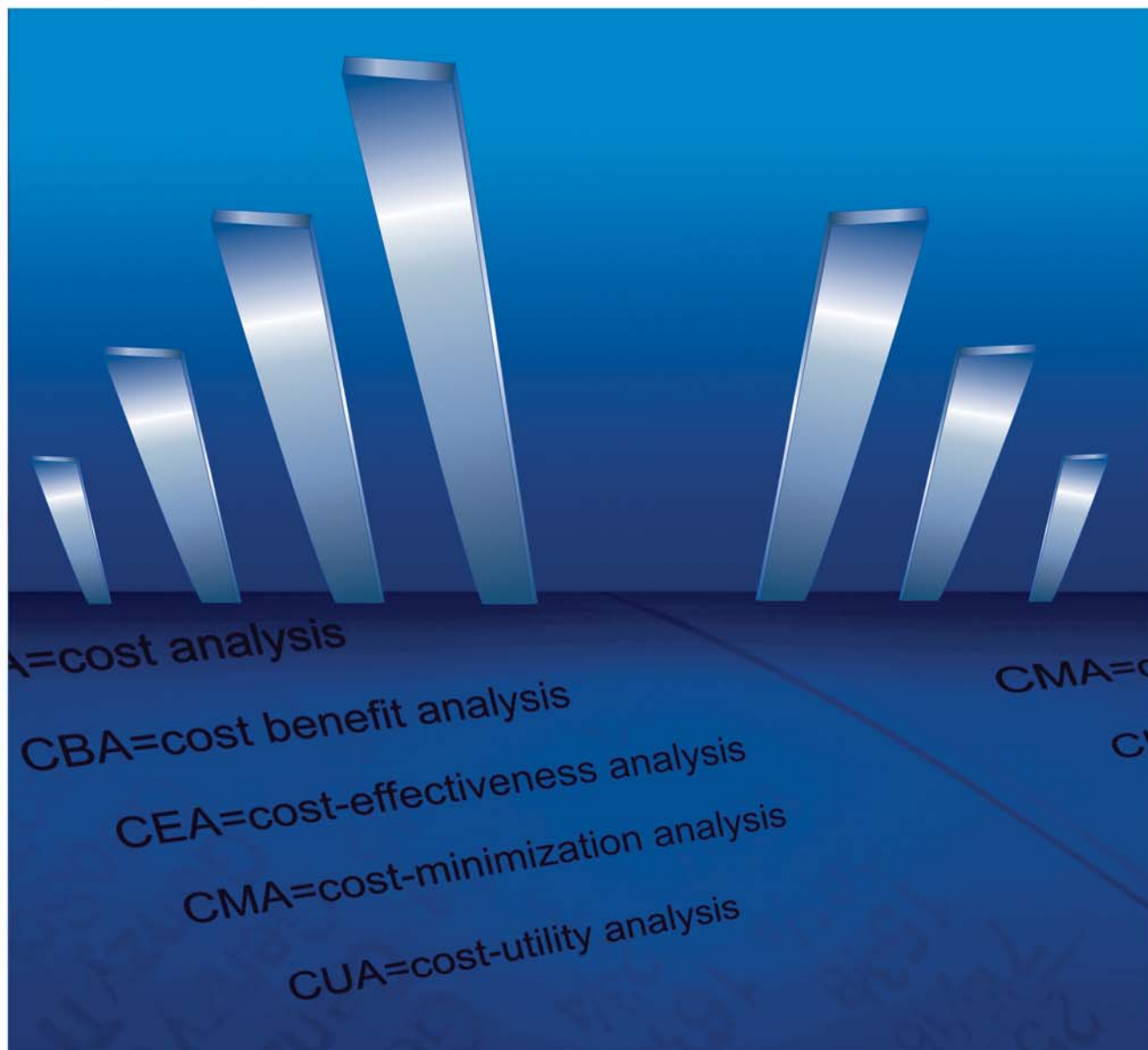


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No 1

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г.
- Перспективы применения методов клинко-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований
- Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи

№1

Том 9

2016

# Перспективы применения методов клинико-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований

Мусина Н.З.<sup>1,2</sup>, Тарасов В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской продукции» Минздрава России, Москва

## Резюме

В статье описывается новый подход по применению клинико-экономического анализа на этапе планирования клинических исследований, а также приводятся примеры исследований, реализовавших данный подход. Применение методов клинико-экономического анализа на этапе планирования позволяет оценить целесообразность и необходимость проведения клинического исследования, а также дать рекомендации по оптимальному дизайну исследования для достижения максимальной экономической эффективности и снижению затрат на проведение.

## Ключевые слова

Клинико-экономический анализ, планирование клинических исследований, разработка и исследование в медицине.

Статья поступила: 15.09.2015 г.; в доработанном виде: 26.11.2015 г.; принята к печати: 25.01.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Мусина Н.З., Тарасов В.В. Перспективы применения методов клинико-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 79-83.

## PROSPECTS FOR THE USE OF METHODS OF ECONOMIC EVALUATION AT THE STAGE OF PLANNING AND ORGANISATION OF CLINICAL TRIALS

Musina N.Z.<sup>1,2</sup>, Tarasov V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

<sup>2</sup> Quality examination and control of medical products Centre of the Russian Federation Ministry of Health

## Summary

The article describes a new approach to the use of economic evaluation at the stage of planning and organization of clinical trials and considers the examples of studies which undertook this approach. The use of economic evaluation before clinical trials enables to assess the necessity of undertaking of the clinical trial and formulate the recommendations regarding the appropriate trial design, increasing its cost-effectiveness.

## Key words

Economic evaluation, clinical trial planning, medical research and development.

Received: 15.09.2015; in the revised form: 26.11.2015; accepted: 25.01.2016.

#### Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

#### For citation

Musina N.Z., Tarasov V.V. Prospects for the use of methods of economic evaluation at the stage of planning and organisation of clinical trials. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 79-83 (in Russian).

#### Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: Nuriyamusina@gmail.com (Musina N.Z.).

Клинические исследования (КИ) являются основным инструментом для доказательства эффективности и безопасности медицинских технологий. Проведение КИ требует значительных финансовых средств, а результаты исследований влияют на жизни миллионов людей, так как по результатам КИ принимается решение о регистрации лекарственных препаратов. Согласно данным информационного ресурса ClinicalTrials.gov ежегодно в мире регистрируется порядка 37 000 новых КИ. Всего к маю 2015 г. в этой базе данных было зарегистрировано 202 787 исследований, проводившихся в 190 странах мира [10]. В России, по данным Ассоциации Организаций по клиническим исследованиям, в 2014 г. проводилось 750 КИ [1].

Увеличение количества КИ, их продолжительности, сложности, а также повышение требований к их качеству ведет к неуклонному росту расходов на КИ, что является одной из причин увеличения расходов на разработку и исследование в области медицины. В исследовании Tufts Center for the Study of Drug Development (Boston) за 2014 г. говорится, что расходы на одно клиническое исследование могут достигать \$2,6 млрд. Это в два раза выше, чем в начале 2000-х гг., когда затраты в среднем составляли около \$1,2 млрд. Самыми дорогостоящими являются исследования III фазы, затраты на которые могут доходить до 90% от общих затрат на КИ [3]. В конечном счете рост расходов на исследования и разработки (R&D – Research and Development) в медицине ведут к необходимости увеличения расходов на здравоохранение.

В связи с необходимостью больших финансовых затрат на проведение КИ, а также важностью их результатов особое внимание должно уделяться разработке протокола исследования. Наличие ошибок в протоколе и неадекватность дизайна исследования ведет к неспособности исследования ответить на главный вопрос, а значит, средства в этом случае затрачиваются впустую. Инструментом, позволяющим повысить экономическую эффективность проводимых КИ, является клинко-экономический анализ.

До недавнего времени существовало два подхода к проведению клинко-экономического анализа. В одном случае клинко-экономическая оценка проводится на этапе КИ. Как правило, такие исследования ведутся параллельно с КИ III фазы или пострегистрационными КИ. Такого рода исследования характеризуются высокой внутренней валидностью, так как имеется возможность достаточно точно учесть все затраты и измерить эффективность. Недостатком является низкая обобщаемость результатов исследования. При проведении КИ некоторые лабораторные и инструментальные исследования, а также консультации специалистов, необ-

ходимы для более тщательного контроля эффективности и безопасности новой медицинской технологии, то есть в реальной клинической практике лечения данного заболевания они не назначаются. Таким образом, обусловленность некоторых условий КИ протоколом исследования ведет к низкой обобщаемости (внешней валидности) полученных результатов.

Согласно другому подходу клинко-экономический анализ проводится после КИ, базируясь на их результатах и, как правило, с применением математического моделирования. Реализация данного подхода позволяет учитывать результаты нескольких КИ, таким образом, повышая обобщаемость (внешнюю валидность) результатов клинко-экономического анализа [6].

В настоящее время возник третий подход, согласно которому клинко-экономическая оценка необходима еще на этапе планирования КИ. Реализация этого подхода позволяет повысить экономическую эффективность планируемых КИ, а также оценить необходимость их проведения, избежав неоправданных расходов финансовых средств.

Зарубежные авторы [11] приходят к мнению о том, что перед проведением каждого КИ необходимо ответить на следующие ключевые клинко-экономические вопросы:

1. Какова выгода от планируемого КИ по сравнению с другими возможностями расходования данных средств? И есть ли основания полагать, что планируемая к исследованию медицинская технология имеет экономические преимущества по сравнению с альтернативными медицинскими технологиями.
2. Если доказано, что с экономической точки зрения проведение данного исследования необходимо, то каков должен быть его размер и дизайн?

На сегодняшний день оба вопроса редко принимаются во внимание на этапе планирования КИ, хотя они являются крайне важными и позволяют более грамотно спланировать КИ. В настоящее время единственным методом клинко-экономического анализа, который используется для принятия решений о финансировании КИ, является анализ стоимости болезни. Анализ стоимости болезни – изучение экономического бремени определенного заболевания или состояния здоровья для общества через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат [5]. Информация о стоимости болезней способствует осознанию их социальной значимости и позволяет объективно подойти к определению приоритетов и распределению ресурсов для разработки и продвижения медицинских технологий, в т.ч. и лекарственных



препаратов [2]. Однако данный вид анализа не может обеспечить всей информацией, необходимой для принятия решения о финансировании КИ. И, конечно, эти данные никаким образом не могут оказать помощь в определении размера и дизайна планируемого исследования. Эти задачи могут быть решены с помощью методов анализа «затраты-эффективность», «затраты-полезность» и «затраты-выгода».

Примером такого рода клинико-экономического исследования, проведенного на этапе планирования КИ, может служить исследование Parsonnet и соавт., посвященное экономической оценке скрининговой программы по профилактике рака желудка (РЖ), направленной на выявление *Helicobacter pylori* [8]. Основной предпосылкой к проведению раннего клинико-экономического анализа послужил тот факт, что доказательство эффективности скрининговой программы требовало проведения масштабных и длительных КИ. Такие исследования, в свою очередь, требовали значительных затрат, которые могли не оправдать себя в случае отрицательного результата. В связи с этим была предпринята попытка дать предварительную экономическую оценку данной медицинской технологии. Целью исследования стала проверка гипотезы о том, что экономия средств за счет снижения заболеваемости РЖ будет достаточной для компенсации дополнительных расходов на скрининг. Для проверки этой гипотезы авторы провели клинико-экономический анализ внедрения скрининговой программы, направленной на выявление *Helicobacter Pylori*, по сравнению с ее отсутствием. Также в ходе предварительной экономической оценки было решено определить, какая возрастная группа больных получит наибольшую пользу от данного вмешательства. В результате были получены данные, согласно которым скрининговая программа по выявлению *Helicobacter Pylori* была наиболее целесообразна с экономической точки зрения у больных в возрасте от 50 до 70 лет. Однако эти результаты были справедливы только при условии, что применение скрининговой программы позволит снизить вероятность РЖ у данной категории больных на 30%. Таким образом, полученные в предварительном клинико-экономическом анализе данные позволили сформулировать требования к планируемому КИ. Во-первых, в КИ должны были участвовать пациенты в возрасте от 50 до 70 лет. Во-вторых, дизайн исследования должен позволять выявить статистически значимое снижение вероятности РМЖ не менее чем на 30%.

Другим примером подобного рода раннего клинико-экономического анализа может служить исследование, проведенное Gillespie с соавт. [7]. В данном исследовании была разработана экономическая модель для принятия решения о целесообразности проведения КИ по оценке нового метода протезирования тазобедренного сустава. В результате проведенного сравнительного клинико-экономического анализа стало ясно, что если цена нового протеза в 2 раза выше, чем существующего в данный момент на рынке, а эффективность выше, чем у старой технологии только на 20%, то разработка и внедрение в практику нового метода протезирования не имеет экономической целесообразности. При таком соотношении затрат и эффективности новая технология не сможет заместить уже существующую на рынке технологию протезирования. В этом случае затраты на КИ по оценке эффективности и безопасности будут неоправданными. Было рассчитано, что для приемлемого соотношения затрат и эффективности стоимость нового метода протезирования может быть на 20% выше, чем существующего метода, а прирост эффективности должен составлять не менее 50%. В таком случае соотношение затрат и эффективности оправдывает проведение КИ. На следующем этапе предварительного клинико-экономического анализа был определен оптимальный дизайн планируемого КИ исходя из целевой эффективности. Было рассчитано, что для возможности выявления статистически значимой разницы в эффективности двух методов протезирования не менее 50%, КИ должно иметь продолжительность не менее

5 лет и в него должны войти не менее 5516 участников. Таким образом, клинико-экономический анализ позволил оценить не только необходимость проведения КИ, но и определить необходимую клиническую и статистическую значимость результатов, что, в свою очередь, позволило рассчитать количество участников (объем выборки) и продолжительность планируемого КИ.

Экономическая эффективность является сама по себе фактором для определения размера выборки или числа участников исследования. Известно, что для определения объема выборок, необходимых для выявления различия или эффекта заданной величины, следует учитывать много переменных. Самой важной считается величина эффекта, желаемая или ожидаемая. Другими важными показателями являются желаемая вероятность получить в исследовании правильный исход (мощность), вариабельность анализируемых переменных, количество частей клинического испытания, включая подчиненные, величина эффекта плацебо. При определении размера выборки также учитывается, являются ли равными размеры групп лечения. Возможны различные отношения, например, 1:1, 2:1, 3:1. Считается, что преимущество формирования групп неодинакового размера заключается в том, что в больших группах исследования можно получить больше информации об эффективности лечения. Недостаток – потеря мощности исследования, однако это уменьшение обычно несущественно, если отношение не превышает 3:1 [4].

Помимо этого, существует и экономический фактор, который необходимо учитывать при определении отношения размеров групп лечения. Влияние этого фактора особенно важно в тех случаях, когда изучаемые медицинские технологии значительно отличаются по стоимости. При наличии таких различий снижение затрат на КИ возможно путем распределения большего количества больных в группу, где применяется менее затратная медицинская технология. Например, вместо отношения 1:1 возможно взять отношение размеров групп, как 2:1 или 3:2. Хотя, как уже было сказано, отношение 1:1 обладает максимальной статистической мощностью, потери мощности исследования при других соотношениях не столь значительны. Например, использование отношения 2:1 снижает мощность исследования от 80 до 75% [4].

В качестве иллюстрации рассмотрим КИ по изучению эффективности препарата паклитаксел для лечения рака яичников [9]. В данном исследовании применялось неравномерное отношение распределения больных по группам исследования по причине разности затрат на лечение. На момент проведения этого КИ затраты на лечение паклитакселем были значительно выше затрат на лечение в контрольной группе и составляли 10 000 фунтов стерлингов (см. табл. 1). По этой причине исследователи решили распределить больных в исследуемую и контрольную группу в соотношении 2:1, то есть направив большую часть больных в группу с менее затратным лечением. Если бы 814 пациенток с раком яичников были распределены на равные контрольную и исследуемую группу (по 407 человек), то общие затраты на КИ составили бы около 4,5 млн фунтов стерлингов. Применение неравномерного соотношения распределения в контрольную и исследуемую группу (примерно 3:1) позволило снизить общие затраты на КИ до 3,5 млн фунтов стерлингов, сэкономив примерно 1 млн фунтов стерлингов.

Для решения вопроса об оптимальном соотношении объемов выборки контрольной и исследуемой групп зарубежные исследователи предлагают использовать следующую формулу [4]:

$$\text{Оптимальное соотношение} = \sqrt{\text{costs1} / \text{costs2}},$$

где costs1 – затраты на лечение в первой исследуемой группе; costs2 – затраты на лечение во второй исследуемой группе (или контрольной группе).

Например, если лечение в первой группе стоит в 4 раза дороже, чем во второй группе, то оптимальное, с экономической точки

| Затраты на лечение одного пациента (фунты стерлингов) | Группа А  | Группа В |
|-------------------------------------------------------|-----------|----------|
|                                                       | 10 000    | 1 000    |
| Объемы выборок при одинаковом отношении 1:1           | 407       | 407      |
| Затраты на группу (фунты стерлингов)                  | 4 070 000 | 407 000  |
| Общие затраты на КИ (фунты стерлингов)                | 4 477 000 |          |
| Объемы выборок при неравномерном отношении            | 267       | 850      |
| Затраты на группу (фунты стерлингов)                  | 2 670 000 | 850 000  |
| Общие затраты на КИ (фунты стерлингов)                | 3 520 000 |          |

Таблица 1. Снижение затрат на проведение КИ за счет неравномерного отношения распределения пациентов по группам исследования.

зрения, отношение объемов групп будет равно двум. То есть объем выборки в первой группе должен быть в 2 раза меньше, чем во второй или контрольной группе. Также можно вычислить, что если отношение затрат равно 9, то оптимальное отношение объемов выборок групп будет 1:3.

При применении этого метода возможно возникновение некоторых трудностей на этапе планирования КИ. В частности, основной проблемой является определение и расчет затрат на лечение по различным группам. Однако выполнение этих вычислений остается возможным, но с некоторой долей погрешности. Учет затрат на лечение по группам может внести важный вклад в повышение экономической эффективности КИ. К сожалению, на сегодняшний день такие расчеты проводятся крайне редко для определения объемов групп на этапе планирования КИ. Основным фактором, влияющим на объем выборки, остается максимизация статистической мощности исследования. В современных условиях постоянного роста затрат на разработку и исследование в области медицины, а также ограниченности бюджетов, необходимо принимать во внимание и экономические факторы. Реализация этого метода на практике позволит снизить затраты на разработку медицинских технологий, соответственно, позволит производителю предлагать более приемлемую цену при выходе на рынок.

Таким образом, высокие расходы на организацию и проведение КИ диктуют необходимость тщательной оценки целесообразности их проведения не только с клинических, но и с экономических позиций. Возникновение нового подхода к проведению клинко-экономического анализа на этапе планирования КИ позволяет обосновать целесообразность их проведения, за счет обозначения приемлемой эффективности медицинской технологии, с последующей оценкой возможности достижения данной целевой эффективности в ходе планируемого КИ. Также клинко-экономический анализ позволяет определить требуемый дизайн исследования для достижения необходимой (целевой) эффективности. В частности, определить оптимальную продолжительность наблюдения, выявить наиболее целесообразный контингент больных для участия в данном КИ. Непринятие во внимание экономических факторов на этапе планирования КИ может приводить к оценке заведомо неприемлемых, с экономической точки зрения, вмешательств, а также к необходимости проведения дополнительных исследований в связи с недостаточностью доказательств клинко-экономической эффективности. Кроме того, внедрение клинко-экономического анализа в этап планирования КИ позволяет снизить затраты и повысить эффективность непосредственно самих КИ. Повышение экономической эффективности возможно за счет определения рациональных объемов групп лечения в КИ с перераспределением участников в пользу менее затратной технологии. Снижение об-

щих затрат на КИ незначительно влияет на статистическую мощность исследования.

В условиях ограниченного бюджета здравоохранения с одной стороны, и неуклонного роста затрат на разработку лекарственных препаратов фармацевтическими компаниями – с другой, финансирование КИ по оценке заведомо неприемлемых вмешательств является не только экономически неэффективным, но и неэтичным.

Возможные ограничения в реализации данного подхода обусловлены ограничениями применения клинко-экономического анализа. В частности, проведение самого клинко-экономического исследования может быть достаточно трудоемким и высокозатратным. Другое ограничение связано с применением в процессе клинко-экономического анализа математического моделирования, которое базируется на многих допущениях и характеризуется некоторой структурной неопределенностью модели и используемых параметров. Обоснованность всех этих допущений и параметров влияет напрямую на надежность результатов клинко-экономического исследования. Таким образом, эффективность реализации подхода по применению клинко-экономического анализа на этапе планирования КИ будет зависеть от надежности методов экономической оценки и обоснованности использованных допущений.

## Литература:

1. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ). Информационно-аналитический бюллетень. URL: [http://acto-russia.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=260](http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=260). Дата обращения: 10.09.2015.
2. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Анализ стоимости болезни проблемы и пути решения. Педиатрическая фармакология. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-bolezni-problemy-i-puti-resheniya>. Дата обращения: 10.09.2015.
3. Фонд содействия развитию науки, образования и медицины. URL: [http://fsrnom.ru/analytics/detail.php?ELEMENT\\_ID=239](http://fsrnom.ru/analytics/detail.php?ELEMENT_ID=239). Дата обращения: 10.09.2015.
4. Altman D.G. Practical statistics for medical research. New York. 1990; 455-61.
5. Berger M L., Binglefors K., Hedblom E.C. et al. Torrance Health care cost, quality and outcomes. ISPOR book of terms. Torrance. New York. 2003.
6. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W., O'Brien B.J. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford. 2005.
7. Gillespie W.J., Pekarsky B., O'Connel D.L. Evaluation of new technologies for total hip replacement: economic modeling and clinical trials. J Bone Joint Surg. 1995; 77B: 528-33.

8. Parsonett J., Harris R.A., Hack H.M., Owens D.K. Modelling cost effectiveness of Helicobacter screening to prevent gastric cancer: mandate for clinical trials. *Lancet*. 1996; 348: 150-4.

9. Torgerson P.D.J., Torgerson C.J. Designing Randomised trials in health, education and the social sciences: An introduction. United Kingdom. 2008; 108-111.

10. Trends, Charts, and Maps – ClinicalTrials.gov. 2015. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>. Дата обращения: 10.09.2015.

11. Torgerson D.J., Byford S. Economic modelling before clinical trials. *BMJ*. 2002; 325: 98.

## References:

1. The Association of Clinical Research Organizations (ACTO). Information-analytical bulletin. URL: [http://acto-russia.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=260](http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=260). Accessed: 10.09.2015.

2. Omelyanovskiy V.V., Avksentyeva M.V., Derkach E.V., Sveshnikova N.D. *Pediatriceskaya farmakologiya*. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-bolezni-problemy-i-puti-resheniya>. Accessed: 10.09.2015.

3. Fund for the Advancement of Science, Education and Medicine. URL: [http://fsrnom.ru/analytics/detail.php?ELEMENT\\_ID=239](http://fsrnom.ru/analytics/detail.php?ELEMENT_ID=239).

Accessed: 10.09.2015.

4. Altman D.G. Practical statistics for medical research. New York. 1990; 455-61.

5. Berger M L., Bingefors K., Hedblom E.C. et al. Torrance Health care cost, quality and outcomes. ISPOR book of terms. Torrance. New York. 2003.

6. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W., O'Brien B.J. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford. 2005.

7. Gillespie W.J., Pekarsky B., O'Connell D.L. Evaluation of new technologies for total hip replacement: economic modeling and clinical trials. *J Bone Joint Surg*. 1995; 77B: 528-33.

8. Parsonett J., Harris R.A., Hack H.M., Owens D.K. Modelling cost effectiveness of Helicobacter screening to prevent gastric cancer: mandate for clinical trials. *Lancet*. 1996; 348: 150-4.

9. Torgerson P.D.J., Torgerson C.J. Designing Randomised trials in health, education and the social sciences: An introduction. United Kingdom. 2008; 108-111.

10. Trends, Charts, and Maps – ClinicalTrials.gov. 2015. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>. Accessed: 10.09.2015.

11. Torgerson D.J., Byford S. Economic modelling before clinical trials. *BMJ*. 2002; 325: 98.

## Сведения об авторах:

Мусина Нурия Загитовна – к.ф.н., доцент кафедры фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991; начальник отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской продукции» Минздрава России. Адрес: Хохловский пер., д. 10, стр. 5, Москва, Россия, 109028. Тел.: +7(495)6900480. E-mail: [nuriyamusina@gmail.com](mailto:nuriyamusina@gmail.com).

Тарасов Вадим Владимирович – к.ф.н., заведующий кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: [tarasov-v-v@mail.ru](mailto:tarasov-v-v@mail.ru).

## About the authors:

Musina Nuriya Zagitovna – PhD, lecturer of the Department of Pharmacology, Pharmaceutical Faculty First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048; Chief of development and communications, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, The Ministry of Health of Russian Federation. Address: Khokhlovsky per., 10-5, Moscow, Russia, 109028. E-mail: [nuriyamusina@gmail.com](mailto:nuriyamusina@gmail.com).

Tarasov Vadim Vladimirovich – Head of the Department of Pharmacology, Pharmaceutical Faculty First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. Тел.: +7(495) 6229834. E-mail: [tarasov-v-v@mail.ru](mailto:tarasov-v-v@mail.ru).