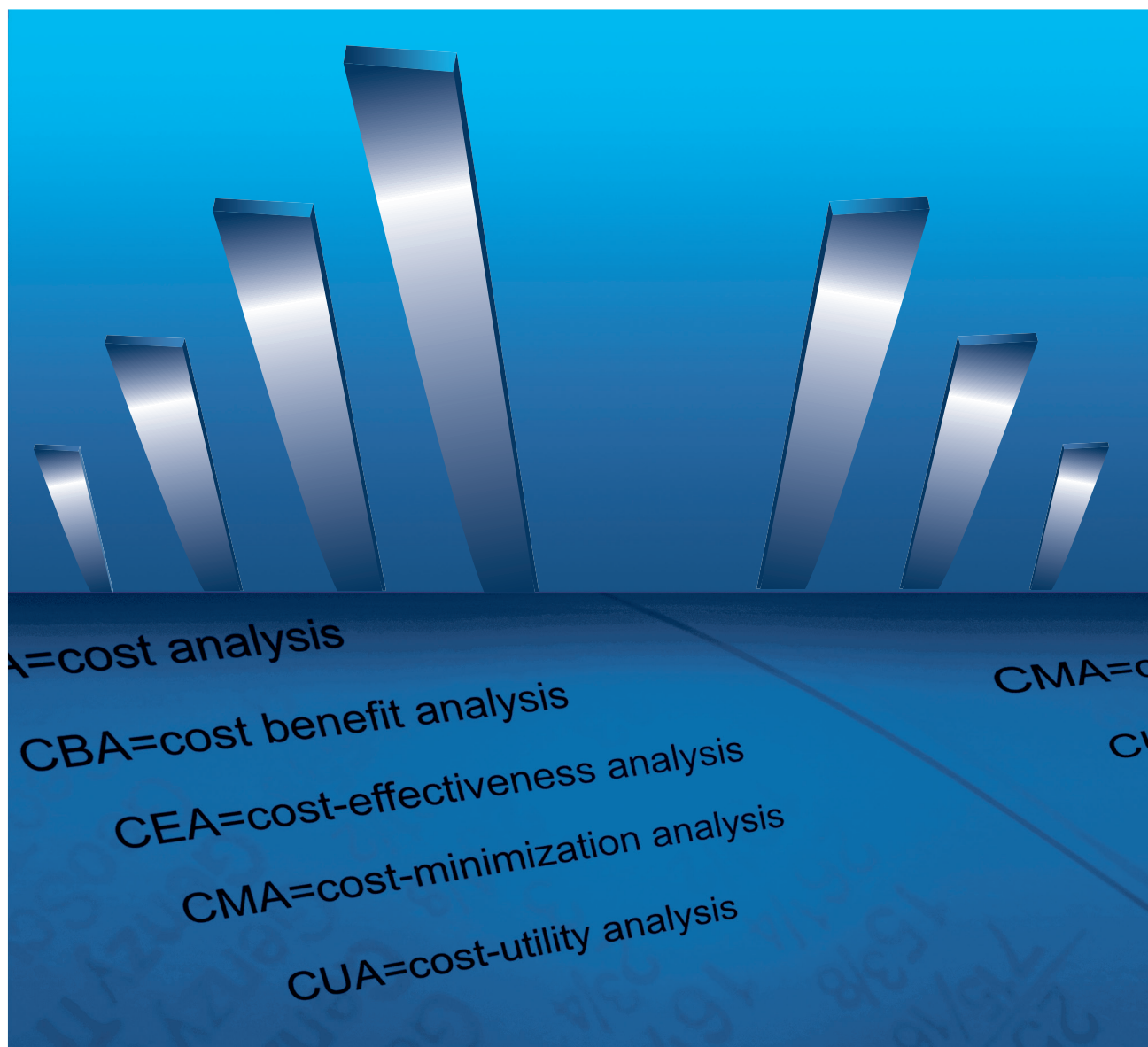


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2018 Vol. 11 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Фармакоэкономическое исследование применения препарата нилотиниб у больных с хроническим миелоидным лейкозом во второй линии терапии
- Внедрение медицинских изделий в практику здравоохранения и возмещение затрат на их закупку: европейский опыт

№2 **Том 11**
2018

Комментарий к статье О. Ю. Ребровой и соавторов «Скрининги I этапа диспансеризации: систематический обзор долгосрочной эффективности»

Аксёнов В. А.

Межрегиональная общественная организация «Общество специалистов доказательной медицины» (Дмитровское шоссе, 46-2, Москва 127238, Россия)

Резюме к статье Ребровой О. Ю., Федяевой В. К., Омеляновского В. В., Ильина М. А. «Скрининги I этапа диспансеризации: систематический обзор долгосрочной эффективности». Профилактическая медицина. 2017; 3: 56-59. DOI: 10.17116/profmed201720355-59.

Цель исследования – систематический поиск и анализ доказательств долгосрочной популяционной эффективности скринингов и других мероприятий, реализуемых в рамках I этапа диспансеризации в Российской Федерации согласно Приказу №36ан от 2015 г. **Материал и методы.** Систематический поиск осуществлялся независимо двумя авторами в четырех базах данных: Научная электронная библиотека, The Cochrane Library, Medline/PubMed, USPSTF. Изучаемый тип публикаций – систематические обзоры. Критерии эффективности скрининга: общая и специфическая смертность, инвалидизация. Оценка методологического качества систематических обзоров выполнялась двумя авторами по методике, основанной на международном вопроснике AMSTAR. **Результаты.** Только исследование кала на скрытую кровь и УЗИ брюшной аорты имеют научное обоснование как методы скрининга в определенных популяциях по критерию снижения специфической смертности, при этом методологическое качество систематических обзоров является высоким и средним/высоким. Эффективность маммографии в исследованиях высокого методологического качества не доказана.

Ключевые слова

Диспансеризация, скрининг, доказательство, эффективность, смертность, систематический обзор.

Статья поступила: 19.04.2018 г.; **в доработанном виде:** 14.05.2018 г.; **принята к печати:** 11.06.2018 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Аксёнов В. А. Комментарий к статье О. Ю. Ребровой и соавторов «Скрининги I этапа диспансеризации: систематический обзор долгосрочной эффективности». ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (2): 77-80. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.077-080.

Comments to the article by O. Yu. Rebrova and co-authors «Screening at the first stage of periodical health checkup: a systematic review of long-term results»

Aksenov V. A.

Public Interregional Organization «Society of specialists in evidence based medicine» (46-2, Dmitrovskoe shosse, Moscow 127238, Russia).

Summary to the article Rebrova O. Yu., Fedyaeva V. K., Omelyanovsky V. V., Ilyin M. A. Stage 1 screenings of periodical health check: A systematic review of long-term efficiency. Profilakticheskaya medicina. 2017; 3: 56-59. DOI: 10.17116/profmed201720355-59.

The aim – to review and analyze the data on the long-term population-based efficiency of the screening procedures and other measures implemented according to Stage 1 periodical health checkup in the Russian Federation (by Order №36ан of 2015). **Material and methods.** This systematic search was carried out independently by two authors who used four databases: Scientific Electronic Library, Cochrane Library, Medline/PubMed, and USPSTF. They looked into systematic reviews quoted by these sources. The criteria of the screening efficacy were the total / specific mortality and disability. The quality of the systematic reviews was assessed by the two authors using the international AMSTAR questionnaire. **Results.** According to the specific mortality rate, only the fecal occult blood test and the abdominal aorta ultrasonography are found to be efficient as screening methods for certain age and gender groups. The methodological quality of the studied reviews is high or medium to high. As follows from these high quality studies, the efficacy of mammography in female populations remains to be proven.

Key words

Periodical health check, screening, evidence, efficacy, mortality, systematic review.

Received: 19.04.2018; in the revised form: 14.05.2018; accepted: 11.06.2018.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Aksenov V. A. Comments to the article by O. Yu. Rebrova and co-authors «Screening at the first stage of periodical health checkup: a systematic review of long-term results». FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 11 (2): 77-80 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.077-080.

Corresponding author

Address: 46-2, Dmitrovskoe shosse, Moscow 127238, Russia.

E-mail address: v_aksenov@bk.ru (Aksenov V. A.).

Результаты систематического обзора О. Ю. Ребровой и соавт. [1] в кратком изложении сводятся к тому, что из всех методов обследования, включенных в I этап диспансеризации, научное обоснование как методы скрининга имеют только скрининг колоректального рака и аневризмы брюшной аорты. Это может вызвать у организаторов здравоохранения и практикующих врачей некоторое недоумение и вопросы о том, какие же практические выводы из этого следуют.

Во-первых, следует отметить, что авторы использовали чрезвычайно строгие критерии поиска публикаций и включения их в анализ – отбирались только систематические обзоры рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), а критериями эффективности были только смертность и инвалидизация. Очевидно, что выбирая эти показатели, авторы исследования исходили из того, что главным критерием эффективности скрининга является снижение смертности в целевой популяции, а золотым стандартом сравнительных исследований являются РКИ и систематические обзоры РКИ. Такой подход полностью соответствует принципам доказательной медицины и теории скрининга.

Во-вторых, не вдаваясь в подробности, можно сказать, что полученные в этом исследовании результаты совпадают с оценками многих других исследователей, аналогичным образом изучавших доказательства эффективности включенных в исследование методов при их применении с целью скрининга.

Но значит ли это, что от применения всех этих методов с целью скрининга (за исключением скрининга на колоректальный рак и аневризму брюшной аорты) следует отказаться? Вовсе нет.

Современная методология разработки клинических рекомендаций предполагает два этапа их подготовки: на первом проводится систематический обзор исследований на изучаемую тему и дается оценка качеству доказательств, а на втором – другая экспертная группа оценивает убедительность (силу) рекомендаций исходя из степени уверенности в том, что ожидаемая польза от применения вмешательства превосходит его нежелательные последствия.

Фактически в данном исследовании на высоком профессиональном уровне показано, как выполняется первый этап подготовки клинических рекомендаций, поэтому остается рассмотреть, как могла бы выглядеть оценка силы рекомендации по некоторым из изученных методов.

Например, оценка доказательств эффективности скрининга рака шейки матки (РШМ), данная авторами статьи, полностью совпадает с выводами других аналогичных исследований. Да, действительно, РКИ по оценке эффективности этого скрининга по критериям смертности никогда не проводились. Но, несмотря на это, Рабочая группа профилактических программ США (U. S. Preventive Services Task Force, USPSTF) оценивает силу рекомендации в пользу скрининга РШМ на уровне «А», то есть имеется полная уверенность в том, что польза от его применения превосходит возможные нежелательные последствия [2]. С чем же связано такое, на первый взгляд, несоответствие?

Во-первых, применение скрининга РШМ началось еще в 1949 г. в Канаде, задолго до того, как в начале 1960-х годов была разработана современная теория скрининга и еще позднее были сформулированы принципы доказательной медицины. За эти годы эффективность скрининга РШМ убедительно проявилась на популяционном уровне. В странах, внедривших скрининг РШМ и добившихся большого охвата целевой популяции, произошло очень существенное снижение заболеваемости и смертности от РШМ. Например, в Исландии, где охват общенациональной программой скрининга РШМ приближался к 100%, смертность от РШМ за 20 лет снизилась на 80%. В настоящее время почти 90% всех смертей от РШМ в мире происходит в развивающихся странах, где скрининг РШМ не проводится.

Во-вторых, во множестве обсервационных исследований (когортных или типа «случай-контроль») получены очень убедительные доказательства эффективности скрининга РШМ, которая в совокупности оценивается как его способность снижать заболеваемость РШМ на 60-90% и смертность на 90% [3].

В этих обстоятельствах проведение РКИ по оценке эффективности скрининга РШМ по критериям смертности означало бы, что нужно подвергнуть риску смерти от РШМ участников контрольной группы, так как в нее пришлось бы включить несколько десятков тысяч женщин, которые бы не проходили этот скрининг. Поэтому такое РКИ, видимо, уже никогда не будет организовано в силу этических причин.

Также и по аналогичным причинам соотносятся низкие уровни достоверности доказательств с высокими уровнями убедительности (силы) рекомендаций в современных рекомендациях по скринингу артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии.

В частности, USPSTF оценивает силу рекомендации в пользу скрининга АГ на уровне «А», несмотря на то, что прямые доказательства влияния такого скрининга на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общую смертность отсутствуют [4].

Это объясняется тем, что в настоящее время имеются убедительные доказательства пользы лечения АГ (за исключением АГ 1 степени). Однако лечение АГ ввиду ее бессимптомности было бы невозможным без выявления АГ с помощью либо организованного, либо оппортунистического скрининга, то есть выявления в рамках обычной медицинской практики.

Следует добавить, что если программа диспансеризации предусматривает скрининг АГ один раз в 3 года у лиц в возрасте с 21 до 99 лет, то рекомендации [4] предполагают ежегодный скрининг АГ у лиц 40 лет и старше. При этом у лиц с высоким риском АГ рекомендуется ежегодное суточное или 12-часовое мониторирование АД. Как показывают исследования, суточное мониторирование АД в 25% случаев исключает диагноз АГ, установленный обычным способом [5]. Кроме того, опубликованы исследования, подтверждающие экономическую эффективность такого подхода [6].

Что касается скрининга дислипидемии, то программой первого этапа диспансеризации предусмотрено определение уровня об-

щего холестерина (ОХС) 1 раз в 3 года у лиц в возрасте от 21 до 96 лет. В случае повышенного уровня ОХС предполагается на втором этапе определять липидный профиль, включающий уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ).

Это существенно отличается от подхода, предусмотренного Европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий [7] и Европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [8].

В этих рекомендациях предполагается базовое определение липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ) для оценки кардиоваскулярного риска у мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет (или находящихся в постменопаузе) каждые 5 лет при среднем уровне риска. Здесь качество доказательств систематической оценки кардиоваскулярного риска оценивается как Level C (слабые доказательства, мнения экспертов), в то время как сила рекомендаций дается оценка Class I (вмешательство полезное, выгодное и эффективное). Уточняется также, что оценка кардиоваскулярного риска может проводиться как в виде организованного, так и в виде оппортунистического скрининга.

Таким образом, мы видим, что во всех приведенных выше примерах низкое качество доказательств не мешает оценивать рекомендации как сильные и убедительные. Чаще всего это связано с тем, что в наше время проведение крупномасштабных РКИ эффективности скрининга является очень трудным или невозможным.

Хорошим примером того, к каким сложностям приводят попытки провести РКИ эффективности подобных скрининговых методов в современных условиях, является история изучения эффективности скрининга рака предстательной железы (РПЖ) на основе простатспецифического антигена (ПСА).

В американском исследовании PLCO 76693 мужчины в возрасте 55 лет – 74 года были рандомизированы в группу скрининга с шестью ежегодными тестами ПСА или в группу контроля. Обновленные недавно после 15-летнего наблюдения результаты этого РКИ показали, как и первоначально, отсутствие снижения смертности в результате скрининга (ОР 1,04; 95% ДИ [0,87; 1,24]) [9]. Однако при анализе выяснилось, что 86% участников контрольной группы этого РКИ хотя бы однократно тестировались на ПСА.

В многоцентровом исследовании ERSPC (Европейское РКИ скрининга РПЖ), проведенном в восьми странах, 182160 мужчин были рандомизированы в группу скрининга каждые 2-7 лет или в контрольную группу [10]. По результатам 13-летнего наблюдения установлено снижение смертности от РПЖ в группе скрининга на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ [0,69; 0,91]) по сравнению с контролем.

Здесь также контрольные группы в разных странах в разной степени, но довольно значительно были «загрязнены» тестированием на ПСА. Причем, чем меньше было «загрязнение», тем большим было снижение смертности в группах скрининга по сравнению с контролем. Наибольшее снижение смертности от РПЖ (44%) наблюдалось в когорте Гетеборга в Швеции с минимальной долей тестирования на ПСА в контрольной группе [11].

Таким образом, эти два крупнейших РКИ, планировавшиеся как сравнение скрининга РПЖ с отсутствием скрининга, в конечном итоге превратились в РКИ по сравнению организованного скрининга со скринингом оппортунистическим. С учетом всех этих обстоятельств USPSTF в 2017 г. в проекте обновленных рекомендаций по скринингу РПЖ изменила силу рекомендации с «D» (не рекомендуется) на «C» (рекомендуется на основе индивидуального подхода) для мужчин в возрасте 55-69 лет.

Что касается скрининга рака молочной железы (РМЖ), то USPSTF рекомендует маммографию с интервалом в 2 года для женщин в возрасте от 50 до 74 лет (рекомендация «B», то есть существует некоторая уверенность в том, что польза от его применения превосходит возможные нежелательные последствия). Для

женщин 40-49 лет сила рекомендаций оценивается на уровне «C» (рекомендуется на основе индивидуального подхода) [12].

Индивидуальный подход при решении вопроса о скрининге РПЖ и РМЖ предполагает разъяснение потенциальным обследуемым баланса пользы и вреда скрининга и принятия решения на основе их личных предпочтений. Это необходимо в связи с тем, что баланс пользы и вреда этих скринингов очень неустойчив. При РМЖ его можно представить следующим образом. Если взять две группы по 1000 здоровых 50-летних женщин и на протяжении 10 лет всем участникам одной из них ежегодно проводить скрининг РМЖ (маммографию), а в другой группе не делать ничего, то в группе скрининга за эти 10 лет от РМЖ умрет четыре женщины, а в группе без скрининга – пять. При этом в группе скрининга примерно 100 женщинам будет сделаны биопсии из-за ложно-положительных результатов, а у 2-10 участниц будет поставлен ошибочный диагноз рака молочной железы и проведено его лечение [13]. Примерно такой же баланс пользы и вреда имеет скрининг РПЖ.

Определение уровня глюкозы в крови с целью скрининга сахарного диабета в настоящее время рекомендуется 1 раз в 3 года только у лиц 40-70 лет с избыточной массой тела и ожирением (рекомендация «B») [14].

Авторы обсуждаемого исследования [1] делают вывод о том, что электрокардиография в покое, флюорография легких, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости и малого таза не имеют научной систематической доказательной базы при их использовании для скрининга. Действительно, эти методы не рассматриваются как скрининговые и непригодны для применения в бессимптомных популяциях, так как вне клинического контекста они не имеют никакого смысла. Из них только ЭКГ рассматривалась USPSTF как метод скрининга и получила отрицательную рекомендацию [15].

Если говорить о реализуемой в настоящее время диспансеризации в целом, то она представляет собой типичный комплексный периодический профилактический осмотр. За последние 50 лет проведено множество контролируемых исследований, в которых сравнивались клинические исходы у бессимптомных лиц, проходивших и не проходивших подобные осмотры. Они показали, что комплексные профилактические осмотры не приводят к снижению ни общей смертности, ни смертности от главных неинфекционных заболеваний, то есть не оказывают никакого профилактического воздействия [16].

Включение в программу диспансеризации отдельных скрининговых методов с доказанной эффективностью не позволяет рассматривать их как полноценный скрининг уже хотя бы потому, что они должны иметь разные интервалы между обследованиями, а в рамках диспансеризации все они проводится 1 раз в 3 года.

Современные требования к организации скрининговых программ предполагают, что программа каждого вида скрининга должна быть организована отдельно и иметь орган управления, ответственный за ее реализацию. Необходимо четко определить целевую популяцию, возрастные категории участников, методы скрининга и интервалы между обследованиями; при этом следует обеспечить высокий охват целевой популяции. Для осуществления программы популяционного скрининга требуется эффективная инфраструктура информационных технологий, включающая системы приглашений, напоминаний, отслеживания результатов скрининга и клинических исходов.

Таким образом, реализуемую в настоящее время диспансеризацию следует рассматривать как научно необоснованное, бесполезное и затратное популяционное вмешательство, которое должно быть заменено на отдельные программы скрининга с доказанной эффективностью. Рассматриваемая публикация [1] является серьезным аргументом для начала таких преобразований.

Литература/References:

1. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Омеляновский В.В., Ильин М.А. Скрининги I этапа диспансеризации: систематический обзор долгосрочной эффективности. *Профилактическая медицина*. 2017; 3: 56-59 / Rebrova O. Yu., Fedyaeva V. K., Omelyanovsky V. V., Ilyin M. A. Stage 1 screenings of periodical health check: A systematic review of long-term efficiency. *Profilakticheskaya medicina*. 2017; 3: 56-59. DOI: 10.17116/profmed201720355-59.
2. Moyer V. A. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 19; 156 (12): 880-91, W312. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424>.
3. Marth C., Landoni F., Mahner S., et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee; Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. July 2017; 28 (4-1): iv72-iv83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.
4. Siu A. L. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015 Nov 17; 163 (10): 778-86. <https://doi.org/10.7326/M15-2223>.
5. Mayor S. Hypertension diagnosis should be based on ambulatory blood pressure monitoring, NICE recommends. *BMJ*. 2011; 343: d5421. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5421>
6. Hodgkinson J., Mant J., Martin U., Guo B., Hobbs F. D. R., Deeks J. J., et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011; Jun 24; 342: d3621. <https://doi.org/10.1136/bmj.d3621>.
7. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., et al.; 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14; 37 (39): 2999-3058. Epub 2016 Aug 27. PubMed PMID: 27567407.
8. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37 (29): 2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
9. Pinsky P. F., Prorok P. C., Yu K., et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*. 2017 Feb 15; 123 (4): 592-599. <https://doi.org/10.1002/cncr.30474>.
10. Schroder F. H., Hugosson J., Roobol M. J., et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60525-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60525-0).
11. Hugosson J., Carlsson S., Aus G., et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (8): 725-32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70146-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70146-7).
12. Siu A. L. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16; 164 (4): 279-96. <https://doi.org/10.7326/M15-2886>.
13. Gøtzsche P. C., Jørgensen K. J. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4; (6): CD001877. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001877.pub5>.
14. Siu A. L. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 1; 163 (11): 861-8. <https://doi.org/10.7326/M15-2345>.
15. Moyer V. A. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease with electrocardiography: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 2; 157 (7): 512-8. PubMed PMID: 22847227.
16. Krogsbøll L. T., Jørgensen K. J., Grønhoj L. C., Gøtzsche P. C. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Nov 20; 345: e7191. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7191>.

Сведения об авторе:

Аксёнов Валерий Алексеевич — к.м.н., вице-президент Межрегиональной общественной организации «Общество специалистов доказательной медицины». E-mail: v_aksenov@bk.ru.

About the author:

Aksenov Valerii Alekseevich — MD, PhD, Vice-president of the Public Interregional Organization «Society of specialists in evidence based medicine». E-mail: v_aksenov@bk.ru.