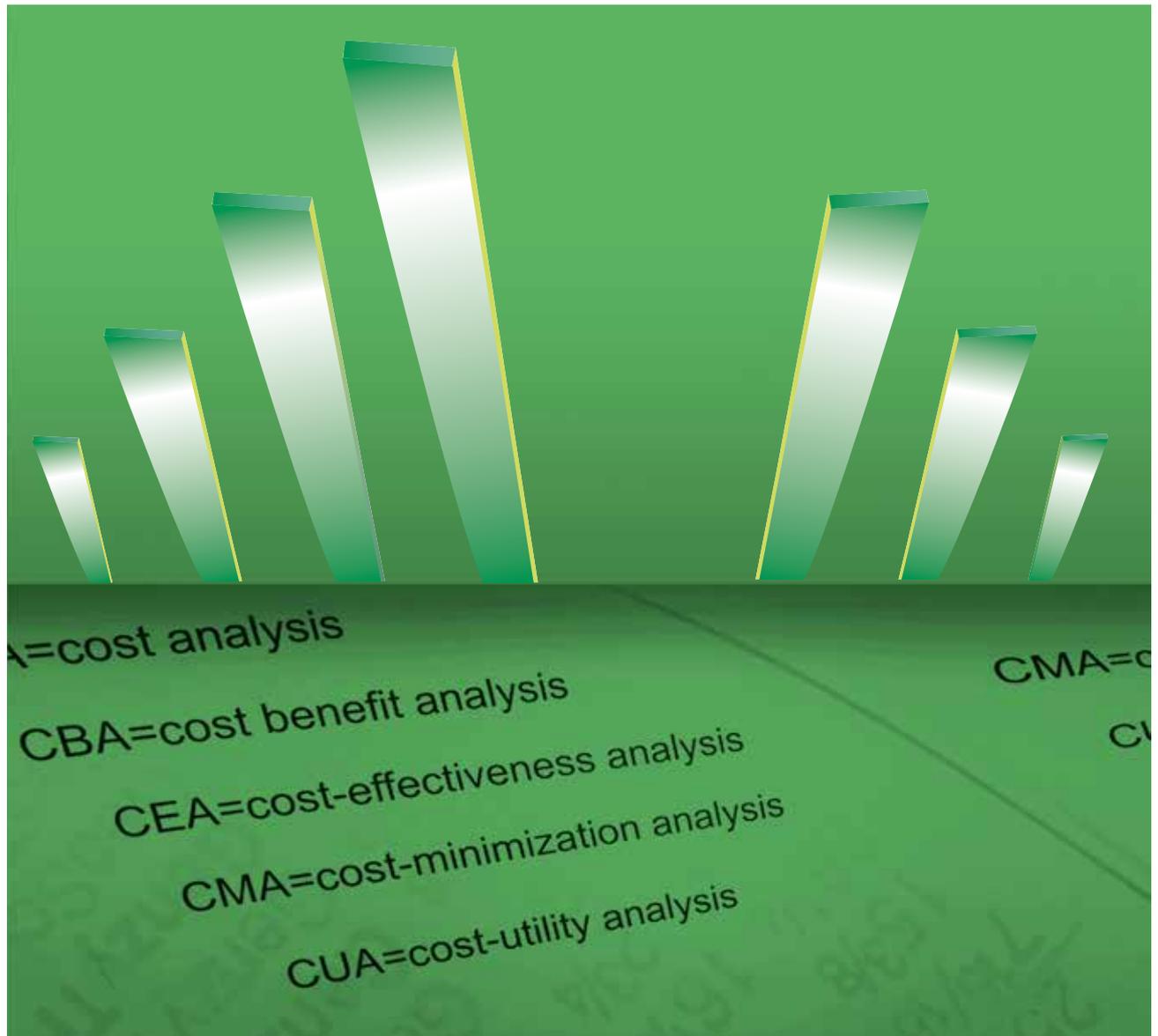


Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2019 Vol. 12 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Сравнительное моделирование социально-экономического бремени среди курильщиков, некурящих и бросивших курить
- Фармакоэкономический анализ применения препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями
- Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России

№2 **Том 12**
2019

Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология

Том 12, №2, 2019

DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

Омельяновский Виталий Владимирович

д.м.н., проф. (ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, Москва, Россия)

Заместитель главного редактора:

Авксентьева Мария Владимировна

д.м.н., проф. (Центр оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Акимкин Василий Геннадьевич

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия)

Бицадзе Виктория Омаровна

д.м.н., проф. (ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия)

Брико Николай Иванович

акад. РАН, д.м.н., проф. (ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия)

Бурбелло Александра Тимофеевна

д.м.н., проф. (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия)

Гайковая Лариса Борисовна

д.м.н. (ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия)

Гутierrez-Ибарлузия Инаки

к.м.н. (Health Technology Assessment, Витория-Гастейс, Испания)

Гранадос Алисия

д.м.н., доктор философии (Sanofi Global HTA, Барселона, Испания)

Громова Ольга Алексеевна

д.м.н., проф. (ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия)

Дятлов Иван Алексеевич

акад. РАН, д.м.н., проф. (ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Оболенск, Россия)

Загородникова Ксения Александровна

к.м.н. (ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия)

Захарова Ирина Николаевна

д.м.н., проф. (ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия)

Исаков Василий Андреевич

д.м.н., проф. (ФГБУ «НИИ Питания» РАН, Москва, Россия)

Канавос Панос

проф. (Департамент международной политики в области здравоохранения, Лондонская школа экономики, Великобритания, Лондон)

Карпов Олег Ильич

д.м.н., проф. (АО «Санофи Россия», Москва, Россия)

Козлов Роман Сергеевич

д.м.н., проф. (ФГБОУ ВО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия)

Руководитель проекта

Е. В. Дижевская

Шеф-редактор

Е. Н. Стойнова

Выпускающий редактор

Н. А. Рамос

Коннолли Марк

к.м.н. (Global Market Access Solutions Sarl, Северная Каролина, США)

Костюк Александр Владимирович

к.м.н., проф. (Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения, Астана, Казахстан)

Макацария Александр Давидович

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия)

Малаев Михаил Георгиевич

к.м.н. (консультант по фармакоэкономике, Москва, Россия)

Морозова Татьяна Евгеньевна

д.м.н., проф. (ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия)

Мусина Нурия Загитовна

к.м.н. (ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия)

Огородова Людмила Михайловна

д.м.н., проф. (Министерство образования и науки РФ, Москва, Россия)

Пелед Нир

проф. (Центр онкологии «Наследие Наследия» и Институт д-ра Ларри Нортона; Медицинский центр Сорока и Университет Бен-Гуриона, Беэр-Шева, Израиль)

Плавинский Святослав Леонидович

д.м.н. (ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия)

Рачина Светлана Анатольевна

д.м.н. (ФГБОУ ВО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия)

Ростова Наталья Борисовна

проф. (ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь, Россия)

Симбирцев Андрей Семенович

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия)

Свиствунов Андрей Алексеевич

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия)

Терентьев Александр Александрович

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия)

Харит Сусанна Михайловна

д.м.н., проф. (НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия)

Хохлов Александр Леонидович

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия)

Дизайнер

В. Ю. Андреева

Корректор

Н. И. Кононова

Интернет-версия

В. Н. Костров, Т. А. Дорошенко

Издатель:

ООО «Ирбис»

Член Ассоциации Научных Редакторов и Издателей (АНРИ)

Тел. +7 (495) 649-54-95

Адрес редакции:

125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80 корп. 66

www.pharmacoeconomics.ru

e-mail: info@irbis-1.ru



Официальный журнал Российского отделения по оценке технологий в здравоохранении Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)

Основной целью журнала является публикация высококачественных оригинальных статей, научных обзоров и лучших практических примеров в области экономики здравоохранения и исследований результатов, а также фармакоэпидемиологии. Приоритеты нашего издания сосредоточены на научной и информационной поддержке экспертов в области общественного снабжения лекарственными средствами, медицинских работников, специалистов в области исследований и образования, а также фармацевтических и страховых компаний. Среди рецензируемых журналов журнал «Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология» считается в своей области первым и наиболее авторитетным в России и странах ЕвразЭС (Евразийского экономического сообщества).

Журнал «Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология» находится в открытом доступе. В редакционную коллегию входят всемирно известные ученые, действительные члены Российской академии наук (РАН) и члены-корреспонденты РАН.

Редакция журнала проводит политику полного соблюдения принципов международной научной этики публикации. Все представленные материалы проходят обязательное двойное слепое рецензирование.

Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-32713.

Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК.

Журнал включен в базу Российского индекса научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru.

Включен в международную базу «EBSCO».

Журнал реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов.



Материалы доступны под лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов статей.

Тираж 2000

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Информация о подписке:

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42342

Тел: +7 (495) 680-90-88; +7 (495) 680-89-87.

E-mail: public@akc.ru



Official journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Russia Health Technology Assessment Chapter (ISPOR Russia HTA Chapter)

The main goal of the journal is to publish high-quality original articles, scientific reviews, and the best practical examples in the area of health economics and outcomes research (HEOR) as well as pharmacoepidemiology. Our priorities focus on scientific and information support to the decision-makers and experts in public drug supply, health providers, research and education professionals, as well as pharmaceutical and insurance companies. Among the peer-reviewed journals in this field, this journal is considered the first and most reputable in Russia and the EurAsEC (Eurasian Economic Community) countries.

As an open-access journal, «FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology» is available in the Russian Federation and around the world. The editorial board includes 12 internationally known scientists, 6 full members of the Russian Academy of Sciences (RAS), and 3 corresponding members of the RAS.

The editorial board promotes the policy of full compliance with the principles of international scientific publishing ethics. All submitted materials undergo a compulsory double-blind peer reviewing process.

Specialized title for experts of public health services.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roscomnadzor).

The certificate of registration CMI ПИ № ФС77-32713.

The Journal is enlisted in the Russian Science Citation Index (RSCI); Information on the Journal appears on the website of the Russian General Science Electronic Library www.elibrary.ru.

The journal included in EBSCO database.

Journal is reviewed by the Russian Institute of Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences; Information about the Journal is annually updated in the International information system of periodical and serial publications "Ulrich's Periodicals Directory".

PhD students can publish their articles free of charge.



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

The editor accepts no responsibility for the content of the advertising materials.

The opinions of the authors are not necessarily shared by the editors.

2000 copies

ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Farmakoeconomika

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2019; Vol. 12 (2)

DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Vitaly V. Omelyanovskiy

MD, PhD, Prof. (Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Mariya V. Avksentyeva

MD, PhD, Prof. (Centre for Health Technology Assessment at the Applied Economic Research Institute of the Russian Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA) Moscow, Russia)

Members of the Editorial Board

Vasilii G. Akimkin

MD, PhD, Associate Member of RAS (Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотrebnadzor, Moscow, Russia)

Viktoriya O. Bitsadze

MD, PhD, Prof. (Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia)

Nikolai I. Briko

MD, PhD, Member of RAS (Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia)

Aleksandra T. Burbello

MD, PhD, Prof. (Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint-Petersburg, Russia)

Oksana M. Drapkina

MD, PhD, Prof. Associate Member of RAS (National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia)

Ivan A. Dyatlov

MD, PhD, Prof., Member of RAS (State Scientific Center for Applied Microbiology and Biotechnology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Obolensk, Russia)

Larisa B. Gaykovaya

MD, PhD (Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint-Petersburg, Russia)

Alicia Granados

MD, PhD PH, (Sanofi Global HTA Scientific Strategy, Barcelona, Spain)

Olga A. Gromova

MD, PhD, Prof. (Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia)

Aleksandr L. Hohlov

MD, PhD, Prof., Member of RAS (Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia)

Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea

BSc, MSc, PhD (Health Technology Assessment, Vitoria-Gasteiz, Spain)

Vasilii A. Isakov

MD, PhD, Prof. ("Institute of Nutrition" RAS, Moscow, Russia)

Oleg I. Karpov

MD, PhD, Prof. (Sanofi Russia, Moscow, Russia)

Susanna M. Kharit

MD, PhD, Prof. (Research Institute of Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint-Petersburg, Russia)

Aleksandr V. Kostyuk

PhD, Prof. (Kazakhstan Agency for Health Technology Assessment, Astana, Kazakhstan)

Roman S. Kozlov

MD, PhD, Prof. (Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia)

Aleksandr D. Makatsaria

MD, PhD, Prof. Associate Member of RAS (Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia)

Mikhail G. Malaev

PhD (pharmacoeconomics consultant, Moscow, Russia)

Mark P. Connolly

PhD (Global Market Access Solutions Sarl, NC, USA)

Tatyana E. Morozova

MD, PhD, Prof. (Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia)

Nuriya Z. Musina

PhD (Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia)

Lyudmila M. Ogorodova

MD, PhD, Prof. (Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia)

Panos Kanavos

Prof. (Department of International Health Policy, London School of Economics, London, UK)

Nir Peled

Prof. (The Legacy Heritage Oncology Center & Dr. Larry Norton Institute; Soroka Medical Center & Ben-Gurion University, Beer-Sheva, Israel)

Svyatoslav L. Plavinskiy

MD, PhD (Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint-Petersburg, Russia)

Svetlana A. Rachina

MD, PhD (Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia)

Natalya B. Rostova

Prof. (Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia)

Andrei S. Simbirtsev

MD, PhD, Prof. (State Research Institute of High Pure Biopreparations of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia)

Andrei A. Svistunov

MD, PhD, Prof., Associate Member of RAS (Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia)

Aleksandr A. Terentyev

Ass. Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Kseniya A. Zagorodnikova

PhD (Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint-Petersburg, Russia)

Irina N. Zakharova

MD, PhD, Prof. (Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia)

Project-manager

E.V. Digevskaya

Managing editor

E.I. Stoinova

Copy editor

N.A. Ramos

Designer

V.Yu. Andreeva

Proofreader

N.I. Kononova

Online version

V.N. Kostrov, T.A. Doroshenko

Publisher:

IRBIS 000

Member of Russian Association of Science Editors and Publishers (RASEP)
Tel.: +7 (495) 649-54-95

Editors office address:

125190 Leningradsky pr., 80 corp 66,
Moscow, Russia
www.pharmacoeconomics.ru
e-mail: info@irbis-1.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

- 65** Радченко Е.В., Колбин А.С.
Сравнительное моделирование социально-экономического бремени среди курильщиков, некурящих и бросивших курить

- 72** Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О.
Фармакоэкономический анализ применения препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями

- 86** Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В.
Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС

КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

- 91** Торшин И. Ю., Громова О. А., Кобалава Ж. Д.
О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

- 115** Горкавенко Ф.В., Никитина А.В., Сайбель Е.С., Авксентьева М.В., Сура М.В., Федяев Д.В.
Динамика цен и потребления противоопухолевых лекарственных препаратов в сегменте государственных закупок после выхода на российский фармацевтический рынок воспроизведенных препаратов и биоаналогов

МЕТОДОЛОГИЯ

- 125** Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., Крюков Е.В., Корабельников Д.И.
Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России

ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

- 146** Хачатрян Г.Р., Омеляновский В.В., Мельникова Л.С., Ратушняк С.С.
Международный опыт организации и финансового обеспечения агентств по оценке технологий здравоохранения

- 156** Горкавенко Ф.В., Омеляновский В.В., Безденежных Т.П., Хачатрян Г.Р.
Оценка технологий здравоохранения и система лекарственного возмещения в Италии

THE CONTENTS**ORIGINAL ARTICLES**

- 65** Radchenko E.V., Kolbin A.S.
Comparative modeling of socio-economic burden among smokers, nonsmokers and former smokers

- 72** Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O.
Pharmacoeconomic analysis of the ceftazidime/avibactam (Zavicefta®) in the treatment of sepsis caused by carbapenem-resistant enterobacteria

- 86** Gildeeva G.N., Belostotsky A.V.
Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU

CRITICAL APPRAISAL

- 91** Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D.
Concerning the repressions of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine

REVIEW ARTICLE

- 115** Gorkavenko F.V., Nikitina A.V., Saibel E.S., Avksentyeva M.V., Sura M.V., Fedyaev D.V.
Dynamics of prices and consumption of anticancer drugs in Russia after their generics and biosimilars became available

METHODOLOGY

- 125** Blinov D.V., Akarachkova E.S., Orlova A.S., Kryukov E.V., Korabelnikov D.I.
New framework for the development of clinical guidelines in Russia

INTERNATIONAL PRACTICES

- 146** Khachatryan G.R., Omelyanovskiy V.V., Melnikova L.S., Ratushnyak S.S.
International practice of organizational structure and funding of health technology assessment agencies

- 156** Gorkavenko F.V., Omelyanovskiy V.V., Bezdenezhnykh T.P., Khachatryan G.R.
Health technology assessment and reimbursement of pharmaceuticals in Italy



Сравнительное моделирование социально-экономического бремени среди курильщиков, некурящих и бросивших курить

Радченко Е.В., Колбин А.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

Для контактов: Радченко Елена Владимировна, e-mail: lena.radchenko@gmail.com

Резюме

Цель – оценка социально-экономического бремени табакокурения в Российской Федерации (РФ) за 2017 г.

Материалы и методы. Бремя рассчитывали на всю популяцию курильщиков РФ и сравнивали с равной по величине популяцией бросивших курить и некурящих.

Результаты. В 2017 г. бремя табакокурения (включающее прямые затраты на оказание медицинской помощи и выплата по листкам временной нетрудоспособности, а также косвенные затраты – недополученный валовый внутренний продукт (ВВП) в связи с временной утратой трудоспособности) – составило 510,6 млрд руб. Разница между курильщиками и равной по величине популяцией некурящих составляет 327,6 млрд руб. Разница между курящими и равной по величине популяцией бросивших курить составила 216,1 млрд руб.

Заключение. Затраты, связанные с курением, составляют значительную сумму. Любые способы помощи в отказе от табака (государственные меры по борьбе с курением, фармакологическая терапия) позволят не только увеличить качество и продолжительность жизни курильщиков, но и сэкономить внушительные суммы.

Ключевые слова

Табакокурение, фармакоэкономический анализ, социально-экономическое бремя, прямые и косвенные затраты.

Статья поступила: 25.02.2019 г.; **в доработанном виде:** 18.04.2019 г.; **принята к печати:** 12.06.2019 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Радченко Е.В., Колбин А.С. Сравнительное моделирование социально-экономического бремени среди курильщиков, некурящих и бросивших курить. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 65-71. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.65-71.

Comparative modeling of socio-economic burden among smokers, nonsmokers and former smokers

Radchenko E.V., Kolbin A.S.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

Corresponding author: Elena V. Radchenko, e-mail: lena.radchenko@gmail.com.

Summary

Aim: to assess the socio-economic burden of smoking in the Russian Federation for 2017.

Materials and methods. The socio-economic burden was calculated and extrapolated to the entire population of smokers in Russia and then compared with equal sized populations of quitters and non-smokers.

Results. In 2017, the burden of tobacco smoking (including the direct costs of medical care and payment for temporary disability, as well as indirect costs – the under-received gross domestic product (GDP) due to temporary disability) was 510.6 billion rubles. The difference between the smokers and the equal-sized non-smoking population is 327.6 billion rubles. The difference between the smokers and the equal-sized population of quitters was 216.1 billion rubles.

Conclusion. Costs associated with smoking are sizable. Helping quit tobacco smoking (government anti-smoking measures, pharmacotherapy etc.) will not only improve the quality of life and health expectancy of smokers but also save a considerable amount of budget funds.

Key words

Smoking, pharmaco-economic analysis, socio-economic burden, direct and indirect costs.

Received: 25.02.2019; in the revised form: 18.04.2019; accepted: 12.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Radchenko E.V., Kolbin A.S. Comparative modeling of socio-economic burden among smokers, nonsmokers and former smokers. *Modern Pharmaco-economics and Pharmacoepidemiology [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]*. 2019; 12 (2): 65-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.65-71.

Введение / Introduction

Табакокурение – вторая лидирующая причина преждевременной смерти и инвалидности во всем мире [1]. Вероятность умереть для курильщика в 3 раза выше, чем для некурящего человека [2]. Международное социально-экономическое бремя табакокурения огромно: миллиарды долларов ежегодно тратятся на медицинские расходы, связанные с лечением ассоциированных с курением заболеваний [3]. Россия вместе с Китаем, Индией, Индонезией, США входит в 10 стран с самой большой популяцией курильщиков [4]. Хотя по данным межстранового отчета количество взрослых курильщиков с 2009 по 2016 г. снизилось с 39,4% до 30,9% [5]. С 1990 по 2015 г. отмечено изменение вклада основных причин в заболеваемость, смертность и DALYs (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, Disability-adjusted life year) табакокурения. На первых четырех позициях неизменно остаются инсульт, ИБС (ишемическая болезнь сердца), ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) и рак легкого [4].

Цель – оценить социально-экономическое бремя табакокурения в РФ за 2017 г. и сравнить затраты с равной по величине популяцией некурящих и бросивших курить.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведен анализ «стоимости болезни»: одномоментная оценка бремени с позиций общества в целом с учетом прямых и косвенных затрат. Прямые затраты рассчитаны для четырех основных заболеваний, риск которых доказано повышается при курении и снижается при отказе от курения (инсульт, ИБС, ХОБЛ, рак легкого) [4]. Анализ проведен на всю популяцию курильщиков РФ в течении одного года.

Распространенность основных заболеваний (инсульт, ИБС, ХОБЛ, рак легкого), ассоциированных с курением, рассчитывали на основании доли курящего населения в РФ (GATS 2016) и частоты заболеваний для курильщиков, бросивших курить и никогда не куривших, взятых из популяционного проспективного когортного исследования популяции США [6,7].

Для оценки затрат использовали восходящий подход – оценивали затраты на одного заболевшего и результаты экстраполировали на всю популяцию в целом. Прямые медицинские затраты включали в себя затраты на оказание медицинской помощи и выплаты по листкам временной нетрудоспособности. Средние затраты на лечение заболеваний, ассоциированных с курением, взяты из Генерального тарифного соглашения ОМС г. Санкт-Петербурга по профилю амбулаторное лечение, стационарное лечение, реабилитацию, вызов скорой медицинской помощи [8]. Для ХОБЛ также учитывали частоту каждого события. Величину пособия по временной утрате трудоспособности рассчитывали на основании среднедневного заработка, стажа и длительности временной

нетрудоспособности. «Пособие по временной нетрудоспособности при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы выплачивается застрахованному лицу за весь период временной нетрудоспособности до дня восстановления трудоспособности или установления инвалидности»^а. Среднедневной заработок рассчитывали за 12 месяцев 2017 г. исходя из среднемесячной номинальной начисленной заработной платы работников [9]. Средняя длительность временной нетрудоспособности учитывала только дни стационарного лечения, так как сведений о длительности амбулаторных больничных листов нет. Стаж для всех заболевших курильщиков принимали равным больше восьми лет, так как большая часть осложнений, связанных с курением, развивается в зрелом возрасте. Таким образом, выплата по листкам временной нетрудоспособности рассчитывалась равной 100% среднего заработка.

Непрямые (косвенные) затраты – это стоимость ресурсов, которые могли бы быть произведены, но не были созданы в связи с заболеванием или заболеваниями в случае курения [10]. Косвенные медицинские затраты рассчитывались как сумма недополученного ВВП. Затраты в виде недополученного ВВП в связи с временной утратой трудоспособности рассчитывались на основании ВВП на одного работающего в день. Для расчета использовали сумму ВВП за 2017 г. и количество экономически активного населения. Экономически активное население рассчитывается как сумма занятого и безработного населения.

Устойчивость полученных затрат была валидирована с помощью вероятностного анализа чувствительности по методике Монте Карло с 1000-кратным повторением. Для этого демографические показатели, частоту заболеваний и стоимости меняли случайным образом в диапазоне $\pm 25\%$ от исходного значения. Параметры выполнения анализа чувствительности приведены в **таблице 1**. Анализ чувствительности позволяет выполнить поправку на вариабельность ценовых значений, частот заболеваемости.

Результаты / Results

На основании данных о доле курильщиков (GATS 2016), данных Государственной службы статистики рассчитано количество курильщиков по возрастам и полу и общее число курильщиков в РФ (см. табл. 1) [6,9].

Частоту событий (ИБС, рак легкого, ХОБЛ, инсульт) рассчитывали отдельно для мужчин и женщин, данные получены из проспективного когортного исследования популяции США (**таблица 2**) [7].

Прямые затраты на оказание медицинской помощи на одного пациента по нозологиям составили: для ХОБЛ – 44 133,1 руб.,

^а Федеральный закон «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» от 29.12.2006 г. N 255-ФЗ. Статья 6, пункт 1.

Таблица 1. Количество курильщиков в РФ.

Table 1. The number of smokers in the Russian Federation.

Возрастная группа, лет / Age, years	Ж+М (человек) / Males+Females	Ж (человек) / Females	М (человек) / Males
15-19	1 847 136	609 756	1 236 820
20-24	1 988 056	657 336	1 329 120
25-29	4 247 840	1 207 323	3 094 379
30-34	4 876 612	1 406 665	3 501 347
35-39	4 364 350	1 279 369	3 082 892
40-44	3 993 046	1 196 052	2 757 427
45-49	2 954 189	624 078	2 459 386
50-54	2 914 692	633 528	2 350 104
55-59	3 436 239	773 136	2 657 933
60-64	3 042 513	721 728	2 193 755
65-69	1 134 991	131 841	1 169 682
25-69	31 240 625	7 973 720	23 266 905

Примечание. Здесь и в других таблицах: М – мужчины, Ж – женщины, М+Ж – мужчины и женщины.

ИБС – 106 780,5 руб., рак легкого – 69 686,2 руб., инсульт – 108 685,6 руб. (таблица 3).

Расчет кумулятивных прямых затрат: затраты на оказание медицинской помощи и затраты по листкам временной нетрудоспособности представлены в таблице 4, 5. Данные рассчитаны на популяцию некурящих и бросивших курить, равную популяции курильщиков.

Среднедневная заработная плата за 2017 г. составила 2694,5 руб. Средняя длительность госпитализации для рака легкого

составила 27,2 дня, для инсульта – 19,7 дня, для ИБС – 18,1 дня и для ХОБЛ – 4,1 дня.

Размер ВВП в 2017 г. составил 92089,2797125905 млрд руб. Экономически активное население составило 76282,436 тыс. человек. ВВП на одного работающего в день в 2017 г. составил 4887,51 руб. В таблице 6 приведены размеры косвенных затрат у курильщиков, некурящих и бросивших курить.

Расчет бремени курения представлен в таблице 7.

Таблица 2. Частота заболеваний для мужчин (М) и женщин (Ж).

Table 2. Prevalence of smoking-associated diseases in men (M) and women (F).

Заболевание / Disease	М / M	Ж / F	М+Ж / M+F
Рак, курильщики / Cancer, smokers	0,020770	0,010900	0,015835
Рак, некурящие / Cancer, non-smokers	0,000975	0,000872	0,000924
Рак, бросившие / Cancer, quitters	0,008094	0,004185	0,006140
ИБС, курильщики / IHD, smokers	0,037145	0,021956	0,029550
ИБС, некурящие / IHD, non-smokers	0,019550	0,010455	0,015003
ИБС, бросившие / IHD, quitters	0,025415	0,014637	0,020026
Инсульт, курильщики / Stroke, smokers	0,006698	0,008236	0,007467
Инсульт, некурящие / Stroke, non-smokers	0,003940	0,003744	0,003842
Инсульт, бросившие / Stroke, quitters	0,004334	0,004867	0,004600
ХОБЛ, курильщики / COPD, smokers	0,006625	0,004947	0,005786
ХОБЛ, некурящие / COPD, non-smokers	0,000613	0,000402	0,000508
ХОБЛ, бросившие / COPD, quitters	0,004784	0,003580	0,004182

Примечание. Здесь и в других таблицах: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note. Here and in other tables: IHD – ischemic heart disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 3. Прямые затраты на оказание медицинской помощи (руб.) на одного пациента на амбулаторное, стационарное лечение, реабилитацию по основным нозологиям.

Table 3. Direct costs of medical care (rubles per patient) in the outpatient, inpatient, rehabilitation and emergency settings.

Вид помощи/заболевание // Type of medical care	ХОБЛ / COPD	ИБС / IHD	Рак легкого / Lung cancer	Инсульт / Stroke	Итого / Total
Амбулаторное лечение / Outpatient	27 150,31	4467,25	2 554,70	8020,50	42 192,76
Стационарное лечение / Inpatient	7 892,80	52 507,78	67 131,47	64 053,87	191 585,92
Реабилитация / Rehabilitation	9 089,98	49805,43	–	36611,22	95506,63
Итого (руб.) / Total (rub)	44 133,09	106780,46	69 686,17	108 685,59	329 285,31

Таблица 4. Кумулятивные прямые затраты по основным нозологиям среди курильщиков, некурящих и бросивших курить.**Table 4.** Cumulative direct costs of medical care for smokers, nonsmokers and quitters.

Пол / Gender	Кумулятивные прямые затраты курильщиков (млн руб.) / Cumulative direct costs for smokers (mln rub)	Кумулятивные прямые затраты некурящих (млн руб.) / Cumulative direct costs for nonsmokers (mln rub)	Кумулятивные прямые затраты бросивших (млн руб.) / Cumulative direct costs for quitters (mln rub)
<i>Рак легкого / Lung cancer</i>			
М / M	37 391	1 755	14 570
Ж / F	7 019	562	2 695
<i>Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease</i>			
М / M	102 462	53 927	70 105
Ж / F	21 665	10 317	14 443
<i>Инсульт / Stroke</i>			
М / M	18 805	11 062	12 168
Ж / F	8 272	3 760	2 023
<i>Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive lung disease</i>			
М / M	7 552	699	5 455
Ж / F	2 017	164	1 460
Всего (млн руб.) / Total (mln rub)	205 183	82 246	122 919

Таблица 5. Прямые затраты: выплаты по листкам временной нетрудоспособности.**Table 5.** Direct costs: payments for temporary disability.

Категория затрат / Category	Рак легкого / Lung cancer	ИБС / IHD	Инсульт / Stroke	ХОБЛ / COPD	Всего / Total
Выплаты по листкам временной нетрудоспособности, курильщики (млн руб.) / Temporary disability in smokers (mln rub)	46 707	56 828	13 225	2 425	119 184
Выплаты по листкам временной нетрудоспособности, некурящие (млн руб.) / Temporary disability in non-smokers (mln rub)	2 437	29 412	7 239	219	39 307
Выплаты по листкам временной нетрудоспособности, бросившие (млн руб.) / Temporary disability in quitters (mln rub)	18 158	38 708	8 330	1 752	66 949
Всего (млн руб.) / Total (mln rub)	67 302	124 948	28 794	4 396	225 440

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note. IHD – ischemic heart disease; COPD – chronic obstructive lung disease.

Таблица 6. Косвенные затраты: недополученный ВВП в связи с временной утратой трудоспособности по нозологиям у курильщиков, некурящих и бросивших курить.**Table 6.** Indirect costs: under-received GDP due to temporary disability for smokers, non-smokers and quitters.

Категория затрат / Category	Рак легкого / Lung cancer	ИБС / IHD	Инсульт / Stroke	ХОБЛ / COPD	Всего / Total
Недополученный ВВП в связи с временной утратой трудоспособности курильщики (млн руб.) / Under-received GDP due to temporary disability for smokers (mln rub)	73 076	88 833	20 528	3 783	186 220
Недополученный ВВП в связи с временной утратой трудоспособности некурящие (млн руб.) / Under-received GDP due to temporary disability for nonsmokers (mln rub)	3 795	46 011	11 268	342	61 416
Недополученный ВВП в связи с временной утратой трудоспособности бросившие (млн руб.) / Under-received GDP due to temporary disability for quitters (mln rub)	28 413	60 520	12 944	2 733	104 610
Всего затрат (млн руб.) / Total costs (mln rub)	105 284	195 364	44 740	6 858	352 246

Примечание. ВВП – валовой внутренний продукт; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note. GDP is gross domestic product; IHD – ischemic heart disease; COPD – chronic obstructive lung disease.

Таблица 7. Бремя курения: прямые и косвенные затраты среди курильщиков, некурящих и бросивших курить.

Table 7. The burden of smoking: direct and indirect costs among smokers, nonsmokers and quitters.

Затраты / Costs	Курильщики / Smokers	Некурящие / Nonsmokers	Бросившие курить / Quitters
Прямые затраты на оказание медицинской помощи (млн руб.) / Direct costs of medical care (mln rub)	205 183	82 246	122 919
Прямые затраты: временная утрата трудоспособности (млн руб.) / Direct costs: temporary disability (mln rub)	119 184	39 307	66 949
Косвенные затраты: недополученный ВВП (млн руб.) / Indirect costs: under-received GDP (mln rub)	186 220	61 416	104 610
Всего (млн руб.) / Total (mln rub)	510 587	182 969	294 478

Примечание. ВВП – валовый внутренний продукт.

Note. GDP is gross domestic product.

Структура затрат у курильщиков, некурящих и бросивших курить, примерно одинаковая (рисунок 1). В 2017 г. бремя табакокурения (включающее прямые затраты на оказание медицинской помощи и выплата по листкам временной нетрудоспособности и косвенных затрат (недополученный ВВП в связи с временной утратой трудоспособности) составило 510,6 млрд руб. Для некурящих и бросивших курить прямые косвенные затраты составили 183 млрд и 294,5 млрд руб. соответственно. Разница между курильщиками и равной по величине популяцией некурящих составляет 327,6 млрд руб. Разница между курящими и равной по величине популяцией бросивших курить составила 216,1 млрд руб.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных оценок (рис. 2).

Ограничения моделей:

1. Данные по частоте заболеваемости взяты из наблюдательно-го исследования Thun (2000), проведенного в США [7]. Предполагается, что частота по нозологиям (рак, ИБС, инсульт, ХОБЛ) в российской и американской популяции не отличается.
2. Частота смертности и заболеваемости от основных заболеваний предполагается равной [11].
3. Учитываются данные только по четырем основным нозологиям, частота которых меняется в связи с курением, но частота других заболеваний у курильщиков также больше (рак другой локализации, простудные заболевания и т.д.).

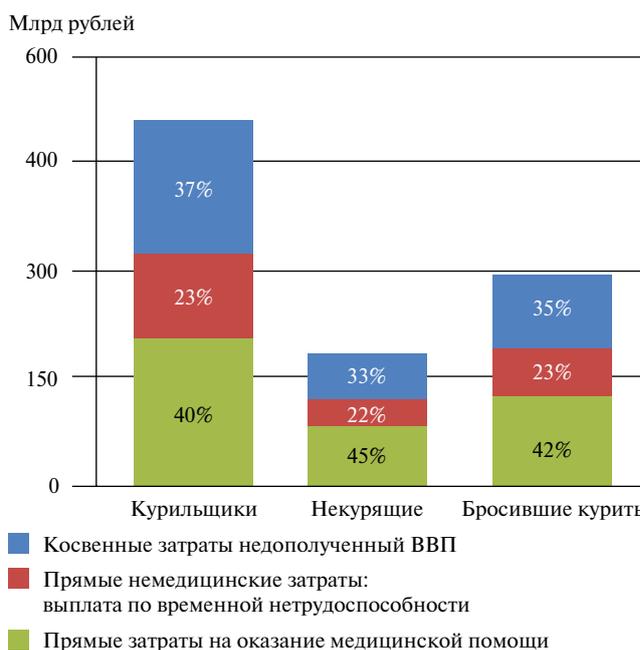


Рисунок 1. Структура затрат в анализе бремени курения.

Figure 1. Cost breakdown for smokers, nonsmokers and quitters.

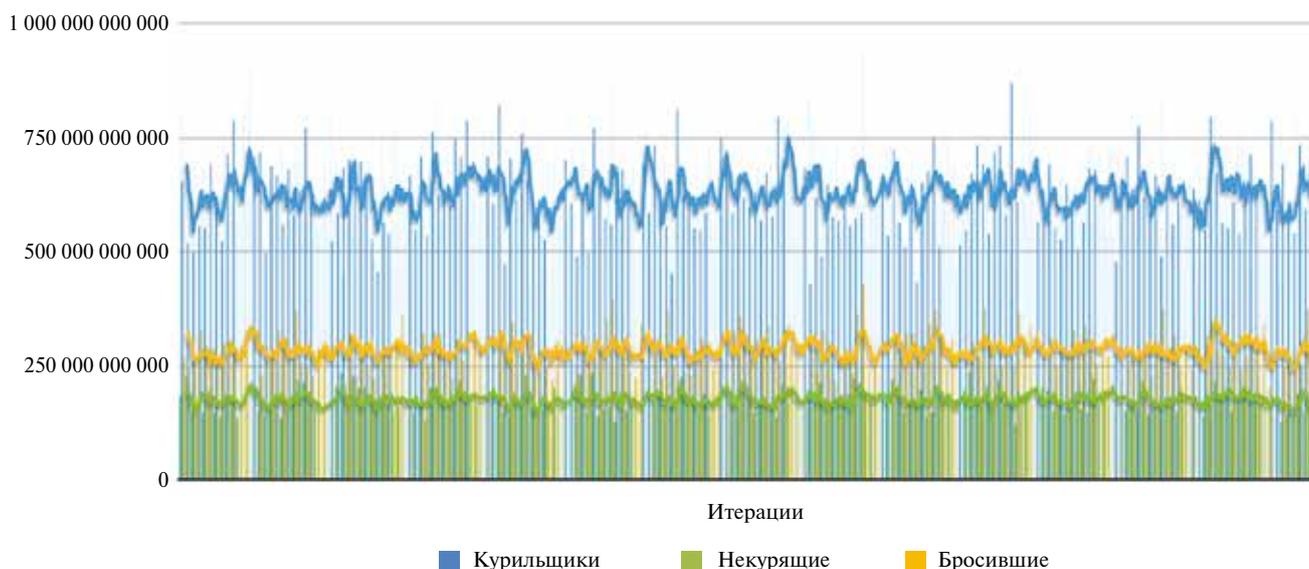


Рисунок 2. Анализ чувствительности для расчета социально-экономического бремени, бремя в рублях по оси ординат: курильщиков (синие столбцы), некурящих (зеленые столбцы) и бросивших (желтые столбцы), 1000 итерации. Общая кривая средних показателей для курильщиков (синий цвет), некурящих (зеленый цвет), бросившие (желтый цвет).

Figure 2. Sensitivity analysis of the socio-economic burden; the ordinate axis: Burden (rub) for smokers (blue columns), non-smokers (green columns) and quitters (yellow columns), 1000 iterations. The overall average curve for smokers (blue), non-smokers (green), and quitters (yellow).

4. У всех курильщиков величина стажа принята, как превышающая восемь лет, так как основные нозологии, связанные с курением, преимущественно развиваются в зрелом возрасте.

5. Расчет листов временной нетрудоспособности учитывает только стационарное лечение и не учитывает амбулаторное лечение и реабилитацию.

Обсуждение / Discussion

Анализ бремени курения скорее всего показал заниженную сумму, так как в него, во-первых, не вошла оценка затрат по другим заболеваниям, ассоциированным с курением. Во-вторых, расчет по листкам временной нетрудоспособности учитывал только дни стационарного лечения и не учитывал реабилитацию и амбулаторные листки временной нетрудоспособности, которые при условии хронического заболевания могут быть равными или даже превосходить количество дней в стационаре. В-третьих, лекарственное обеспечение учитывало только лекарственные средства, входящие в стоимость стационарного реабилитационного лечения и не учитывало лекарственное обеспечение на амбулаторном этапе. В целом соотношение затрат между курильщиками, некурящими и бросившими скорее всего останется примерно таким же.

Сумма прямых затрат по исследованию бремени курения за 2016 г., по данным Ягудиной (2018), составила 185,6 млрд руб., что сопоставимо с цифрой, полученной в данном исследовании, где прямые затраты на оказание медицинской помощи курильщикам составили 205,2 млрд руб., хотя патологии, вошедшие в исследование, различались [12]. Затраты на лечение одного пациента с ХОБЛ в 2016 г. составили примерно 27 тыс., в 2017 г. – 44 тыс. [12]. Разница, возможно, обусловлена учетом в данном исследовании стационарного, амбулаторного и реабилитационного лече-

ния, какие именно затраты вошли в терапию больных ХОБЛ, в исследовании Ягудиной (2018) не указывается. Этими же причинами можно объяснить различия в стоимости терапии инфаркт миокарда. Затраты по остальным патологиям сравнить не представляется возможным, так как в онкологические заболевания в статье Ягудиной (2018) вошли раки разной локализации, а в данной работе учитывался только рак легкого. Также в расчет стоимости затрат вошли затраты на оказание стоматологической помощи, терапия язвенной болезни желудка и затраты на лечение детей, курящих матерей, которые не рассматривались при учете бремени 2017 г., но не вошли затраты на лечение инсульта, которые учтены в данной работе [12]. Общий размер бремени отличается значительно, так как в модель включены параметры, которые не учитывались в данной работе (например, ущерб от пожаров и потери ВВП в результате преждевременной смерти).

Заключение / Conclusion

В 2017 г. бремя табакокурения составило 510,6 млрд руб., что в 2,8 раза больше затрат на равную по величине популяцию некурящих и в 1,7 раза больше по сравнению с равной по величине популяцией бросивших курить.

Структура затрат была примерно одинаковой для курильщиков, некурящих и бросивших курить. Основную часть затрат (40-45%) составили затраты на оказание медицинской помощи. Следующими по величине были косвенные затраты – от 33 до 37%. Затраты на выплату по листкам временной нетрудоспособности составили 22-23%.

Табакокурение – причина значительного вреда здоровью и денежных потерь. Методы, направленные на снижение количества курильщиков приведут к снижению заболеваемости и смертности, экономии значительных денежных средств.

Литература:

1. Forouzanfar M.H. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016; 388 (10053): 1659–1724.
2. Jha P. et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (4): 341–350.
3. Ekpri V.U., Brown A.K. The Economic Impact of Smoking and of Reducing Smoking Prevalence: Review of Evidence. *Tobacco Use Insights*. 2015; (8): 1–35. DOI: <https://doi.org/10.4137/TUI.S15628>.
4. Reitsma M. B. et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2017; 389 (10082): 1885–1906.
5. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS 2009 и GATS 2016. *Наркология*. 2017; 16 (7): 8–12. URL: http://www.narkotiki.ru/50_2329.htm. Дата обращения: 01.03.2019.
6. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака 2016 [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf?ua=1. Дата обращения: 21.02.2019.
7. Thun M.J., Apicella L.F., Henley S.J. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths:

confounding in the courtroom. *JAMA*. 2000; 6 (284): 706–712. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.284.6.706>.

8. Официальный сайт Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2018 год. Санкт-Петербург. [Электронный ресурс]. URL: <https://spboms.ru>. Дата обращения: 20.12.2018.

9. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>. Дата обращения: 07.01.2019.

10. Игнатъева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (3): 3–11.

11. Single E., Robson L., Rehm J. et al. Morbidity and mortality attributable to alcohol, tobacco, and illicit drug use in Canada. *American Journal of Public Health*. 1999; 3 (89): 385–390. DOI: <https://doi.org/10.2105/ajph.89.3.385>.

12. Ягудина Р.И., Скрипник А.Р. Сравнительное экономическое моделирование последствий табакокурения с Российской Федерации (с 2009 по 2016 гг.). *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018; 6 (2): 31–37.

References:

1. Forouzanfar M. H. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016; 388 (10053): 1659-1724.
2. Jha P. et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (4): 341-350.
3. Ekpu V.U., Brown A.K. The Economic Impact of Smoking and of Reducing Smoking Prevalence: Review of Evidence. *Tobacco Use Insights*. 2015; (8): 1-35. DOI: <https://doi.org/10.4137/TUI.S15628>.
4. Reitsma M. B. et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2017; 389 (10082): 1885-1906.
5. Sakharova G. M., Antonov N. S., Salagai O. O. Global Adult Survey on Tobacco Use in the Russian Federation: GATS 2009 and GATS 2016. *Narkologiya*. 2017; 16 (7): 8-12. URL: http://www.narkotiki.ru/50_2329.htm.
6. Global Adult Tobacco Survey 2016 (in Russ.) [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf?ua=1. Accessed: 21.02.2019.
7. Thun M.J., Apicella L.F., Henley S.J. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA*. 2000; 6 (284): 706-712. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.284.6.706>.
8. The official site of the Territorial Fund of the OMS of St. Petersburg. OMS General Tariff Agreement for 2018. Sankt-Peterburg. (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <https://spboms.ru>. Accessed: 20.12.2018.
9. Federal State Statistics Service (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <http://www.gks.ru>. Accessed: 07.01.2019.
10. Ignatyeva V.I., Avxentyeva M.V. The analysis of methodologic characteristics of researches on social and economic burden of diseases in Russia in the frames of development of standard cost of illness methodology for the health technology assessment. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. (in Russ.) 2014; 7 (3): 3-11. (In Russ.)
11. Single E., Robson L., Rehm J. et al. Morbidity and mortality attributable to alcohol, tobacco, and illicit drug use in Canada. *American Journal of Public Health*. 1999; 3 (89): 385-390. DOI: <https://doi.org/10.2105/ajph.89.3.385>.
12. Yagudina R.I., Skripnik A.R. Comparative economic modeling of the effects of smoking from the Russian Federation (from 2009 to 2016). *Farmakoeconomika: teoriya i praktika*. (in Russ.) 2018; 6 (2): 31-37. DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.2.2018.5>.

Сведения об авторах:

Радченко Елена Владимировна – аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени акад. И.П. Павлова. E-mail: lena.radchenko@gmail.com.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; президент Санкт-Петербургского отделения ISPOR (международное общество фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов). ORCID 0000-0002-1919-2909.

About the authors:

Elena V. Radchenko – MD, PhD Student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Pavlov State Medical University. E-mail: lena.radchenko@gmail.com.

Aleksei S. Kolbin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Pavlov State Medical University; Professor, Department of Pharmacology, Saint-Petersburg State University; President of the St. Petersburg branch of ISPOR (International Society for Pharmacoeconomic Research and Scientific Analysis of Outcomes). ORCID: 0000-0002-1919-2909.



DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.72-84

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономический анализ применения препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями

Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград 400131, Россия)

Для контактов: Недогода Сергей Владимирович, e-mail: nedogodasv@rambler.ru

Резюме

Цель – провести оценку экономических последствий применения препарата цефтазидим/авибактам в сравнении с рекомендованными схемами терапии у взрослых пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными энтеробактериями.

Материалы и методы. Оценка экономических последствий проведена с использованием анализа «затраты-эффективность» и анализа влияния на бюджет. Расчет затрат проводился в модели, разработанной в программе Microsoft Excel.

Результаты. Анализ эффективности показал, что пациенты, получавшие фиксированную комбинацию цефтазидим/авибактам, характеризовались меньшим количеством дней, проведенных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и более высокими показателями клинического излечения, чем пациенты, получающие комбинации сравнения в течение 14 дней от начала лечения (8 против 18 дней и 75% против 34,8% соответственно, $p=0,031$). Стоимость курса цефтазидим/авибактам составила 228,3 тыс. руб., что на 34,5-229,5 тыс. руб. (13,12-50,14%) ниже расходов на альтернативные схемы лечения. По результатам анализа «затраты-эффективность» показано, что применение препарата цефтазидим/авибактам фармакоэкономически эффективно и позволяет снизить стоимость случая клинического излечения больного на 61-72% в зависимости от используемой схемы терапии, при этом характеризуясь наименьшей стоимостью ведения больного, позволяя сократить сумму прямых затрат на ведение больного на 76-270 тыс. руб. (16-40%). Медиана экономической выгоды при использовании фиксированной комбинации цефтазидим/авибактам составляет 154 тыс. руб. (28% экономии в сравнении с текущей практикой). Анализ влияния на бюджет показал, что это приведет к снижению нагрузки на бюджет системы здравоохранения на 29%, или на 34,3 млн руб. в год. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Заключение. На основании комплексного фармакоэкономического исследования можно сделать вывод о том, что применение препарата цефтазидим/авибактам у пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными бактериями с экономической точки зрения является предпочтительной опцией по сравнению с применением текущих схем антибактериальной терапии.

Ключевые слова

Сепсис, карбапенеморезистентные энтеробактерии, бактерии с множественной резистентностью, цефтазидим/авибактам, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты-эффективность».

Статья поступила: 22.04.2019 г.; в доработанном виде: 28.05.2019 г.; принята к печати: 27.06.2019 г.

Конфликт интересов

Данная статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ применения препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 72-84. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.72-84.

Pharmacoeconomic analysis of ceftazidime/avibactam (Zavicefta®) in the treatment of sepsis caused by carbapenem-resistant enterobacteria

Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O.

Volgograd State Medical University (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia)

Corresponding author: Sergei V. Nedogoda, e-mail: nedogodasv@rambler.ru.

Summary

Aim: to assess the economic outcomes of using ceftazidime/avibactam (compared with the recommended treatments) in adult patients with sepsis caused by carbapenem-resistant enterobacteria.

Methods. The economic assessment was made using the cost-effectiveness analysis and budget impact analysis. The cost-effectiveness and budget impact analyses were performed using the Microsoft Excel software.

Results. The treatment efficacy analysis showed that patients treated with the fixed-dose combination ceftazidime/avibactam had fewer days spent in the ICU and higher clinical cure rates than patients receiving the reference drug combinations (8 vs 18 days and 75% vs 34.8%, respectively, $p=0.031$). The cost of treatment with ceftazidime/avibactam amounted to 228.3 thousand rubles, which was lower than the cost of using the alternative treatment regimens by 34.5-229.5 thousand rubles or 13.12-50.14%. According to the cost-effectiveness analysis, the use of ceftazidime/avibactam is pharmacoeconomically effective as it reduces the cost of patient clinical cure case by 61-72% (depending on the treatment regimen used); in addition, the ceftazidime/avibactam allows for managing the hospitalized patient at a cost lower by 76-270 thousand rubles or 16-40% than the compared treatment. The median economic benefit from using the fixed dose combination ceftazidime/avibactam is 154 thousand rubles (28% savings compared with the current practice). The budget impact analysis showed that the reduction in the health budget burden would reach 29% or 34.3 million rubles in year. The sensitivity analysis confirmed the above results.

Conclusion. Based on the obtained results, we conclude that the ceftazidime/avibactam combination in patients with sepsis caused by carbapenem-resistant bacteria is economically preferable as compared with the current antibiotic therapy regimens.

Key words

Sepsis, carbapenem-resistant enterobacteria, bacteria with multiple resistance, ceftazidime/avibactam, budget impact analysis, cost-effectiveness analysis.

Received: 22.04.2019; **in the revised form:** 28.05.2019; **accepted:** 27.06.2019.

Conflict of interests

Publication of this article was supported by Pfizer Inc. All authors retained full control over the article content and the decisions of the editorial board. The authors declare no conflict of interest and confirm accuracy, independency and objectivity of the data included in the paper.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O. Pharmacoeconomic analysis of the ceftazidime/avibactam (Zavicefta®) in the treatment of sepsis caused by carbapenem-resistant enterobacteria. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]. 2019; 12 (2): 72-84 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.72-84.

Введение / Introduction

Согласно определению, принятому на конференции АССР/SCCM и на Калужской согласительной конференции Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) в 2004 г., сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [1]. Тяжелый сепсис и септический шок (СШ) являются наиболее тяжелыми формами такой реакции и сопровождаются нарушениями функций систем и органов, дистантных от основного инфекционно-воспалительного процесса [2].

Нарастание устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным препаратам отнесено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к глобальным угрозам человечеству. В 2017 г. по просьбе членов-участников ВОЗ был разработан список наиболее опасных патогенов и внесены изменения в Примерный перечень основных лекарственных средств (WHO Model List of Essential Medicines), касающиеся использования антибактериальных препаратов. В последние пять лет особую тревогу вызывает распространение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) энтеробактерий и особенно

Klebsiella pneumoniae с множественной резистентностью к большинству антибиотиков, включая карбапенемы [3].

Обычно карбапенеморезистентные энтеробактерии (КРЭ) характеризуются устойчивостью не только к карбапенемам и другим бета-лактамам, но и к большинству антибиотиков других классов (фторхинолонам, аминогликозидам), но часто сохраняют чувствительность к тигециклину, полимиксинам и фосфомицину. В то же время необходимо отметить, что уровень устойчивости к карбапенемам, опосредуемый отдельными карбапенемами, может существенно различаться. Так, для продуцентов карбапенемаз VIM- и OXA-типов характерны относительно невысокие значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) карбапенемов, наибольшие значения МПК отмечают у продуцентов карбапенемаз NDM-типа. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что меропенем (в максимальных дозах и при продленной инфузии) сохраняет клиническую эффективность при МПК в отношении возбудителей $\leq 8-16$ мкг/мл. Насколько данное наблюдение справедливо для других карбапенемов, в настоящее время не установлено.

До настоящего времени инфекции, вызванные антибиотикорезистентными бактериями, представляют серьезную проблему для си-

стемы здравоохранения, поскольку они ассоциированы с высокой летальностью, значительным финансовым бременем и снижением терапевтических возможностей. В связи с этим остро стоит необходимость внедрения в практику новых препаратов-антибиотиков, позволяющих преодолеть лекарственную устойчивость патогенов.

В последние годы для борьбы с резистентными грамотрицательными патогенами были разработаны новые комбинации β-лактам/ингибитор β-лактамаз [4]. Одной из них является комбинация цефтазидима и авибактама. Цефтазидим является цефалоспорином третьего поколения с хорошей активностью против грамотрицательных бацилл, а авибактам – не-β-лактамный ингибитор β-лактамаз, проявляющий высокую ингибирующую активность *in vitro* в отношении β-лактамаз [5]. Фиксированная комбинация цефтазидим/авибактам обладает активностью против многих грамотрицательных возбудителей, в том числе *E.coli* и *K.pneumoniae*, продуцирующих широкий спектр β-лактамаз, карбапенеморезистентных энтеробактерий и *P.aeruginosa* [6].

Препарат цефтазидим/авибактам в настоящее время зарегистрирован в России, однако он не входит в государственные перечни, согласно которым происходит возмещение лекарственных затрат за счет бюджетных средств. В связи с этим представлялось актуальным сопоставить фармакоэкономическую эффективность данного представителя нового класса антибиотиков с комбинациями препаратов, в настоящее время применяемыми для лечения пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными энтеробактериями (КРЭ).

Выбор показания для проведения фармакоэкономического исследования обусловлен тем фактором, что бактерии с множественной резистентностью являются серьезным фактором риска назначения неадекватной антимикробной терапии, при этом неадекватная антимикробная терапия сепсиса, обусловленного грамотрицательными бактериями, в 3 раза повышает риск летального исхода [7].

Цель – провести оценку экономических последствий применения препарата цефтазидим/авибактам в сравнении с рекомендованными схемами терапии у взрослых пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными энтеробактериями.

Материалы и методы / Materials and Methods

В ходе настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel (Microsoft, Inc, США),

которая позволяет провести анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет при применении препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) и других стратегий антимикробной терапии при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями.

Выбор альтернативы для сравнения с исследуемым препаратом

Режимы антибактериальной терапии сепсиса, вызванного КРЭ, не отработаны, поскольку проспективные рандомизированные исследования практически отсутствуют [2,3].

Таким образом, однозначных рекомендаций по выбору оптимального антибиотика не существует. Результаты некоторых клинических исследований показали, что эффективность тигециклина и полимиксинов В и Е (антибиотиков к которым КРЭ, как правило, сохраняют чувствительность) в монотерапии не превышает 50%. Наряду с этим в большинстве ретроспективных исследований или исследованиях «случай – контроль» документирована более высокая эффективность комбинированного применения антибиотиков (два или три препарата) по сравнению с монотерапией.

Показана эффективность различных комбинированных режимов антибактериальной терапии (карбапенем+колистин или полимиксин В; карбапенем+тигециклин; тигециклин+колистин или полимиксин В; карбапенем+тигециклин+колистин; фосфомицин+тигециклин или колистин). Важно отметить, что в большинство исследований были включены пациенты с инфекциями, вызванными продуцентами карбапенемаз КРС-типа, насколько полученные данные можно экстраполировать на инфекции, вызванные продуцентами других карбапенемаз, неизвестно.

Таким образом, на фоне существенного дефицита надежной информации наиболее обоснованы в настоящее время рекомендации о применении комбинированной антибактериальной терапии при выделении КРЭ. Однако данные, которые позволили бы отдать предпочтение какой-либо конкретной схеме, отсутствуют. Перспективным представляется применение цефтазидима/авибактама для лечения инфекций, вызванных продуцентами сериновых карбапенемаз (КРС-типа и ОХА-48-типа).

Согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению сепсиса, при выявлении инфекции,

Таблица 1. Рекомендованные схемы антибактериальной терапии инфекции, вызванной карбапенеморезистентными энтеробактериями.

Table 1. Recommended antibacterial therapy regimens for infections caused by carbapenem-resistant enterobacteria.

Микроорганизм	Схема терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Pseudomonas aerug.</i>	При МПК меропенема или дорипенема $\leq 8,0$ мкг/мл Максимальные дозы меропенема или дорипенема (продленная инфузия)+полимиксины или тигециклин** в зависимости от чувствительности возбудителя; Меропенем* или дорипенем*+сульбактам (ампициллин/сульбактам или цефоперазон/сульбактам)±тигециклин**; Цефтазидим/авибактам
	При МПК меропенема $>8,0$ мкг/мл Полимиксины+тигециклин**±аминогликозиды±фосфомицин; Эртапенем+меропенем; Цефтазидим/авибактам
	При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации трех или четырех антибиотиков: карбапенем*; тигециклин**; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид; цефтазидим/авибактам

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация.

* Рекомендованы максимальные суточные дозы (меропенем – 4-6 г, дорипенем – 3 г, имипенем – 4 г);

** Препарат не активен при инфекции вызванной *Ps. aeruginosae*.

Note. MПК – the minimum inhibitory concentration.

* Recommended maximum daily doses (meropenem – 4-6 g, doripenem – 3 g, imipenem – 4 g);

** The drug is not active against infection caused by *Ps. aeruginosae*.

Таблица 2. Препараты, применяющиеся для лечения септической инфекции, включенные в перечень ЖНВЛП.

Table 2. Drugs included in the VED list for the treatment of septic infections.

Группа препаратов	Препарат
Карбапенемы	Меропенем
	Эртапенем
Сульбактамы (в комбинации)	Цефоперазон-сульбактам
	Ампициллин-сульбактам
Полимиксины	Колистин
	Фосфомицин
Тетрациклины	Тигециклин
Аминогликозиды	Стрептомицин
	Амикацин
	Гентамицин
	Канамицин
	Тобрамицин

вызванной карбапенеморезистентными энтеробактериями, рекомендовано применение схем терапии, представленных в **таблице 1** [2,3].

В соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) он рекомендован для лечения следующих инфекций у взрослых пациентов:

- осложненных интраабдоминальных инфекций;
- осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальной пневмонии, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

В рамках данного исследования рассматривалось применение ЛС у пациентов, страдающих сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными энтеробактериями, так как данное осложнение коррелирует с повышенным риском неблагоприятного исхода [7].

Препараты, применяющиеся в такой же клинической ситуации, включенные в перечень ЖНВЛП, приведены в **таблице 2**.

Таким образом, в настоящем исследовании рассматривается применение препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) в сравнении с комбинированными режимами антибиотикотерапии у взрослых пациентов при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями (**таблица 3**).

Алгоритм поиска и идентифицированные исследования

В ходе информационного поиска был проведен анализ сравнительной эффективности и безопасности сравниваемых стратегий терапии. Поиск результатов опубликованных клинических исследований был осуществлен в следующих базах данных: Кокрановская библиотека систематических обзоров (<http://www.thecochranelibrary.com>); Medline/Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), eLIBRARY, а также был проведен простой информационный поиск в Google с использованием сле-

дующих ключевых терминов: “ceftazidime/avibactam”, “sepsis”, “carbapenemase-producing Enterobacteriaceae”, “bacteremia”.

По результатам поиска было найдено 368 статей, среди которых были отобраны РКИ, ретроспективные исследования и метаанализы. Среди 30 обнаруженных клинических исследований нам не удалось найти ни одного РКИ, изучающего эффективность препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями. В связи с ограниченностью данных при указанной нозологии в качестве основы анализа эффективности нами были проанализированы результаты мультицентрового ретроспективного исследования Castón J. J. с соавт. (2017) [7], в котором авторы оценивали эффективность препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) в сравнении с другими эффективными режимами антибиотикотерапии у пациентов с бактериемией. Данное исследование было отобрано в связи с клинической характеристикой включенных пациентов – диагноз сепсиса был выставлен у 12 (38,7%) пациентов, тяжелый сепсис – у 4 (12,9%) пациентов и септический шок – у 13 (41,9%) пациентов.

В исследование был включен 31 пациент. Общая смертность за 30 дней составила 45,2% (n=14). Восемь пациентов (25,8%) получали лечение цефтазидимом/авибактамом. 17 пациентов (54,8%) получали комбинированную терапию, включавшую аминогликозид (n=7; 87,5%), карбапенемы (n=3; 37,5%), фосфомицин (n=2; 55%), тигециклин (n=2; 25%) или колистин (n=2; 25%), что согласуется с отечественными рекомендациями по лечению сепсиса, представленными выше. Пять пациентов не получали специфического лечения. Общая смертность через 30 дней составила 25% (n=2) у пациентов основной группы и 52,2% (n=12) в группе сравнения. Тем не менее не было обнаружено существенных различий между двумя группами (p=0,19), что авторы связывают с небольшой выборкой исследования. При этом пациенты, получавшие цефтазидим/авибактам, характеризовались более высокими показателями клинического излечения, чем пациенты в группе сравнения в течение 14 дней от начала лечения (75% против 34,8% соответственно; p=0,031) (**табл. 4**).

Таблица 3. Сравнимые стратегии терапии.

Table 3. Therapy strategies under comparison.

Цефтазидим/авибактам	Альтернативы сравнения	Меропенем+тигециклин+колистин
		Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам
		Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам
		Эртапенем+меропенем
		Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин

Таблица 4. Эффективность антибиотикотерапии по данным исследования Castón J.J. с соавт. (2017) [8].**Table 4.** Efficacy of the compared antibiotic therapies according to Castón et al. (2017) [8].

Режим терапии	Длительность терапии, дни*	Клиническое излечение через 14 дней (p=0,031), %	30-дневная выживаемость (p=0,19), %
Цефтазидим/авибактам	8	75	75
Терапия сравнения	18	34,8	47,8

Безопасность сравниваемых альтернатив и частота развития различных НЯ в данном исследовании не оценивалась, в связи с чем сделано допущение о равнозначной безопасности сравниваемых стратегий.

Анализ затрат

В модели были учтены прямые медицинские затраты на одного пациента, включая следующие виды затрат:

- затраты на лекарственную терапию: (включая стоимость антибиотикотерапии)
- Затраты на стационарное лечение (нахождение в ОРИТ)

Расчет стоимости курса

В рамках оценки прямых затрат на лекарственную терапию было принято, что в течение всего времени пребывания в стационаре пациенты получают лечение сравниваемыми режимами антибактериальной терапии в дозах, определенных на основании инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов и в рекомендациях по лечению сепсиса (табл. 5) [2,3].

В данном исследовании стоимость лекарственных препаратов сравнения определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (ГРЛС, расчет проводился 01 марта 2019 г.) с учетом 10% НДС и предполагаемой 11,845% оптовой

надбавки по данным мониторинга ФАС за предельными размерами оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации за 2018 г. Стоимость препарата колистин, не входящего в перечень ЖНВЛП, была получена на основании результатов оптовых закупок IMS за первые два квартала 2018 г. Стоимость препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) определена на основании цены, рекомендованной производителем для включения в перечень ЖНВЛП. Данные представлены в таблице 6.

Поскольку в исследовании Castón J.J. с соавт. (2017), взятом в качестве основы анализа эффективности [8], не было данных о статистически значимых различиях в частоте прекращения терапии или редукции дозы в связи с развитием СНЯ между препаратами сравнения, в исследовании использовали только данные о стоимости полноразовой терапии с учетом допущения о равной частоте отказов от терапии.

Стоимость курса терапии из расчета на одного пациента представлена в таблице 7. С учетом используемых цен модели затраты на стоимость курса фиксированной комбинации цефтазидим/авибактам составила 228,3 тыс. руб. Медиана разницы стоимости с остальными стратегиями терапии составляет 111,4 тыс. руб. (32,8%).

Таблица 5. Режимы применения стратегий сравнения.**Table 5.** Regimens of the reference therapeutic strategies.

Лекарственное средство	Режим дозирования	Суточная доза, мг
Завицефта® флакон 2000 мг + 500 мг №10	6 г + 1,5 г один раз в сутки	
Гентамицин 40 мг/мл, 2 мл №10	5-7 мг/кг один раз в сутки	560
Тигециклин 50 мг №10	100 мг далее 50 мг два раза в 12 ч	150 100
Меропенем, 1000 мг №10	1-2 г три-четыре раза в сутки (3-часовая инфузия)	8000
Цефоперазо/сульбактам 2 г №50	4 г в сутки	8000
Фосфомицин 4 г №1	3-4 г два-три раза в сутки	12000
Полимиксин В 50 мг №1	1-1,25 мг/кг два раза в сутки или 10000-12500 МЕ/кг два раза в сутки	200
Колистин 1 млн ЕД №1	2-3 млн ЕД три раза в сутки	9
Эртапенем 1 г №1	1 г один раз в сутки	1000

Таблица 6. Стоимость лекарственного препарата для анализа.**Table 6.** Drug prices used in the analysis.

Лекарственное средство	Цена упаковки (ЖНВЛП), руб.	Цена упаковки (ЖНВЛП+НДС+ТН), руб.	Количество в упаковке, шт.	Стоимость 1 мг, руб.
Завицефта® флакон 2000 мг + 500 мг №10	78 051,84	95 106,2	–	–
Гентамицин 40 мг/мл, 2 мл №10	23,8	29,0	800	0,04
Тигециклин 50 мг №10	22 315,0	27 190,8	500	54,38
Меропенем, 1000 мг №10	12 525,0	15 261,7	10000	1,53
Цефоперазон/сульбактам 2 г №50	15 823,6	15 261,7	100000	0,19
Фосфомицин 4 г №1	1 540,0	19 281,1	4000	0,47
Колистин 1 млн ЕД №1	–	848,0	1	848,0
Эртапенем 1 г №1	1 958,0 руб.	2 385,8	1000	2,39

Таблица 7. Стоимость курса лекарственной терапии, руб.

Table 7. Cost of one course of drug therapy, rub.

Стратегия терапии	Стоимость курса, руб.	Разница, руб.	Разница, %
Цефтазидим/авибактам (Завицефта®)	228252	–	–
Меропенем+тигециклин+колистин	457751	229498	50,14
Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам	449470	221217	49,22
Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам	272624	44371	16,28
Эртапенем+меропенем	262713	34461	13,12
Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин	339677	111425	32,8

Таблица 8. Стоимость нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Table 8. The cost of treatment in the ICU (per patient).

83040	Реанимация 4-й категории сложности (до 192 ч включительно)	171170,91 руб.
83050	Реанимация 5-й категории сложности (более 192 ч)	213294,12 руб.

Затраты на медицинские услуги

Расчет прямых медицинских затрат на оказание помощи при сепсисе (нахождение пациента в ОРИТ) осуществлялся в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год»^a и Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год^b. Согласно расчету, учет первого койко-дня допускается при нахождении пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии 12 ч и более.

Итоговые затраты, связанные с нахождением пациента в ОРИТ при лечении сепсиса, представлены в **таблице 8**.

При расчете затрат было учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования, равное 5%, по следующей формуле:

$$\text{Costs}_{\text{disc}} = \sum \text{Costs}_t \times (1+i)^{-t},$$

где $\text{Costs}_{\text{disc}}$ – дисконтированные затраты, руб.; Costs_t – недисконтированные затраты; i – ставка дисконтирования; t – период дисконтирования (в годовом выражении).

Анализ «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» был выполнен в соответствии с методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. №145-од^c.

Поскольку при проведении анализа эффективности была выявлена различная клиническая эффективность сравниваемых стратегий терапии, при проведении собственно фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат (CEA – cost-effectiveness analysis) с расчетом соответствующего

коэффициента (cost-effectiveness ratio – CER). Показатель соотношения «затраты-эффективность» рассчитывали по формуле:

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

где CER – соотношение затраты/ эффективность; DC – прямые затраты на фармакотерапию; Ef – эффективность терапии.

На заключительном этапе была проведена экономическая оценка применения лекарственного препарата цефтазидим/авибактам в системе льготного лекарственного обеспечения РФ с использованием метода анализа влияния на бюджет (АВБ). АВБ проводили по общепринятой методике в соответствии с методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. №145-од^d.

Анализ «влияния на бюджет» (АВБ) выполнялся с годичной и 3-летней временной перспективой по следующим формулам:

$$\text{АВБ (руб.)} = \text{C1} - \text{C0},$$

$$\text{АВБ (\%)} = (\text{C1} / \text{C0}) - 1,$$

где АВБ (руб.) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), руб.; АВБ (%) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), %; C0 – суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении; C1 – стоимость терапии при потенциальном увеличении количества пациентов, использующих цефтазидим/авибактам (Завицефта®).

Определение популяции пациентов, которым требуется применение препарата, проводилось на основании данных государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» [9]. Так, в России за год было зарегистрировано 22963 случая инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. При исключении инфекций, связанных с оказанием родовспомогательной помощи и нозокомиальных инфекций у детей (25,96 и 8,53% соответственно), получено 15 043 случая. При этом, по данным исследования ЭРГИНИ, нозокомиальные инфекции по сравнению с внебольничными характеризуются более тяжелым течением: у 43,8% пациентов инфекция характеризовалась как тяжелый

^a Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».

^b Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год (г. Москва, 17 декабря 2018 г.) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi>. Дата обращения: 21.04.2019 г.

^c Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. [Электронный ресурс] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-technologij-zdravoohraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 21.04.2019 г.

^d Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. [Электронный ресурс] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-technologij-zdravoohraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 21.04.2019 г.

Таблица 9. Процент пациентов, получающих сравнимые режимы терапии при различной доле препарата цефтазидим/авибактам.

Table 9. The number of patients (% of total) receiving the reference treatments at various proportions of the ceftazidime/avibactam combination.

Режим терапии	Процент пациентов, получающих различные комбинации в зависимости от доли пациентов цефтазидим/авибактам				
	0	25	50	75	100
Меропенем+тигециклин+колистин	14,3	10,74	7,16	3,58	0
Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам	24,2	18,15	12,10	6,05	0
Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам	25,6	19,20	12,80	6,40	0
Меропенем+эртапенем	19,6	14,67	9,78	4,89	0
Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин	16,3	12,24	8,16	4,08	0
Цефтазидим/авибактам	0,0	25,0	50,0	75,0	100,0

сепсис или септический шок [10]. По данным AMRmap (онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России), карбапенеморезистентные энтеробактерии (с резистентностью ко всем препаратам класса карбапенемов) у взрослых пациентов при нозокомиальной инфекции выявляются в 3,48% случаев [11]. Исходя из этого, можно рассчитать размер целевой популяции: $15043 \times 43,8\% \times 0,0348 = 229$ человек (при допущении, что сепсис развивается у пациента не более одного раза в год).

Таким образом, ежегодно можно ожидать возникновения порядка 299 случаев сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями.

Доли пациентов, получающих сравнимые схемы лечения, рассчитаны на основе данные IMS за 2018 г. и представлены в **таблице 9**. Также в таблице 9 представлены доли пациентов, переводимые на терапию цефтазидим/авибактам (Завицефта®) в рамках анализа влияния на бюджет.

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выступали цены на ЛП, число пациентов, эффективность схем лечения. Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности, равный 20%.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Затраты на лечение пациентов с использованием различных режимов антибактериальной терапии рассчитывали по описанной

ранее методике. При этом учитывали затраты на антибактериальную терапию и пребывание в ОРИТ. Результаты расчетов приведены в **таблице 10** и на **рисунке 1**.

Как видно из приведенных в таблице 10 и на рисунке 1 данных, схема антибактериальной терапии, включающая фиксированную комбинацию цефтазидим/авибактам (Завицефта®) характеризуется наименьшей стоимостью ведения больного, позволяя сократить сумму прямых затрат на ведение больного на 76-270 тыс. руб. (16-40%). Медиана экономической выгоды при использовании фиксированной комбинации цефтазидим/авибактам составляет 154 тыс. руб. (28% экономии в сравнении с текущей практикой).

Учитывая представленные данные о сумме прямых затрат на антибактериальную терапию больных, с точки зрения анализа «влияние на бюджет», переключение пациентов на схему лечения, включающую цефтазидим/авибактам (Завицефта®), также позволит достигнуть экономии ресурсов системы здравоохранения тем большей, чем большая доля пациентов будет переведена. В связи с этим расчет проводили для разных ситуаций с изменением доли препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) от 0% (текущая клиническая практика) до 100% (перевод всех пациентов на схему лечения препаратом цефтазидим/авибактам (Завицефта®)) с шагом в 25%.

Число пациентов, получающих сравнимые схемы лечения в каждом из оцениваемых случаев, было рассчитано и представлено в **таблицах 11** и **12**. Суммарные затраты по годам были рассчитаны с учетом дисконтирования 5% в год. Результаты расчета приведены в **таблицах 11-12**.

Как видно из приведенных в таблице 11-12 данных, увеличение доли пациентов, получающих цефтазидим/авибактам (Завицефта®), приводит к большому снижению нагрузки на бюджет. Макси-

Таблица 10. Сумма прямых затрат, руб.

Table 10. Direct costs, rub.

Структура затрат	Цефтазидим/авибактам	Меропенем+тигециклин+колистин	Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам	Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам	Меропенем+эртапенем	Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин
Лекарственная терапия	228 252	457 751	449 470	272 624	262 713	339 677
Пребывание в стационаре	171 171	213 294	213 294	213 294	213 294	213 294
Сумма затрат	399 423	671 045	662 764	485 918	476 007	552 971
Разница затрат	-	271 621	263 341	86 494	76 584	153 548
		40,5%	39,7%	17,8%	16,1%	27,8%
Медиана	-	153 548 (27,8%)				

Таблица 11. Снижение нагрузки на бюджет по годам в зависимости от доли пациентов, получающих цефтазидим/авибактам (Завицефта®), с учетом расходов только на ЛС.

Table 11. Reduction in the budget burden by years with an increasing proportion of patients receiving ceftazidime/avibactam (based on medication costs alone).

Параметр	Текущая практика	Моделируемый сценарий
1-й год		
Процент пациентов, получающих терапию препаратом цефтазидим/авибактам	0%	25%
Сумма затрат, руб.	80 465 075	73 432 889
Разница затрат, руб.	-7 032 186	
Процент изменения затрат	-9%	
2-й год		
Процент пациентов, получающих терапию препаратом цефтазидим/авибактам	0%	50%
Сумма затрат, руб.	76 633 405	63 238 765
Разница затрат, руб.	-13 394 640	
Процент изменения затрат	-17%	
3-й год		
Процент пациентов, получающих терапию препаратом цефтазидим/авибактам	0%	75%
Сумма затрат, руб.	72 984 195	53 848 995
Разница затрат, руб.	-19 135 199	
Процент изменения затрат	-26%	

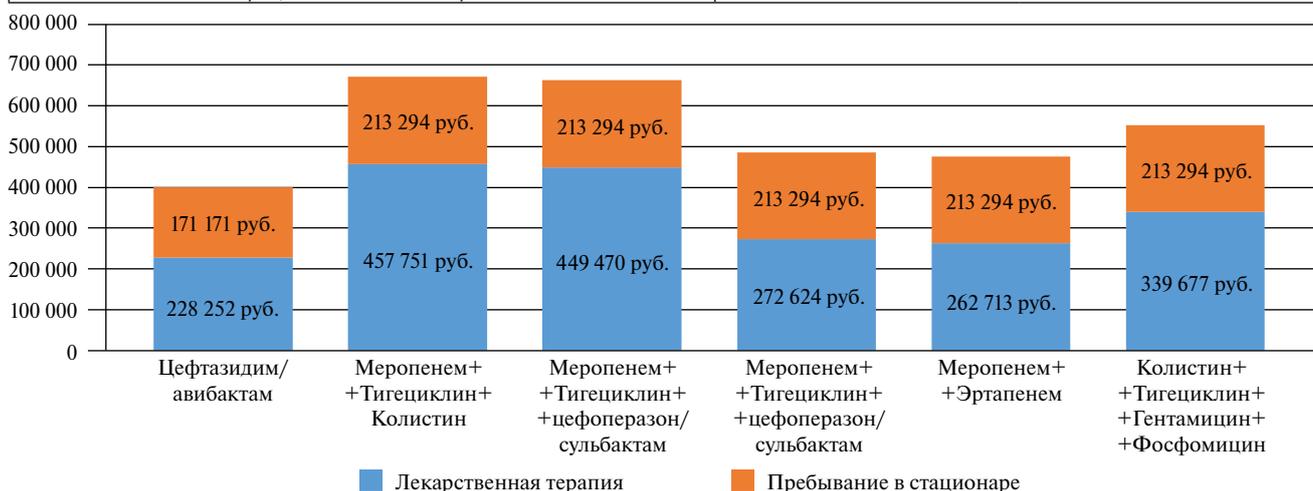


Рисунок 1. Сумма прямых затрат при сравниваемых схемах антибактериальной терапии, руб.

Figure 1. Direct costs of antibiotic therapies under comparison.

Таблица 12. Снижение нагрузки на бюджет по годам в зависимости от доли пациентов, получающих цефтазидим/авибактам (Завицефта®), с учетом суммы прямых затрат.

Table 12. Reduction in the budget burden by years with an increasing proportion of patients receiving ceftazidime/avibactam (based on medication costs alone).

Параметр	Текущая практика	Моделируемый сценарий
1-й год		
Процент пациентов, получающих терапию препаратом цефтазидим/авибактам	0%	25%
Сумма затрат, руб.	129 371 587	119 924 779
Разница затрат, руб.	-9 446 808	
Процент изменения затрат	-7%	
2-й год		
Процент пациентов, получающих терапию препаратом цефтазидим/авибактам	0%	50%
Сумма затрат, руб.	123 211 035	105 217 115
Разница затрат, руб.	-17 993 921	
Процент изменения затрат	-15%	
3-й год		
Процент пациентов, получающих терапию препаратом цефтазидим/авибактам	0%	75%
Сумма затрат, руб.	117 343 843	91 638 242
Разница затрат, руб.	-25 705 601	
Процент изменения затрат	-22%	

мальная экономия ресурсов системы здравоохранения возможна при полной замене используемых в настоящее время комбинаций у 229 пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными бактериями. В данном случае нагрузка на бюджет системы здравоохранения снизится до 29%, или на 34,3 млн руб. в год.

Анализ чувствительности результатов АВБ к изменениям исходных параметров для целевой популяции пациентов

Для оценки устойчивости полученных результатов анализа влияния на бюджет был проведен однофакторный анализ чувстви-

тельности. Как было указано ранее, уровень неопределенности был равен 20%. Таким образом, выбранные параметры были изменены на $\pm 20\%$ от базового уровня (детерминированного уровня). В анализе были учтены изменения цен на лекарственные препараты, количество дней, проведенных в стационаре и количество пациентов. Результаты представлены в **таблице 13**.

По результатам анализа чувствительности установлено, что полученные в ходе анализа «влияние на бюджет» данные устойчивы к значительному колебанию цен на сравниваемые схемы антибактериальной терапии, эффективности препаратов и коли-

Таблица 13. Анализ чувствительности (АЧ) результатов АВБ к изменениям исходных параметров (стоимости ЛС и объему целевой популяции пациентов) на $\pm 20\%$ от базового уровня.

Table 13. Sensitivity of the BIA results to changes in the initial parameters (cost of medications and size of target population) by $\pm 5, 10, 15,$ and 20% from the baseline.

Показатель	-20%	-15%	-10%	-5%	0	5%	10%	15%	20%
Стоимость одной упаковки препарата Завицефта® / Zavicefta® price per pack	62 441	66 343	70 246	74 148	78 051	81 954	85 856	89 759	93 661
Стоимость одной упаковки меропенема / Meropenem price per pack	10 020	10 646	11 273	11 899	12 525	13 151	13 778	14 404	15 030
Количество дней в стационаре (Завицефта®) / Days of hospital stay on Zavicefta®	6,40	6,80	7,20	7,60	8,00	8,40	8,80	9,20	9,60
Количество дней в стационаре стратегии сравнения / Days of hospital stay on the reference therapy	14,00	15,00	16,00	17,00	18,00	19,00	20,00	21,00	22,00
Количество пациентов / The number of patients	183	195	206	218	229	241	252	264	275
<i>Результаты АЧ для BIA – разница затрат 1 год / Sensitivity of BIA – difference in the costs</i>									
Стоимость одной упаковки препарата Завицефта® / Zavicefta® price per pack	-23 983 852	-22 695 309	-21 406 766	-20 118 222	-14 000 434	-17 541 136	-16 252 593	-14 964 049	-13 675 506
Стоимость одной упаковки меропенема / Meropenem price per pack	-15 947 631	-16 668 143	-17 388 655	-18 109 167	-14 000 434	-19 550 191	-20 270 703	-20 991 215	-21 711 727
Количество дней в стационаре (Завицефта®) / Days of hospital stay on Zavicefta®	-23 983 852	-22 695 309	-21 406 766	-20 118 222	-14 000 434	-17 541 136	-16 252 593	-14 964 049	-13 675 506
Количество дней в стационаре стратегии сравнения / Days of hospital stay on the reference therapy	-10 046 491	-12 242 288	-14 438 085	-16 633 882	-14 000 434	-21 025 476	-23 221 273	-25 417 070	-27 612 867
Количество пациентов / The number of patients	-15 028 173	-16 013 627	-16 916 960	-17 902 414	-14 000 434	-19 791 201	-20 694 534	-21 679 988	-22 583 321
<i>Результаты АЧ для BIA / Sensitivity of BIA, %</i>									
Стоимость одной упаковки препарата Завицефта® / Zavicefta® price per pack	71%	-62%	-53%	-44%	100,00%	-25%	-16%	-7%	2%
Стоимость одной упаковки меропенема / Meropenem price per pack	-14%	-19%	-24%	-29%	100,00%	-40%	-45%	-50%	-55%
Количество дней в стационаре (Завицефта®) / Days of hospital stay on Zavicefta®	-71%	-62%	-53%	-44%	100,00%	-25%	-16%	-7%	2%
Количество дней в стационаре стратегии сравнения / Days of hospital stay on the reference therapy	28%	13%	-3%	-19%	100,00%	-50%	-66%	-82%	-97%
Количество пациентов / The number of patients	-7%	-14%	-21%	-28%	100,00%	-41%	-48%	-55%	-61%

Таблица 14. Стоимость случая клинического излечения в зависимости от режима антибиотикотерапии.

Table 14. Costs of a clinical cure case at various antibiotic therapy regimens.

Схема лечения	Сумма прямых затрат, руб.	Разница прямых затрат, %	Клиническое излечение через 14 дней, %	Разница эффективности, %	Стоимость случая излечения (CER), руб.	Разница CER, %
Цефтазидим/авибактам	399 423	–	75,0	–	532 564	–
Меропенем+тигециклин+колистин	671 045	40,5	34,8	40,2	1 928 290	72
Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам	662 764	39,7			1 904 494	72
Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам	485 918	17,8			1 396 315	62
Меропенем+эртапенем	476 007	16,1			1 367 837	61
Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин	552 971	27,8			1 588 998	66
Медиана						66

честву пациентов. Внедрение лекарственного средства цефтазидим/авибактам (Завицефта®) в текущую клиническую практику позволяет экономить ресурсы системы здравоохранения даже при увеличении цены на цефтазидим/авибактам (Завицефта®) до 20%, так и при одновременном снижении на меропенем до 20%.

Анализ «затраты-эффективность»

Как было отмечено ранее, в качестве критерия эффективности использовали показатели клинического излечения в течение 14 дней от начала лечения в связи с наличием статистической значимости данного показателя.

В качестве единицы эффективности использовали один случай излечения пациента в течение 14 дней. Был рассчитан показатель

эффективности затрат (CER), позволяющий определить, какой объем прямых затрат необходим для достижения одного случая излечения пациента в течение 14 дней. Результаты расчетов приведены в таблице 14.

По результатам расчетов видно, что применение препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными возбудителями, фармакоэкономически эффективно и позволяет снизить стоимость случая клинического излечения больного на 61–72% в зависимости от используемой схемы терапии. В данном случае цефтазидим/авибактам (Завицефта®) является доминантной схемой лечения, обладающей одновременно большей клинической эффективностью и требующей меньших затрат, при этом способствуя снижению суммы прямых издержек на 28% (медиана).

Таблица 15. Результаты анализа чувствительности показателя эффективности затрат к изменению цены на препараты и клинического излечения в течение 14 дней.

Table 15. Sensitivity of the cost-effectiveness parameter to changes in the drug prices and the clinical efficacy for 14 days.

Цефтазидим/авибактам / Ceftazidime/avibactam										
Cost, руб.		353 775	365 187	376 600	388 013	399 426	410 838	422 251	433 664	445 077
Eff		–20%	–15%	–10%	–5%	0%	5%	10%	15%	20%
60%	–20%	589 625	608 646	627 667	646 688	665 710	684 731	703 752	722 773	741 794
64%	–15%	554 941	572 843	590 745	608 648	626 550	644 452	662 355	680 257	698 159
68%	–10%	524 111	541 019	557 926	574 834	591 742	608 650	625 557	642 465	659 373
71%	–5%	496 526	512 544	528 562	544 580	560 597	576 615	592 633	608 651	624 669
75%	0%	471 700	486 917	502 134	517 351	532 568	547 785	563 002	578 219	593 436
79%	5%	449 238	463 730	478 223	492 715	507 207	521 700	536 192	550 684	565 177
83%	10%	428 818	442 652	456 485	470 319	484 152	497 986	511 820	525 653	539 487
83%	15%	428 818	442 652	456 485	470 319	484 152	497 986	511 820	525 653	539 487
83%	20%	428 818	442 652	456 485	470 319	484 152	497 986	511 820	525 653	539 487
Меропенем+тигециклин+колистин / Meropenem+tigecycline+colistin										
Cost, руб.		579 495	602 382	625 270	648 157	671 045	693 932	716 820	739 707	762 595
Eff		–20%	–15%	–10%	–5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	–20%	2 081 518	2 163 729	2 245 940	2 328 151	2 410 362	2 492 573	2 574 784	2 656 995	2 739 206
30%	–15%	1 959 076	2 036 451	2 113 826	2 191 201	2 268 576	2 345 951	2 423 326	2 500 701	2 578 076
31%	–10%	1 850 238	1 923 315	1 996 391	2 069 468	2 142 544	2 215 621	2 288 697	2 361 773	2 434 850
33%	–5%	1 752 858	1 822 088	1 891 318	1 960 548	2 029 779	2 099 009	2 168 239	2 237 470	2 306 700
35%	0%	1 665 215	1 730 983	1 796 752	1 862 521	1 928 290	1 994 059	2 059 827	2 125 596	2 191 365
37%	5%	1 585 919	1 648 556	1 711 193	1 773 830	1 836 466	1 899 103	1 961 740	2 024 377	2 087 014
38%	10%	1 513 831	1 573 621	1 633 411	1 693 201	1 752 991	1 812 781	1 872 570	1 932 360	1 992 150
40%	15%	1 448 013	1 505 203	1 562 393	1 619 583	1 676 774	1 733 964	1 791 154	1 848 344	1 905 535

Таблица 15 (окончание). Результаты анализа чувствительности показателя эффективности затрат к изменению цены на препараты и клинического излечения в течение 14 дней.

Table 15 (ending). Sensitivity of the cost-effectiveness parameter to changes in the drug prices and the clinical efficacy for 14 days.

42%	20%	1 387 679	1 442 486	1 497 294	1 552 101	1 606 908	1 661 715	1 716 523	1 771 330	1 826 137
<i>Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам / Meropenem+tigecycline+cefoperazone+fosfomycin</i>										
Cost, руб.		572 870	595 344	617 817	640 291	662 764	685 238	707 711	730 185	752 658
Eff		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	-20%	2 057 723	2 138 447	2 219 170	2 299 894	2 380 618	2 461 342	2 542 065	2 622 789	2 703 513
30%	-15%	1 936 680	2 012 656	2 088 631	2 164 606	2 240 582	2 316 557	2 392 532	2 468 507	2 544 483
31%	-10%	1 829 087	1 900 841	1 972 596	2 044 350	2 116 105	2 187 859	2 259 614	2 331 368	2 403 123
33%	-5%	1 732 819	1 800 797	1 868 775	1 936 753	2 004 731	2 072 709	2 140 687	2 208 665	2 276 642
35%	0%	1 646 178	1 710 757	1 775 336	1 839 915	1 904 494	1 969 073	2 033 652	2 098 231	2 162 810
37%	5%	1 567 789	1 629 293	1 690 796	1 752 300	1 813 804	1 875 308	1 936 812	1 998 316	2 059 819
38%	10%	1 496 526	1 555 234	1 613 942	1 672 650	1 731 358	1 790 067	1 848 775	1 907 483	1 966 191
40%	15%	1 431 459	1 487 615	1 543 771	1 599 926	1 656 082	1 712 238	1 768 393	1 824 549	1 880 705
42%	20%	1 371 815	1 425 631	1 479 447	1 533 263	1 587 079	1 640 894	1 694 710	1 748 526	1 802 342
<i>Меропенем+тигециклин+цефоперазон/сульбактам / Meropenem+tigecycline+cefoperazone+gentamicin</i>										
Cost, руб.		431 393	445 024	458 655	472 287	485 918	499 549	513 180	526 811	540 442
Eff		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	-20%	1 549 544	1 598 507	1 647 469	1 696 432	1 745 394	1 794 357	1 843 319	1 892 282	1 941 245
30%	-15%	1 458 394	1 504 477	1 550 559	1 596 642	1 642 724	1 688 806	1 734 889	1 780 971	1 827 054
31%	-10%	1 377 372	1 420 895	1 464 417	1 507 939	1 551 462	1 594 984	1 638 506	1 682 028	1 725 551
33%	-5%	1 304 879	1 346 111	1 387 342	1 428 574	1 469 806	1 511 037	1 552 269	1 593 501	1 634 732
35%	0%	1 239 635	1 278 805	1 317 975	1 357 145	1 396 315	1 435 485	1 474 656	1 513 826	1 552 996
37%	5%	1 180 605	1 217 910	1 255 215	1 292 519	1 329 824	1 367 129	1 404 434	1 441 739	1 479 043
38%	10%	1 126 941	1 162 550	1 198 159	1 233 768	1 269 378	1 304 987	1 340 596	1 376 205	1 411 814
40%	15%	1 077 944	1 112 005	1 146 065	1 180 126	1 214 187	1 248 248	1 282 309	1 316 370	1 350 431
42%	20%	1 033 029	1 065 671	1 098 313	1 130 954	1 163 596	1 196 238	1 228 880	1 261 521	1 294 163
<i>Меропенем+эртапенем / Meropenem+ertapenem</i>										
Cost, руб.		423 465	436 600	449 736	462 872	476 007	489 143	502 279	515 414	528 550
Eff		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	-20%	1 521 066	1 568 249	1 615 431	1 662 614	1 709 797	1 756 979	1 804 162	1 851 345	1 898 527
30%	-15%	1 431 591	1 475 999	1 520 406	1 564 813	1 609 220	1 653 628	1 698 035	1 742 442	1 786 849
31%	-10%	1 352 059	1 393 999	1 435 939	1 477 879	1 519 819	1 561 759	1 603 700	1 645 640	1 687 580
33%	-5%	1 280 898	1 320 630	1 360 363	1 400 096	1 439 829	1 479 562	1 519 294	1 559 027	1 598 760
35%	0%	1 216 853	1 254 599	1 292 345	1 330 091	1 367 837	1 405 583	1 443 330	1 481 076	1 518 822
37%	5%	1 158 907	1 194 856	1 230 805	1 266 753	1 302 702	1 338 651	1 374 600	1 410 548	1 446 497
38%	10%	1 106 230	1 140 544	1 174 859	1 209 174	1 243 488	1 277 803	1 312 118	1 346 433	1 380 747
40%	15%	1 058 133	1 090 955	1 123 778	1 156 601	1 189 424	1 222 246	1 255 069	1 287 892	1 320 715
42%	20%	1 014 044	1 045 499	1 076 954	1 108 409	1 139 864	1 171 320	1 202 775	1 234 230	1 265 685
<i>Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин / Colistin+tigecycline+gentamicin+fosfomycin</i>										
Cost, руб.		485 036	502 020	519 004	535 988	552 971	569 955	586 939	603 923	620 907
Eff		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	-20%	1 742 227	1 803 232	1 864 237	1 925 243	1 986 248	2 047 253	2 108 258	2 169 264	2 230 269
30%	-15%	1 639 743	1 697 160	1 754 576	1 811 993	1 869 410	1 926 827	1 984 243	2 041 660	2 099 077
31%	-10%	1 548 646	1 602 873	1 657 100	1 711 327	1 765 554	1 819 781	1 874 008	1 928 234	1 982 461
33%	-5%	1 467 138	1 518 511	1 569 884	1 621 257	1 672 630	1 724 003	1 775 376	1 826 748	1 878 121
35%	0%	1 393 782	1 442 586	1 491 390	1 540 194	1 588 998	1 637 803	1 686 607	1 735 411	1 784 215
37%	5%	1 327 411	1 373 891	1 420 371	1 466 852	1 513 332	1 559 812	1 606 292	1 652 772	1 699 253
38%	10%	1 267 074	1 311 442	1 355 809	1 400 177	1 444 544	1 488 911	1 533 279	1 577 646	1 622 014
40%	15%	1 211 984	1 254 422	1 296 861	1 339 299	1 381 738	1 424 176	1 466 615	1 509 053	1 551 491
42%	20%	1 161 485	1 202 155	1 242 825	1 283 495	1 324 165	1 364 835	1 405 506	1 446 176	1 486 846

Примечание. Eff – эффективность терапии; ярко-зеленый цвет ячеек – текущее значение анализа, остальное – при изменении параметров, в красный – в пользу препаратов сравнения, в зеленый – в пользу препарата Завицефта®.

Note. Eff – therapy efficacy; the bright green cells are the current result of the analysis, the rest of the cells show the results calculated upon the parameter changes: in favor of the reference drugs (reddish colors) or in favor of Zavicefta® (greenish).

Анализ чувствительности результатов анализа «затраты-эффективность»

Анализ чувствительности проводили в отношении одновременного изменения стоимости лекарственной терапии, входящих в состав сравниваемых схем лечения, и частоты клинического излечения в течение 14 дней в диапазоне $\pm 20\%$. Результаты расчетов приведены в **таблице 15**.

Как видно из представленных данных, даже при одновременном колебании стоимости лекарственной терапии и показателей клинического излечения в течение 14 дней в пределах $\pm 20\%$, схема лечения, включающая фиксированную комбинацию цефтазидим/авибактам (Завицефта®), сохраняла более предпочтительные клинико-экономические показатели.

Выводы / Conclusions

1. Результаты анализа эффективности показали, что пациенты, получавшие фиксированную комбинацию цефтазидим/авибактам, характеризовались меньшим количеством дней, проведенных в ОРИТ, и более высокими показателями клинического излечения, чем пациенты, получавшие комбинации сравнения в течение 14 дней от начала лечения (8 vs 18 дней и 75% против 34,8% соответственно; $p=0,031$).

2. Стоимость курса препарата цефтазидим/авибактам составила 228,3 тыс. руб., что на 34,5-229,5 тыс. руб. (13,12-50,14%) ниже расходов на альтернативные схемы лечения. Медиана разницы стоимости с остальными стратегиями терапии составляет 111,4 тыс. руб. (32,80%) в пользу препарата цефтазидим/авибактам.

Литература:

1. Алгоритм антимикробной терапии сепсиса. Российская ассоциация специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ). Калуга. 2004; 19 с.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга, 2016.
3. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. 2017.
4. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 20 (1): 24-34.
5. Zhanel G.G., et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013; 73 (2): 159-177. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0013-7>.
6. Lagacé-Wiens P., Walkty A., Karlowsky J.A. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core evidence*. 2014; 9 (13): 13-25. DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/CE.S40698>.
7. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Micek S.T. et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in

3. Схема антибактериальной терапии, включающая фиксированную комбинацию цефтазидим/авибактам (Завицефта®), характеризуется наименьшей стоимостью ведения больного, позволяя сократить сумму прямых затрат на ведение больного на 76,6-271,6 тыс. руб. (16,1-40,5%). Медиана экономической выгоды при использовании препарата цефтазидим/авибактам составляет 153,5 тыс. руб. (27,8% экономии в сравнении с текущей практикой).

4. Анализ «затраты-эффективность» показал, что препарат цефтазидим/авибактам характеризуется меньшей стоимостью единицы эффективности (показатель клинического излечения в течение 14 дней), показатель CER в сравнении с остальными стратегиями терапии, позволяя вылечить дополнительно до 40,2% пациентов (34,8 и 75,0% соответственно), при этом сократить издержки системы здравоохранения на 76,6-271,6 тыс. руб. (16,1-40,5%). Медиана стоимости излечения пациента снижалась на 1 056 тыс. руб., или 66%.

5. АВБ показал, что при полной замене используемых в настоящее время комбинаций у целевой популяции из 229 пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными бактериями, можно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения до 29%, или на 34 млн руб. в год. Средняя экономия в 3-летнем горизонте исследования с учетом постепенного переключения 25, 50 и 75% целевой популяции пациентов составила 17,7 млн руб. в год, или 14,6%.

6. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования к изменению цен на ЛП, эффективности препаратов сравнения, а также численности целевой популяции пациентов.

Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014; 18 (6): 596. DOI: 10.1186/s13054-014-0596-8.

8. Castón, Juan J., et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 59: 118-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>.

9. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». [Электронный ресурс] URL: http://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf. Дата обращения: 21.04.2019.

10. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., Портнягина У.С., Рог А.А., Руднов В.А., Барканова О.Н. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61 (5-6): 32-42.

11. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (2): 84-90.

References:

1. Algorithm of antimicrobial therapy for sepsis. Russian Association of Surgical Infection Specialists (RAAS). Kaluga 2004; 19 s. (in Russ.).
2. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in treatment-and-prophylactic organizations of St. Petersburg, 2016. (In Russ).
3. The SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) for inpatient care. Russian clinical guidelines. 2017. (In Russ).
4. Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidim-avibakam: new "rules of the game" against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. (In Russ). 2018; 20 (1): 24-34.
5. Zhanel G.G., et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013; 73 (2): 159-177. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0013-7>
6. Lagacé-Wiens P., Walkty A., Karlowsky J.A. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core evidence*. 2014; 9 (13): 13-25. DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/CE.S40698>.
7. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Micek S.T. et al Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014; 18 (6): 596. DOI: 10.1186/s13054-014-0596-8.
8. Castón J.J., et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 59: 118-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>.
9. State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017". [Electronic resource] URL: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf. Accessed: 21.04.2019.
10. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelonov S.V., Portnyagina U.S., Rog A.A., Rudnov V.A., Barkanova O.N. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. *Antibiotiki i khimioterapiya*. (In Russ). 2016; 61 (5-6): 32-42.
11. Kuz'menkov A.Ju., Trushin I.V., Avramenko A.A., Jejdel'shtejn M.V., Dehnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online antimicrobial resistance monitoring platform. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* (In Russ). 2017; 19 (2): 84-90.

Сведения об авторах:

Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: nedogodasv@rambler.ru.

Барыкина Ирина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».

Саласюк Алла Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».

About the authors:

Sergei V. Nedogoda – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Disease and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd National Medical University E-mail: nedogodasv@rambler.ru.

Irina N. Barykina – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Disease and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd National Medical University.

Alla S. Salasyuk – MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Disease and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd National Medical University.

Viktoriya O. Smirnova – MD, PhD Student at the Department of Internal Disease and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd National Medical University.



Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС

Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)

Для контактов: Белостоцкий Андрей Викторович, e-mail: yurkovv@yandex.ru

Резюме

Евразийский экономический союз (ЕАЭС) – международная организация региональной экономической интеграции, учрежденная Договором о Евразийском экономическом союзе, в которую на текущий момент входят пять стран – Россия, Казахстан, Белоруссия, Армения и Киргизия. В ЕАЭС обеспечивается свобода движения товаров, а также услуг, капитала и рабочей силы, проведение скоординированной, согласованной или единой политики в отраслях экономики. Прежде всего для иностранных игроков рынка представляет интерес анализ существующей практики фармаконадзора, что определяет цель данной работы.

Цель – анализ изменений в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС для адаптации стратегии игроков фармацевтической индустрии.

Материалы и методы. Проанализирована нормативная база фармаконадзора в странах, входящих в ЕАЭС, единая база ЕАЭС по нежелательным реакциям (НР). Проведен критический анализ сложившейся практики периодических отчетов по безопасности лекарственного средства (ПООБ), планов управления рисками (ПУР).

Результаты. Общий лекарственный рынок ЕАЭС представляет собой сложную систему из 35 нормативных актов, которые включают надлежащие практики по обращению лекарственных средств (GMP, GCP, GLP, GDP, GVP). Эти нормативные документы определяют порядок инспектирования производств, подтверждение эквивалентности воспроизведенных лекарств, разработку биологических лекарственных препаратов и фармаконадзор (ФН). В странах ЕАЭС репортирование НР находится на более низком уровне, чем в России. Единая информационная база ЕАЭС данных по выявленным НР на ЛС уже начала свою работу, но количество поступивших в нее сигналов пока незначительно. Наиболее частые ошибки в ПООБ: несоответствие сроков; формы; содержания разделов; отличия информации об ЛС от таковой, полученной Росздравнадзором; отличия информации в инструкции по медицинскому применению от таковой в документе «Справочная информация по безопасности»; отсутствие важной и актуальной информации научно-клинического характера. Подача ПУР необходима в составе регистрационного досье на любой ранее незарегистрированный в ЕАЭС лекарственный препарат, в т.ч. ранее незарегистрированной комбинации. В работе приведены также другие нововведения в системе ФН, регламентированные Правилами надлежащей практики ФН, вступившими в силу 01.01.2017 г., а также актуальные задачи для гармонизации в рамках ЕАЭС на ближайшую перспективу.

Заключение. Все находящиеся в обращении в ЕАЭС лекарственные препараты должны подвергаться мониторингу эффективности и безопасности для выявления возможных нежелательных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников и пациентов, а также их защиты от применения подобных лекарственных препаратов. В ближайшее время ожидается «санация» фармацевтического рынка, с которого исчезнут препараты, не подтвердившие свою эффективность, а также препараты с неблагоприятным профилем безопасности, в связи с чем вопросы, связанные с ФН, имеют особую актуальность.

Ключевые слова

Фармаконадзор, ФН, Евразийский экономический союз, ЕАЭС, нежелательные реакции, НР, периодический отчет по безопасности лекарственного средства, ПООБ, план управления рисками, ПУР.

Статья поступила: 11.06.2019 г.; **в доработанном виде:** 21.06.2019 г.; **принята к печати:** 28.06.2019 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 86-90. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90.

Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU

Gildeeva G. N., Belostotsky A. V.

Sechenov First Moscow State Medical University (8-2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)

Corresponding author: Andrei V. Belostotskij, e-mail: yurkovv@yandex.ru.

Summary

The Eurasian Economic Union (EAEU) is an international organization for regional economic integration, established by the Treaty on the Eurasian Economic Union, which currently includes 5 countries – Russia, Kazakhstan, Belarus, Armenia and Kyrgyzstan. The EAEU ensures the freedom of goods movement, as well as services, capital and labor, conducting a coordinated, agreed/unified economic policy. The current practice of pharmacovigilance in the EAEU is of interest to potential foreign investors and market players.

The aim of this study was to analyze the recent changes in pharmacovigilance in the EAEU countries in order to adopt the strategy of the pharmaceutical industry players.

Materials and methods. The regulatory base of pharmacovigilance in the EAEU countries and the unified EAEU provisions on adverse reactions (ADR) were analyzed. A critical analysis of the current periodic safety update reports (PSUR) and risk management plans (RMP) was also carried out.

Results. The united EAEU drug market is a complex system that incorporates 35 regulations, including the variety of good practice guidelines regarding the circulation of medicinal products (GMP, GCP, GLP, GDP, and GVP). This group of regulations contains basic documents on the inspection of production lines, the assessment of generic equivalence, the development of biological drugs, and the pharmacovigilance (PV).

Currently, the ADR reporting in the EAEU countries is at a level lower than that in Russia. The common EAEU database of identified ADRs has been already initiated, but the number of incoming signals is quite small. The most common flaws of the PSUR are the late reports, the incorrect format and contents of those; the inconsistent information about the product, different from that of Roszdravnadzor, the discrepancy between the Patient's information leaflet ("Instruction for medical use") and the Summary of Product Characteristics (SmPC), and the lack of important and relevant scientific and clinical information. In the EAEU, the submission of Risk Management Plan (RMP) as part of the registration dossier is required for any new medication (New Chemical Entity), including a new combination of drugs. The present article also covers other updates in the Pharmacovigilance system, regulated by the Good Pharmacovigilance practice, which entered into effect on 01.01.2017, as well as the updated tasks for harmonization within the EAEU.

Conclusions. The medicinal products circulating in the EAEU have to be checked for their efficacy and safety in order to identify possible negative consequences and/or individual patient intolerance. This information will serve to warn the medical staff and patients, veterinary specialists and animal owners about potential hazards of using these products. In the near future, the Eurasian Union plans to launch a "sanitation" campaign in the pharmaceutical market and get rid of low-effective and unsafe drugs. In this respect, the issues of pharmacovigilance become particularly relevant.

Key words

Pharmacovigilance, PV, Eurasian Economic Union, EAEU, adverse reactions, ADR, Periodic safety update report, PSUR, Risk management plan, RMP.

Received: 11.06.2019; **in the revised form:** 21.06.2019; **accepted:** 28.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Gildeeva G.N., Belostotsky A.V. Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU. *Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology* [ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология]. 2019; 12 (2): 86-90 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90.

Введение / Introduction

Система ФН в Российской Федерации – ключевого члена ЕАЭС – имеет уже почти полувековую историю. Новый этап развития системы ФН в России датирован 2007 г., когда был создан Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ЛС), подчиняющийся Росздравнадзору – органу исполнительной власти, осуществляющему функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения^{a,b,c}. В других странах ЕАЭС аналогичную функцию выполняют Национальные центры ФН. Так, для Казах-

стана функцию контроля безопасности ЛС выполняет Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, в Беларуси – Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении и т.д.

Цель – анализ изменений в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС для адаптации стратегии игроков фармацевтической индустрии.

Материалы и методы / Materials and Methods

Для оценки состояния системы фармаконадзора в России и ЕАЭС был проведен систематический поиск и отбор литературных источников, связанных с мониторингом безопасности лекарственных средств в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.) и Научной электронной библиотеке (URL: <https://elibrary.ru>).

Кроме того, проведен подробный анализ изменений в законодательстве о фармаконадзоре, для чего была изучена актуальная нор-

^a Правила надлежачей практики фармаконадзора. <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/oo/Pages/farmakanadzor.aspx>. Дата обращения: 10.06.2019.

^b Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

^c Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 N 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития».

мативная документация в России (URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/>) и ЕАЭС (URL: <http://www.eurasiancommission.org/>).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Базы данных по нежелательным реакциям в ЕАЭС

Международная нормативная база

В соответствии с требованиями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) отслеживание и передача информации о нежелательных реакциях (НР) ЛС в базу данных VigiBase (Uppsala monitoring centre) должна осуществляться только организованными Национальными центрами ФН [1-3]. Каждая страна, желающая стать членом Международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС, обязана организовать базу данных и осуществлять через нее передачу информации о НР ЛС в базу данных VigiBase. Такие базы данных существуют во всех странах ЕАЭС («АИС-Росздравнадзор» в России, «Экспертиза лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» в Казахстане и т. д.) [4,5].

Российская практика

В 2008 г. Росздравнадзором создана автоматизированная информационная система (АИС-Росздравнадзор), которая является общей централизованной базой данных по НР ЛС в России. Недавние преобразования в системе ФН были связаны с принятием в 2010 г. нового Федерального закона РФ №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Согласно закону, субъекты обращения ЛС должны сообщать в Росздравнадзор обо всех случаях НР, не указанных в инструкции по применению, о серьезных НР, непредвиденных НР при применении ЛС, а также об особенностях взаимодействия с другими ЛС, которые были выявлены при проведении клинических исследований (КИ) и применении ЛС. Общее число сообщений о НР, поступивших в Росздравнадзор в 2017 г., составило 28 278, что незначительно выше показателя за 2016 г. (27 513). При этом достоверно изменились структура и характер таких сообщений, что обусловлено совершенствованием требований к срочному репортированию и их гармонизации с международными стандартами, в частности с недавно принятыми Правилами надлежащей практики ФН Евразийского экономического союза.

Практика стран ЕАЭС

В других странах ЕАЭС репортирование находится на более низком уровне. Так, например, в Казахстане средний уровень репортирования составил 53 сообщения на 1 млн населения, что примерно в 2 раза ниже минимального уровня, рекомендуемого ВОЗ.

Интеграция систем фармаконадзора в ЕАЭС

В настоящее время проходит активная работа по интеграции систем ФН в государствах-членах ЕАЭС. В 2017 г. были разработаны общие электронные сервисы для реализации межведомственного и межгосударственного взаимодействия по семи общим процессам:

- создание единой информационной базы данных (ЕИБД) ЛС, не соответствующих требованиям по качеству, а также фальсифицированных и (или) контрафактных ЛС, выявленных на территориях государств-членов ЕАЭС;
- создание ЕИБД по НР, включающей сообщения о неэффективности ЛС;
- создание ЕИБД по приостановленным, отозванным и запрещенным к медицинскому применению ЛС;
- создание общего реестра фармацевтических инспекторов ЕАЭС;
- создание общего реестра медицинских изделий, зарегистрированных в рамках ЕАЭС;
- создание общего реестра уполномоченных организаций ЕАЭС, осуществляющих проведение исследований (испытаний) медицинских изделий в целях их регистрации;
- создание общей информационной базы данных мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий.

На начало 2019 г. ЕИБД по выявленным НР ЛС уже начала свою работу, но количество поступивших в нее сигналов пока незначительно.

Периодические отчеты по безопасности лекарственного средства, планы управления рисками в ЕАЭС

Задачи периодического обновляемого отчета по безопасности

Важным этапом жизненного цикла ЛС является пострегистрационный период. Соотношение «польза-риск» – динамический показатель, изменяющийся с увеличением опыта применения препарата [6,7]. Например, в этом году ЕМА и Росздравнадзор отозвали регистрационные удостоверения препаратов для лечения заболеваний дыхательных путей, содержащих фенспирид, поскольку пострегистрационные исследования выявили возможность нарушения ритма сердца при их приеме. В связи с этим одним из главных отчетных документов в отношении безопасности ЛС является периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ). Главной целью ПООБ является представление исчерпывающего и критического анализа соотношения «польза – риск» ЛС с учетом всех новых данных по безопасности и кумулятивного влияния этих данных на профиль безопасности и эффективности.

Требования ЕАЭС к структуре периодического обновляемого отчета по безопасности

Требования к содержанию ПООБ приведены в Правилах надлежащей практики ФН ЕАЭС. Периодичность и сроки подачи очередных ПООБ для международных непатентованных наименований (МНН) и группировочных названий утверждаются Росздравнадзором, такой перечень сейчас разрабатывается. Для препаратов, МНН или группировочное наименование которых не включены в данный перечень, периодичность представления ПООБ составляет: каждые шесть месяцев от международной даты регистрации в течение первых двух лет; ежегодно в течение последующих двух лет; далее – каждые три года. Срок подачи ПООБ составляет не более 90 календарных дней с даты окончания сбора данных. В перспективе развития законодательства ЕАЭС в области ФН – разработка гармонизированного перечня «дат рождений» ЛС и сроков подачи ПООБ.

Необходимый пакет документов при подаче ПООБ: направляющее письмо, ПООБ, резюме (с переводом на русский язык), действующая инструкция по медицинскому применению. Оптимальный способ подачи ПООБ в России – АИС Росздравнадзора, подсистема «Фармаконадзор». Очередной ПООБ вносится в базу данных АИС Росздравнадзора как первичное сообщение. В качестве повторных сообщений в АИС Росздравнадзора вносятся: дополняющие данные за отчетный период (приложения к ПООБ, перевод резюме и т. д.), сведения об ошибках и опечатках, повторный отчет по запросу Росздравнадзора. Подается один ПООБ на одно действующее вещество. Исключением являются случаи, когда действующее вещество в разных препаратах представлено в разной лекарственной форме и применяется по разным показаниям (например, в форме таблеток для снижения артериального давления или в форме глазных капель для лечения глаукомы).

Рекомендуется учитывать комментарии экспертов Росздравнадзора относительно наиболее частых ошибок в ПООБ:

- Несоответствие сроков и формы;
- Несоответствие содержания разделов требуемому плану ПООБ;
- Информация о лекарственном препарате отличается от полученной Росздравнадзором (например, количество НР);
- Отсутствие важной и современной информации научно-клинического характера (литературные данные, зарубежные регуляторные решения);
- Информация в инструкции по медицинскому применению значительно отличается от информации, представленной в Справочной информации по безопасности (Reference safety information);
- Непредставление ПООБ.

Регламент подачи плана управления рисками

Другой важнейший документ в рамках ФН – план управления рисками (ПУР, risk management plan) – подробное изложение системы управления рисками. В соответствии с российским законодательством ПУР является необходимым документом на пострегистрационном этапе жизненного цикла ЛС, исключение составляют биологические препараты – для них ПУР подается в рамках регистрационного досье. При этом в Правилах надлежащей практики ФН ЕАЭС указано, что подача ПУР необходима в составе регистрационного досье на любой ранее незарегистрированный в ЕАЭС лекарственный препарат, в т.ч. ранее незарегистрированной комбинации. Регулятор может требовать представление ПУР в следующих случаях:

- При внесении существенных изменений в действующее удостоверение о государственной регистрации, область применения, аспекты производства: новая лекарственная форма; новый способ введения; новый способ производства биотехнологических ЛС; введение педиатрических показаний; другие значимые изменения в показаниях.
- По требованию национального регулятора при наличии проблем по безопасности, оказывающих влияние на соотношение пользы и риска;
- В случае продления удостоверения о государственной регистрации, если в отношении ЛС имеется существующий план управления рисками.

ФН при проведении КИ регламентируется Приказом Росздравнадзора №1071 – подача периодических отчетов по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата (РООБ). Экспресс-отчетность организаций, на имя которых выдано разрешение на проведение КИ проводится в соответствии со следующими требованиями:

- Семь календарных дней – летальные или угрожающие жизни серьезные непредвиденные НР на исследуемый ЛП, если иное не предусмотрено протоколом;
- 15 календарных дней: другие серьезные непредвиденные НР на исследуемый ЛП, выявленные в КИ, разрешенных в России; угроза жизни и здоровью вследствие недостаточной эффективности ЛП; превышение частоты серьезных НР на исследуемый ЛП по сравнению с информацией в документации КИ; угроза жизни и здоровью, выявленная в ходе доклинических или других КИ ЛП;
- Связанные с плацебо реакции не подлежат отчетности.

Другие нововведения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС*Гармонизация национальных систем ФН*

С 01.01.2017 г. вступили в действие Правила надлежащей практики ФН (GVP) ЕАЭС, утвержденные решением Совета Евразийской Экономической Комиссии №87^d. Соглашения стран ЕАЭС об общих принципах обращения лекарственных препаратов свидетельствуют о том, что национальные системы ФН приводятся в соответствие GVP, при этом переходный период не предусматривается [8]. В связи с этим Росздравнадзор подготовил приказ «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» №1071, гармонизированный с правилами GVP и Належащей клинической практики (GCP) Евразийского Экономического Союза^e. Приказом регламентированы:

- Экспертиза поступающих в Росздравнадзор данных по безопасности ЛС в подведомственной экспертной организации Росздравнадзора;
- Детально описанные требования к срочному сообщению отдельных видов НР для держателей регистрационных удостоверений (РУ), организаций, проводящих КИ, и медицинских организаций;

^d Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

^e Приказ Росздравнадзора «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» от 15.02.2017 №1071.

- Требования к предоставлению ПООБ зарегистрированных ЛС и РООБ лекарственных препаратов, изучаемых в КИ;
- Требования к держателям РУ предоставлять в Росздравнадзор ПУР при выявлении новых проблем безопасности ЛС;
- Гармонизированные с руководствами ICH и GVP ЕАЭС формы основных документов в области (извещение о нежелательной реакции на зарегистрированный лекарственный препарат, извещение о НР на препарат в ходе КИ, ПООБ, РООБ, ПУР).

Мастер-файл системы фармаконадзора

Согласно новым правилам, данные о системе ФН держателя РУ должны содержаться в мастер-файле системы фармаконадзора (МФСФ). МФСФ является подробным описанием системы ФН и процедур обеспечения безопасности, которые разработчик выполняет при создании препарата. МФСФ позволяет подтвердить, что система ФН внедрена согласно требованиям законодательства государств-членов ЕАЭС; подтвердить соответствие системы текущим требованиям; получить информацию о недостатках системы; получить информацию о рисках или неэффективности выполнения определенных направлений деятельности по ФН. Краткое содержание МФСФ согласно требованиям ЕАЭС: 1. Уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ); 2. Организационная структура держателя РУ; 3. Источники получения данных по безопасности; 4. Компьютерные системы и базы данных; 5. Процессы; 6. Применение системы ФН; 7. Система управления качеством; 8. Приложения.

Сертификация уполномоченных лиц по фармаконадзору (УЛФ)

В соответствии с Правилами GVP ЕАЭС в государствах-членах держатель РУ обязан назначить и иметь в постоянном распоряжении уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ), обладающее требуемой квалификацией. На сегодняшний день Национальные центры по ФН проводят семинары с выдачей сертификатов, удостоверяющих квалификацию УЛФ. Законодательством РФ предусмотрено обязательное проживание УЛФ на территории РФ. Одним из неурегулированных вопросов в области ФН в ЕАЭС является отсутствие процедуры утверждения транснациональных уполномоченных в ЕАЭС, постулируется, что в каждой системе ФН должно быть только одно УЛФ. В правилах надлежащей практики ФН ЕАЭС впервые предусмотрена законодательно закрепленная возможность делегирования всех или части полномочий держателя РУ по ФН, включая функции УЛФ, другой организации или лицу. При этом ответственность за выполнение задач и обязанностей по ФН несет держатель РУ. К аутсорсингу ФН целесообразно прибегать при небольшом количестве продуктов препаратов в портфеле компании, когда содержание собственной системы ФН становится необоснованно затратным. В таком в МФСФ должно содержаться детальное описание аутсорсинга, в т.ч. результаты аудитов организации, обеспечивающей систему ФН, со стороны держателя РУ [9].

Требования к медицинским организациям

Приказом Росздравнадзора №1071 прописывается не только деятельность держателя РУ в области ФН, но также и деятельность медицинских организаций. Субъекты обращения ЛС должны в срок не более трех рабочих дней информировать Росздравнадзор о развитии серьезных НР с летальным исходом или угрозой жизни. Субъекты обращения ЛС (медицинские организации) в срок, не превышающий 15 календарных дней, информируют Росздравнадзор о следующих НР и иной информации по безопасности и эффективности, выявленной данной медицинской организацией, за исключением НР, выявленных в ходе проведения КИ:

1. Серьезных НР на ЛС, за исключением серьезных НР, указанных в пункте 35 настоящего Приказа;
2. Случаях передачи инфекционного заболевания через ЛС;
3. Случаях отсутствия заявленной эффективности ЛС, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, лекар-

ственных препаратов для предотвращения беременности, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и/или спецификой его заболевания;

4. НР, возникших вследствие злоупотребления препаратом, в случаях умышленной передозировки, при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью, или в случаях использования ЛС в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека.

Приказом предполагается назначение УЛФ не только держателем РУ, но и в медицинских организациях, руководству которых необходимо понимать, что в оценку качества работы медицинских организаций теперь входит также и соблюдение требований законодательства в области ФН.

Таким образом, в России и в ЕАЭС действует строго регламентированная система ФН, вовлекающая всех заинтересованных субъектов обращения ЛС (производители и ДРУ, медицинские организации и медицинские работники, пациенты, регуляторные органы).

Законодательство РФ в области ФН гармонизировано с Правилами GVP ЕАЭС. Среди актуальных задач в области ФН на ближайшую перспективу можно назвать следующие [10-12]:

- Разработка гармонизированного перечня «дат рождений» ЛС и сроков подачи периодических отчетов по безопасности;
- Участие в разработке документов ЕАЭС по инспектированию систем ФН;

Литература /References:

1. Lindquist M. Vigibase, the WHO Global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J.* 2008; 42 (5): 409-419.
2. Inacio P., Cavaco A., Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83 (2): 227-246.
3. Shankar P.R. VigiAccess: Promoting public access to VigiBase. *Indian J Pharmacol.* 2016 Sep-Oct; 48 (5): 606-607.
4. Raimond L. Pharmacovigilance Requirements in Russia and Kazakhstan. *Die pharmazeutische Industrie.* 2017; 79 (12): 1681-1685.
5. Khoseva E.N., Morozova T.E. Problematic aspects of the development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation at the current stage (overview). *Good Clinical Practice.* 2013; 2: 40-45.
6. Caduff-Janosa P. Lost in regulation. In: Edwards R, Lindquist M, editors. *Pharmacovigilance critiques and ways forward.* Berlin: Springer International Publishing. 2017; 9-19.
7. Laroche M.-L., Batz A., Geniaux H., Fechant C., Merle L., Maison P. Pharmacovigilance in Europe: place of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in organisation and decisional processes. *Pharmacovigilance.* 2016; 71: 161-9.
8. Khoseva E.N., Morozova T.E. Problems of development of a pharmacovigilance in Russia at the present stage (review). *Good clinical practice.* 2013; 3: 40-45.

Сведения об авторах:

Гильдеева Гелия Нязыфовна – д.фарм.н., профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств в ИПО ФГАОВ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7324-8996.

Белостоцкий Андрей Викторович – д.м.н., заведующий кафедрой организации и управления в сфере обращения лекарственных средств в ИПО ФГАОВ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2537-2850. E-mail: yurkovv@yandex.ru.

About the authors:

Geliya N. Gildeeva – PhD, Professor at the Department of Organization and Management of Drug Circulation, Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0000-0001-7324-8996.

Andrey V. Belostotsky – MD, PhD, Head of the Department of Organization and Management of Drugs Circulation, Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: 0000-0002-2537-2850. E-mail: yurkovv@yandex.ru.

- Перевод MedDRA на русский язык;
- Обучение специалистов по ФН.

Заключение / Conclusion

ЕАЭС – крупный рынок для фармпроизводителей, численность пяти стран, входящих в данное объединение, составляет свыше 175 млн человек. В настоящий момент все население стран-участниц потребляет лекарственных средств на сумму 17 млрд долл., и эта сумма постоянно увеличивается. При этом на долю Российской Федерации приходится 85% от общего объема, далее в порядке убывания следуют Казахстан (7%), Беларусь (5%), Киргизия (2%) и Армения (1%).

Отечественный фармацевтический рынок нуждается в активном совершенствовании инструментов надзора за лекарственной безопасностью, поскольку эта система учитывает социальные и экономические аспекты развития всех без исключения государств [13-14]. Социальная значимость проблемы лекарственной безопасности способствовала консолидации усилий большинства стран и формированию единой системы ФН под эгидой ЕАЭС. Дальнейшее совершенствование ФН в России и ЕАЭС позволит обеспечить систему здравоохранения качественными и безопасными лекарственными препаратами [15].

9. Gildeeva G., Belostotsky A. Pharmacovigilance in Russia: current state of affairs, challenges, and prospects. *Current Medical Research and Opinion.* 2017 Dec; 33 (12): 2161-2166.

10. Glagolev S.V., Olefir Yu.V., Romanov B.K., Alyautdin R.N. Guidelines for the planning and implementing of pharmacovigilance systems audit. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2016; 3: 5-13.

11. Gildeeva G.N., Glagolev S.V., Yurkov V.I. Problems of drug safety monitoring in Russia: role of pharmacovigilance experts. *Vestnik Roszdravnadzora – Bulletin of Roszdravnadzor (in Russ.).* 2016; (5):114-8.

12. Khoseva E.N., Morozova T.E., Andrushishina T.B. Safety and Efficacy of Today's Remedies from Patients' Viewpoint. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 21: 30-34.

13. Campbell J.E., Gossell-Williams M., Lee M.G. A Review of Pharmacovigilance. *West Indian Med J.* 2014; Dec; 63 (7): 771-774.

14. Rocca E. Bridging the boundaries between scientists and clinicians: mechanistic hypotheses and patient stories in risk assessment of drugs. *J Eval Clin Pract.* 2017; 23: 114-20.

15. Houyez F. Connecting regulators and patient organizations. *Upsala Rep.* 2018; 79: 17-8.



О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Кобалава Ж.Д.³

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН) (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

² Центр хранения и анализа больших данных, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Ленинские горы, д. 1, Москва 119991, Россия)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 10/3, Москва 117198, Россия)

Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Резюме

Предметом настоящей статьи является очевидный кризис доказательности в медицине 21-го века. В качестве типичного примера современного нам «доказательного исследования», выступает статья, опубликованная в 2018 г. в журнале «Cochrane Database Syst Rev» под кодовым номером «CD003177». Составители этого текста утверждают, что ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) не эффективны ни для профилактики сердечно-сосудистой смертности, ни для каких-либо других упоминаемых авторами исходов. Детальный аудит данного текста, однако, указал на грубейшие нарушения по сбору и обработке данных. Применение современных математических методов анализа больших данных позволило наглядно доказать тот факт, что авторы текста CD003177 использовали клинически неоднородные выборки пациентов. Выделенная нами подвыборка из 19 однородных исследований включила 64771 пациентов и позволила провести метаанализ, указавший на значимое понижение риска общей смертности в среднем на 5% (О.Ш. – 0,945, 95% ДИ – 0,907-1,008; $P=0,054$) при повышении потребления ω -3 ПНЖК в виде эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаевои кислот (ДГК) на каждые 1 г/сут. Проведенный нами метаанализ отличает, во-первых, уточненный учет клинико-лабораторных и антропометрических описаний отдельных исследований, во-вторых, учет важнейших характеристик фармацевтических различных форм ω -3 ПНЖК, в-третьих, адекватное применение современных подходов к анализу биомедицинских данных, результатом чего явилось выделение однородной подвыборки клинически адекватных исследований. Методы сентимент-анализа также продемонстрировали субъективный подход, использованный вышеупомянутыми авторами в отношении роли ПНЖК в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Используя термины современных социальных медиа, некоторые адепты доказательной медицины применяют пропагандистские методы, чтобы в буквальном смысле слова «репрессировать» ω -3 ПНЖК.

Ключевые слова

Доказательная медицина, омега-3 ПНЖК, методы анализа больших данных, фармакология, кардиология.

Статья поступила: 13.05.2019 г.; в доработанном виде: 30.05.2019 г.; принята к печати: 24.06.2019 г.

Конфликт интересов

Работа выполнена по грантам Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 16-29-12936 и № 18-07-00929. 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

Торшин И. Ю., Громова О. А., Кобалава Ж. Д. О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 91-114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.

Concerning the “repression” of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Kobalava Zh.D.³

¹ Federal Research Center “Informatics and Management” of the Russian Academy of Sciences

² Moscow State University

³ Peoples’ Friendship University of Russia

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Summary

The subject of this article is the obvious crisis of evidence-based medicine in the 21st century. As a typical example of a contemporary "evidence-based study", here we analyze in detail a text published in 2018 in the Cochrane Database Syst Rev journal under the code number "CD003177". The authors claim that ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are not effective either for the prevention of cardiovascular mortality or for any other outcomes mentioned by the authors. A detailed analysis of this text, however, pointed to gross violations of data collection and processing. By using modern mathematical methods for big data analysis we were able to demonstrate clearly that the authors of the text CD003177 used clinically heterogeneous cohorts of patients. We then selected a subsample of 19 clinically homogeneous studies (total of 64771 patients) and conducted a meta-analysis of this data. According to the results, an increase in consumption of ω -3 PUFA – eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids – by 1 g/day was associated with a significant decrease in the risk of mortality by an average of 5% (OR – 0.945, 95% CI – 0.907-1.008; P=0.054). This meta-analysis was based on the modified clinical, laboratory and anthropometric criteria in the selected studies. In addition, we used the most important characteristics of ω -3 PUFAs pharmaceutical forms and the modern statistical analysis of biomedical data. With the above modifications, we managed to select a homogeneous subsample of clinically relevant studies. We also applied methods of sentiment analysis to demonstrate a subjective approach used by the above authors regarding the role of PUFAs in the prevention of cardiovascular morbidity. Using the language of today social media, some adepts of evidence-based medicine implement propaganda techniques to literally "repress" ω -3 PUFAs.

Key words

Evidence-based medicine, omega-3 PUFA, big data analysis, pharmacology, cardiology.

Received: 13.05.2019; in the revised form: 30.05.2019; accepted: 24.06.2019.

Conflict of interests

Funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) #16-29-12936 and #18-07-00929. The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. Concerning the regressions of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]. 2019; 12 (2): 91-114 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.

Введение / Introduction

«Британские ученые доказали, что падение с велосипеда есть следствие потери равновесия»

I. Shah, «The Natives are Restless», Octagon Press, 1987.

В рамках парадигмы биомедицинских исследований, известной как «доказательная медицина» (англ. – evidence-based medicine) считается, что наиболее приемлемые способы терапии и профилактики могут быть установлены посредством стандартных статистических подходов к анализу данных клинических исследований и также посредством проведения метаанализов. В случае современных постгеномных исследований данные каждого из пациентов могут включать несколько миллионов разнородных признаков описаний, в т.ч. однонуклеотидные полиморфизмы (англ. – SNP), профили транскриптома, метаболома и т.д. Столь большой объем персональных данных пациента делает стандартные статистические подходы полностью неприменимыми вследствие очевидных вычислительных трудностей и недостаточной проработанности этих подходов для анализа «больших данных» (англ. – "big data"). Поэтому современное понимание доказательности той или иной группы биомедицинских исследований должно учитывать эти особенности уже наступившей эры постгеномных исследований [1], в т.ч. крайнюю необходимость разработки и применения инновационных методов интеллектуального анализа «больших данных» наряду с привлечением в область доказательной медицины специалистов по интеллектуальному анализу данных (англ. – data mining) [2].

Приводимые выше аргументы указывают на насущную необходимость проведения тотальной модернизации всего аналитического инструментария доказательной медицины. Тем не менее значительная пропорция имеющихся публикаций, маркированных как «доказательные» в реферативных базах данных, характеризуются регрессией к простейшим статистическим методам. Эти простейшие методы были, как правило, изобретены в конце 19-го века и абсолютизированы в 20-м веке. Были придуманы многочисленные ва-

риации этих подходов наподобие грубых эмпирических оценок "I2", "Q", так называемые "random effects meta-analysis" и др. Геномные данные пациентов, являющиеся основой персонализированной медицины [3], практически не используются в «доказательных» исследованиях. Например, среди 13952 публикаций в Cochrane Database Syst Rev только одна использует персонализированные данные генома [4]. Ни одна из 13952 кохрейновских публикаций не использует никаких новейших технологий анализа «больших данных» [5-9]. Сентимент-анализ текстов публикаций, позиционируемых как «доказательные», указывает на абnormally высокое содержание в этих текстах манипулятивных конструкций английского языка (см. конкретные примеры далее в тексте статьи). Последний факт, который отнюдь не ограничивается примерами, приводимыми в настоящей статье, позволяет говорить о захвате области доказательной медицины так называемыми «пиратами» (термин исследования [10]). Эти «пираты», зачастую, характеризуются полным отсутствием реальной клинической практики и, тем не менее, обладают существенным медийным ресурсом для навязывания своих произвольных мнений сотням тысяч реальных врачей во всем мире [11]. В рамках настоящей статьи мы называем таких «пиратов» адептами доказательной медицины.

Поэтому ряд ведущих аналитиков вполне обоснованно утверждают, что в настоящее время метаанализы по типу кохрейновских не являются сколько-нибудь доказательными хотя бы вследствие повсеместного использования устаревших и, более того, ошибочных методов анализа данных [5-7]. «Доказанность» того или иного подхода в диагностике или терапии, в принципе, не может быть основана только на значениях тех или иных статистических показателей и должна учитывать все уровни уже накопленной научной информации: физико-химические особенности структуры молекул исследуемых препаратов, биохимические, экспериментальные, клиничко-лабораторные и другие данные [6-9].

Перечисленные выше особенности текстов, публикуемых под видом «доказательных исследований», указывают на очевидный

кризис в методологии подходов к анализу данных и в критериях качества, используемых при оценке доказательности той или иной терапии [12,13]. В рамках рассмотрения таксономии «отзыва» статей (англ. – “retraction”) и «аннуляции» кохрейновских публикаций (англ. – «withdrawn») [14] в настоящей статье мы детально рассмотрим одну такую публикацию, для которой характерны все упоминаемые выше «отличительные черты» [15]. Казалось бы, еще один метаанализ, ну что такого? Однако статья [15] позиционируется как новейшее «всестороннее» и «всеохватывающее» научное исследование кардиоваскулярной эффективности ω -3 ПНЖК («This is the most extensive systematic assessment of effects of omega-3 fats on cardiovascular health to date»). Что еще более важно, публикация [15] даже позиционируется как имеющая прямое отношение к постановлениям ВОЗ («this review was commissioned by WHO») [15].

Поэтому, если публикация [15] выполнена профессионалами в области кардиологии, объективно, прагматично и не противоречит здравому смыслу, то сотрудники ВОЗ, принимающие соответствующие решения, действительно должны ее рассмотреть. Если же, наоборот, метаанализ [15] выполнен непрофессионально, содержит многочисленные «натяжки» и «подтяжки», которые полностью игнорируют элементарные знания из области клинической кардиологии и фармакологии, то эта публикация может нанести существенный вред общественному здравоохранению во всем мире, способствуя превращению общественного здравоохранения в «здравозахоронение» кардиоваскулярных пациентов, и вызовет многочисленные вопросы [16,17].

Общий разбор текста публикации [15]

Первичное впечатление от изучения текста работы [15] (743 страницы текста, 100 исходов, описания отдельных исследований, обширная библиография) достаточно обманчиво. Детальный анализ текста публикации показал, что данный текст [15] характеризуется обилием грубейших нарушений процедур анализа данных, оставляя в стороне весьма манипулятивную стилистику текста (см. далее результаты сентимент-анализов). В этом разделе мы рассмотрим девять наиболее заметных аномалий, характерных для кохрейновского текста [15]. В последующих разделах проведенные нами количественные и качественные аргументы будут представлены более детально.

Аномалия I. Отсутствие доступа к реальным данным (англ. «data set»). В тексте [15] скрывается методология проведения анализа и исходные данные, подвергшиеся обработке. Прежде всего, первичные данные (в виде таблиц Excel, Lotus или в ином рабочем формате) почему-то не представлены в публичном доступе, а на соответствующем интернет-сайте утверждается, что необходима «подписка для доступа к данным». Однако никаких реальных таблиц в рабочем формате так и не удалось загрузить даже при наличии «особой подписки». А ведь именно неограниченный доступ любого врача-исследователя к такого рода исходным данным необходим для сохранения кохрейновскими публикациями лидерства в области доказательности [18,19].

Аномалия II. Крайне низкая клиническая однородность включаемых в метаанализ исследований. В тексте публикации [15] не представлено сколько-нибудь обоснованных результатов стратификационного анализа. И это несмотря на то, что анализируемые исследования включают когорты пациентов с существенно различающимися заболеваниями. К примеру, из 36 публикаций, данные которых были использованы в попытке метаанализа общей смертности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие кардиоваскулярные заболевания изучались всего лишь в 23 работах (приводимые далее аббревиатуры исследований взяты из исходного текста [15]). Расшифровки этих аббревиатур и ссылки на соответствующие тексты указаны в списке литературы. Остальные 13 исследований не имели практически никакого отношения

к кардиоваскулярной патологии. Так, в публикациях «Derosa 2016», «Risk & Prevention 2013» исследовались когорты участников с инсулинорезистентностью. В других работах анализировались пациенты со следующими заболеваниями и состояниями:

- удаленные колоректальные опухоли (DIPP 2015);
- дегенерация макулы или ретином (AREDS2 2014, NAT2 2013, Berson 2004);
- нейродегенеративные заболевания (ADCS 2010, Shinto 2014, Bates 1989) или деменция (MART 2017);
- болезнью Крона (EPIC-1 2008, EPIC-2 2008);
- остеоартритом (FOSTAR 2016) и т.п.

Несмотря на заявления авторов о проведении некоторых неуточняемых «поправок» на указанные выше заболевания, длительность применения ω -3 ПНЖК, разновидности, ω -3 ПНЖК, курение, другие медикаменты и др. [15], в тексте [15] не приведено ни одного конкретного результата применения заявляемых поправок. В тексте можно только найти фразы наподобие «поправки не изменили значимость», которые просто повторяются как мантры, без указания значений каких бы то ни было статистических показателей. Иначе говоря, авторы формулируют, казалось бы, правильные принципы проведения метаанализов, но не считают необходимым придерживаться этих принципов при проведении собственного метаанализа.

Столь неразборчивое отношение к включению исследований в метаанализ поднимает более общий вопрос о том, а какими же формальными и неформальными критериями авторы публикации [15] пользовались для выбора исследований? Следует принимать во внимание то, что 30% биомедицинских исследований могут содержать «аномальные данные» (которые иногда даже приводят к расследованиям с участием полиции [20]) и то, что до 50% доказательных исследований содержат те или иные грубые ошибки анализа данных [9]. Поэтому критерии оценки исследований, которые включаются в метаанализ, не могут быть просто основаны на каких-то формальных признаках (например, то, что авторы исследования написали о рандомизации и т.п.). Такие критерии должны включать более тонкий экспертный анализ (сродни знаменитому «дедуктивному методу»), позволяющий выявлять истинное качество биомедицинских публикаций. По меньшей мере, должна проводиться клинически адекватная оценка неоднородности когорт участников с учетом возраста, соотношения полов, наличия коморбидных патологий и т.д. Если во включаемых в метаанализ исследованиях процент мужчин варьирует в диапазоне от 31 до 100% и данный факт никак не учитывается при проведении метаанализа, то говорить о клинической однородности выбора не приходится.

Отметим еще одну особенность текста [15]: по заявлениям авторов, из 79 клинических исследований только 25 были отмечены как «исследования с низкой необъективностью» («low summary risk of bias», слово «bias» также переводится как «предвзятость», «дискриминация», «уклон», «пристрастность» [21]). Однако авторы то ли преднамеренно, то ли по глубокому невежеству скрывают тот простой факт, что эта самая «предвзятость» может проявляться не только в направлении получения позитивных результатов терапии, но и в направлении получения негативных результатов. Кохрейновские метаанализы, в т.ч. и публикация [15], практически никогда не представляют результаты «проверок на необъективность» в сторону негативного результата (по крайней мере, нам не удалось найти ни одного такого примера среди более чем 13000 кохрейновских текстов). Примеры такого рода необъективных (если не сказать, ошибочных) публикаций, с очевидным «уклоном» в сторону негативного результата («OMEGA 2009», «ALPHAOMEGA – ALA 2010» и т.п.) были детально разобраны ранее [22].

Аномалия III. Не проведен анализ коморбидной патологии. Более того, сам вопрос о коморбидности сердечнососудистой пато-

логии даже и не поднимался в публикации [15], уже не говоря о принятии их во внимание при проведении метаанализа. И это, несмотря на низкий уровень клинической однородности когорт пациентов, которые вошли в попытку проведения метаанализа в работе [15]: ИБС, рак, нефрит, СД2, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, язвенный колит, астма. Без учета проблемы коморбидных взаимодействий исследователи в области доказательности становятся подобны тому пресловутому ребенку, отделившему от мухи крылья, голову и туловище, а потом гадавшему – а куда же делась живая муха... Иначе говоря, анализ коморбидных ИБС-патологий позволяет учитывать фундаментальные причины патогенеза ИБС в исследуемых когортах пациентов [23].

Аномалия IV. Эффекты курения и других вредных привычек не анализировались. Помимо того, что курение является общеизвестным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, курение также является весьма важным фактором в исследованиях, вошедших в метаанализ [15]. В самом деле, заявленная доля курящих в каждом из исследований варьировала от 0 до 62% курильщиков (уже не говоря о различиях в таких количественных характеристиках курения как стаж, потребление пачек в год и др.). Данный момент особенно странен и с той точки зрения, что многие из авторов разбираемого обзора [15] имели ранее публикации, указывающие на негативные последствия курения (см. ниже) и не могут не быть осведомлены о негативных последствиях курения для сердечно-сосудистого здоровья.

Аномалия V. Авторами текста [15] не проведен адекватный анализ «спутывающих» (англ. – «confounding») переменных. Таковыми, зачастую, являются профили генетических вариаций участников. Ни авторы метаанализа [15], ни авторы отдельных публикаций не осуществляли так называемую «менделевскую рандомизацию», при которой пациенты распределяются по группам «терапия»/«плацебо» не по какой-то виртуальной «генерации случайной последовательности чисел», а по вариантам генетических полиморфизмов участников, то есть по их генетической конституции. Генетическая информация тесно взаимосвязана с этносом, группами неравновесного связывания (англ. – linkage disequilibrium), частотами нуклеотидных полиморфизмов, опосредующих взаимодействие между клиническими эффектами потребления микронутриентов, включая ω -3 ПНЖК [24]. Наиболее известный пример таких полиморфизмов – MTHFR677C/T, определяющий наличие у пациента термолабильной формы фермента метилтетрагидрофолатредуктазы, необходимого для синтеза биологически активных форм фолатов. Наличие у пациента варианта MTHFR677T снижает эффективность синтетической фолиевой кислоты [25] и делает необходимым применение тетрагидрофолата и других активных фолатов [26]. Несмотря на то, что аналогичные полиморфизмы известны для ω -3 ПНЖК, в тексте [15] таковые даже не упомянуты. Еще одной важнейшей формой «спутывающих» переменных является фармацевтическая форма ω -3 ПНЖК (см. далее), поправка на которую даже не рассматривались в тексте публикации [15].

Аномалия VI. Чрезмерное акцентирование воображаемой важности «генерации последовательности случайных чисел». Авторы текста [15] уделяют гипертрофированное внимание упоминанию этого мелкого технического соображения в тексте той или иной публикации по оценке эффектов ω -3 ПНЖК, тем самым придавая этому ничтожному моменту статус чуть ли не основного критерия «качества» биомедицинского исследования. Простейший здравый смысл, однако, подсказывает, что просто «генерация случайных чисел» не может сама по себе сколько-нибудь повышать качество биомедицинских исследований. Что действительно важно для оценки качества, так это установление клинических важных и статистически достоверных различий в клинико-лабораторных описаниях пациентов в группах «терапия» и «плацебо» на день 0. Очевидно, что даже после генерации случайных чисел нельзя

полностью исключить существование таких различий между группами, включенными в рандомизированное исследование. Поэтому такая «рандомизация» в полном смысле слова фиктивна и не имеет научной значимости. Если же в клинических описаниях двух групп на день 0 таких различий нет, то это действительно повышает качество выбора групп, без использования ритуалов вроде «случайной последовательности чисел». Заметим, что чрезмерное акцентирование этой мелкой технической детали осуществляется на фоне полного пренебрежения действительно важными клиническими описаниями групп (см. далее).

Аномалия VII. Неадекватная структура представления данных о пациентах. Представление клинических описаний в тексте [15] отличается характерными особенностями. Например, в описаниях индивидуальных исследований авторы перечисляют препараты, употребляемые, по крайней мере, 50% (или 20-49% и т.д.) участников в контрольной группе, но почему-то не в группе принимавших препараты ω -3 ПНЖК (дословно – «Medications taken by at least 50% of those in the control group»). Читатель метаанализа [15] должен, таким образом, либо использовать метод дедукции, либо быть телепатом, либо поднимать текст каждого из исследований, вошедших в метаанализ и вручную проверять этот текст (то есть проводить метаанализ заново, что полностью обнуляет ценность публикации [15]). Эта деталь, заметим, находится в соответствии с предвзятым отношением авторов к вопросу о клинической эффективности ω -3 ПНЖК (см. следующий раздел).

Аномалия VIII. Игнорирование различий между фармацевтическими формами ω -3 ПНЖК. Количество ошибок авторов текста [15] касательно данного вопроса настолько велико, что рассмотрение этого вопроса вынесено в особый раздел настоящей статьи. Вкратце, авторы текста [15] не делают никаких различий между высокоочищенными эфирами ω -3 ПНЖК (90% и более) и, по какой-то причине, неизвестной современной науке, данная фармацевтическая форма называется «рыбий жиром» (“fish oil”), который, вообще говоря, не подразумевает практически никакой стандартизации состава. Подобное словоупотребление является еще одним косвенным доказательством неадекватности химического и фармакологического образования отдельных адептов доказательности. Считая за «вмешательство» (англ. – intervention): и «капсулы» с т.н. «рыбий жиром», стандартизированные ω -3 ПНЖК, и даже назначение каких-то неутрачиваемых «диетологических рекомендаций» (наподобие «употребление жареной рыбы») авторы текста [15], по сути дела, подменяют объект исследования.

Аномалия IX. Использование словесных формулировок, носящих явно манипулятивный характер. Данное утверждение подтверждается результатами сентимент-анализа, приведенными в следующем разделе. К примеру, составители текста [15] заявляют, что взяли в метаанализ 79 исследований, включивших «взрослых пациентов с разнообразным риском сердечно-сосудистой патологии» (дословно “adults at varying cardiovascular risk”). Столь изощренная конструкция попросту затеняет тот факт, что более чем 50% исследований, включенных в попытку метаанализа, представленную в тексте [15], вообще не имели ничего общего с сердечно-сосудистыми заболеваниями (как упоминалось ранее, включены когорты пациентов после резекции опухолей ЖКТ, пациентов с нейродегенеративной патологией и др.).

Авторы текста [15] также не скрывают свое субъективное отношение к сердечно-сосудистой профилактике на основе ω -3 ПНЖК. Вывод о предвзятости авторов статьи [15] к ω -3 ПНЖК подтверждается анализом встречаемости ключевых слов (см. далее). Кроме того, авторы текста [15] указывают организацию, пропагандирующую исключение ω -3 ПНЖК из всех протоколов лечения, как источник своего финансирования (см. следующий раздел) в целом, а не метаанализа [27]. Поэтому возникает закономерный вопрос – а кто же эти выдающиеся «исследователи», которые провели обсуждаемый метаанализ?

О других публикациях авторов метаанализа, о конфликте интересов и об отношении авторов к проблеме применения «3 ПНЖК в кардиоваскулярной медицине: разбор полетов «сбитых летчиков»

Начальник сказал своей английской секретарше: «Мы довольны Вашей работой, но у Вас много опечаток. Вы не могли бы посмотреть в словарь, если сомневаетесь?».
 Секретарша: «К сожалению, это не работает. Я никогда не сомневаюсь!».

I. Shah, "Darkest England", Octagon Press, 1987.

Как авторы метаанализа [15] приводятся следующие действующие лица: "Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC,

Moore HJ, Deane KHO, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L" [15]. Краткая характеристика других публикаций авторов метаанализа [15] приведена в **таблице 1** и рассмотрена ниже. Характеризация профиля профессиональной деятельности авторов производилась путем загрузки всех публикаций автора из базы данных PUBMED и вычисления информативных ключевых слов [28] по современной технологии интеллектуального анализа данных – комбинаторной теории разрешимости [29].

Анализ наиболее информативных ключевых слов публикаций авторов текста [15] (см. табл. 1) позволяет сделать несколько важ-

Таблица 1. Действующие лица и исполнители метаанализа [15]. Наиболее информативные ключевые слова вычислялись по разработанной нами ранее технологии анализа текстов [27] статей в рецензируемых журналах, представленных в PubMed. Все участники трудоустроены в Норвиче (University of East Anglia, Великобритания).

Table 1. Characters and performers of meta-analysis [15]. The most informative key words were calculated using our original text analysis technology [27] for articles in peer-reviewed journals presented in PubMed. All participants are from Norwich (University of East Anglia, UK).

Автор / Author	Публикации / Publications	Наиболее информативные ключевые слова (англ.) / The most informative key words	Основная специализация автора* / Authors's major specialization*
Abdelhamid AS	7 статей с 2010 года, 4 статьи – за 2017, 2018 гг. / 7 articles since 2010, 4 articles in 2017-18	Cochrane database, evidence, biostatistics, predictors, asthma, rheumatology, observational studies	Доказательная медицина без медицинской специализации / Evidence-based medicine without medical specialization
Brown TJ	5 статей / 5 articles	Cochrane database, evidence, biostatistics, smokers/smoking	Доказательная медицина со специализацией по курению / Evidence-based medicine with expertise in smoking
Brainard JS	11 статей, 4 статьи – 1995-1997 гг., 7 статей – 2015-2018 гг. / 4 articles in 1995-97, 7 articles in 2015-18	Cochrane database, systematic review, health care, older adults, rural areas	Доказательная медицина по снижению необходимости медицинского обслуживания пожилых в сельской местности / Evidence based medicine on health care of the elderly in rural areas
Biswas P**	1 статья – метаанализ / 1 article – meta-analysis (CD003177)	–	–
Thorpe GC	1 статья – метаанализ / 1 article – meta-analysis (CD003177)	–	–
Moore HJ	33 статьи / 33 articles	Cochrane database, physical activity, children, intervention, public health, alcohol, smoking, diabetes mellitus, diet in adults	Доказательная медицина, общественное здравоохранение / Evidence-based medicine, public health care
Deane KH	43 статьи / 43 articles	Cochrane database, intervention, Parkinson's disease, physiotherapy, Sjogren's syndrome	Доказательная медицина по физиотерапии болезни Паркинсона / Evidence-based medicine concerning PD and physiotherapy
AlAbdulghafoor FK	1 статья / 1 article	–	–
Summerbell CD	87 статей / 87 articles	Cochrane database, food outlets, physical activity, children, adolescents, obesity, diet	Доказательная медицина в области общественного питания / Evidence-based medicine in public nutrition
Worthington HV***	217 статей / 217 articles	Cochrane database, systematic review, oral health, candidiasis, orthodontics, toothbrush, missing teeth, gallstones	Доказательная медицина в области гигиены полости рта / Evidence-based medicine in oral cavity hygiene
Song F**	1 статья / 1 article	–	–
Hooper L	136 статей / 136 articles	Cochrane database, meta-analysis, randomized, prevention, dietary salt, iron, regular exercise, diet, diabetes, antibiotics, NSAID, dentistry	Доказательная медицина без медицинской специализации / Evidence-based medicine without medical specialization

* В соответствии с данными публикаций и профилем ключевых слов; ** слишком много однофамильцев с одинаковыми инициалами в PUBMED; *** редактор (Co-ordinating Editor) раздела "Cochrane Oral Health".

* In accordance with the published data and keyword profile; ** too many namesakes with the same initials in PUBMED; *** Editor (Co-ordinating Editor) of the Cochrane Oral Health section.

ных выводов об их специализации и уровне профессиональной пригодности. Во-первых, важно отметить, что практически все авторы, так или иначе, ассоциированы с со значительными числом публикаций в журнале «Cochrane database system reviews» (297 статей). Во-вторых, каждый из авторов характеризуется весьма узкой специализацией, а именно составлением систематических анализов в областях, далеких от кардиологии (общественное здравоохранение, медицинское обслуживание, общественное питание, болезнь Паркинсона, гигиена полости рта).

В-третьих, применение вычислительного сентимент-анализа (то есть автоматизированной оценки тональности текстов метрическими методами искусственного интеллекта [29, 30]) к 297 текстам (объединение всех статей в таблице 1) указал на достоверные отличия в модальности авторских текстов при сравнении с контролем. В качестве контроля использовалась случайная выборка текстов, написанных другими авторами на ту же тематику (см. ключевые слова в таблице 1). Для выборки из 297 текстов авторов [15] было установлено абnormally часто использование манипулятивных языковых конструкций (англ. – «spin words» [30], наподобие «relatively», «global policy», «slightly», «critically» и т.п.), языковых конструкций, указывающих на отрицательные результаты проведенных исследований («were no significant», «were no effect», «no statistically significant» и др.), конструкций, характерных для пропагандистских выступлений («each other», «at least», «was likely to», «you can», «and so on», «we should» и т.п.), и конструкций, отражающих негативные сентименты, то есть резко отрицательное эмоциональное отношение пишущих («lack of interest», «there was poor», «poorly made» и др.).

В-четвертых, детальное рассмотрение 297 работ заставляет еще и еще вспомнить цитату проф. Иоаннидиса о существенной уязвимости современной концепции доказательности к справедливой критике, указывающей на отражение так называемыми доказательными исследованиями не физической реальности, а латентного консенсуса в некоторой части общества (попросту, догм, принимаемых «на веру») [6,9]. В самом деле, если основной вывод доказательного исследования формулируется наподобие «физические упражнения полезны для детей дошкольного возраста, но и выполнимость связана с состоянием погоды» [31], или «снижение приема жирной пищи ассоциировано со статистически достоверным снижением веса» [32], или «физкультура полезна для повышения контроля уровней глюкозы в крови при СД2» [33], или «легко деформируемые бутылочки с присоединенной соской более легко использовать, чем жесткие бутылки» [34], то вопрос о практическом значении таких «доказательных исследований» следовало бы рассматривать до их публикации...

Неспособность тех или иных адептов доказательной медицины смотреть на действие лекарств и других терапевтических воздействий с любой другой точки зрения, кроме неадекватно применяемой формальной статистики, неизбежно приводит к ложным выводам, которые противоречат не только значительному массиву реальных исследовательских данных, но и простому здравому смыслу практического врача. К примеру, в публикации определенного автора текста [15] витиевато утверждается, что «пока еще данных недостаточно, чтобы можно было полностью отвергнуть клиническую эффективность понижения пищевого потребления хлорида натрия на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность» [35]. Другая подгруппа авторов текста [15] утверждает, что повышенное потребление омега-6 ПНЖК (которые, как известно, стимулируют хроническое воспаление [36]), соответствует снижению сердечно-сосудистого риска [37]. При этом авторы даже не потрудились рассмотреть весь комплекс экспериментальных и клинических исследований омега-6 ПНЖК (более 20000 статей), а просто взяли данные из семи случайно выбранных статей и посчитали отношение шансов, даже не обращая внимания на значення 95% достоверного интервала [37].

О качестве «доказательности» авторов текста [15] свидетельствует и то, что девять кохрейновских метаанализов (пять из которых были опубликованы сравнительно недавно, в 2015–2018 гг.) были исключены или аннулированы («WITHDRAWN») из числа кохрейновских обзоров (по всей видимости, в связи с невозможностью оставлять такие «исследования» в публичном доступе). Из девяти аннулированных текстов пять метаанализов были проведены в рамках специализации авторов – гигиена полости рта [38–42], также, из Cochrane Database Syst Rev были исключены метаанализы по профилактике СД2 [43], сердечно-сосудистым эффектам хлорида натрия [44], влияния ожирения на гипертензию [45], влияния потребления жиров на ожирение [46]. Важно подчеркнуть, что коллектив индивидуумов, написавших текст [15], *a priori* был настроен агрессивно по отношению к вопросам сердечно-сосудистой профилактики с использованием ω -3 ПНЖК (о чем свидетельствуют тексты, опубликованные отдельными членами авторского коллектива [15] с 2004 г.) [47, 48].

Не менее важно отметить и то, что в качестве одного из спонсоров публикации текста [15] выступает английский институт под названием «Национальный институт исследований здоровья (NIHR)», находящийся в тесной кооперации с британской общественной организацией под названием «Национальный институт здоровья и совершенствования клинического обслуживания (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)». NICE выражает резко негативную позицию по вопросу клинических применений ω -3 ПНЖК, утверждая, что « ω -3 ПНЖК не должны рекомендоваться для сердечно-сосудистой профилактики» [15]. Очень интересно! Еще раз подтверждается цитируемое выше соображение, как еще одним способом получения желаемого результата или же того, что и так было давно известно. Поскольку все авторы текста [15] очевидным образом живут и работают в Великобритании, то они должны быть весьма заинтересованы в выполнении директив организации, разрабатывающей национальные рекомендации для этой страны.

Итак, представленные результаты аналитического обзора других публикаций авторов текста [15] указывают на несколько важных выводов:

- Рассматриваемый коллектив авторов специализирует свою публикационную активность вне кардиологии (см. табл. 1), от общественного питания до стоматологической гигиены;
- Один из авторов (Worthington H.) – координирующий редактор кохрейновского раздела по гигиене рта (Cochrane Oral Health) – является соавтором пяти аннулированных (ретрагированных) метаанализов;
- Среди авторов текста [15] нет ни одного профессионального кардиолога и ни одного специалиста, разбирающегося в биохимии, фармакологии, также нет и ни одного практикующего врача;
- Среди авторов текста [15] нет ни одного специалиста в области машинного обучения и интеллектуального анализа данных (data mining), что принципиально необходимо для адекватного анализа сложных данных современной медицины;
- Анализ публикаций авторов метаанализа [15] указал на их очевидную предвзятость (по крайней мере, с 2004 г.) к проблеме сердечно-сосудистых применений ω -3 ПНЖК.

Об адекватности выбора способов оценивания «однородности» когорты, учитываемых при проведении кохрейновского метаанализа

При стандартном подходе к метаанализу (то есть проведение метаанализа без использования персонализированных данных по пациентам) оценки однородности включаемых в метаанализ клинических исследований носят принципиально важный характер. Формальное и логически необоснованное применение тех или иных критериев, которое не учитывает разницу в деталях кли-

нических описаний выборок участников, заведомо сдвигает метаанализ в сторону получения отрицательного результата. Действительно, на неоднородной «объединенной выборке» пациентов вряд ли возможно получение адекватных результатов. Поэтому эпоха больших данных требует разработки и применения новых, комплексных мер однородности/неоднородности включаемых в метаанализ клинических исследований. Такие меры должны обязательно включать анализ клинических значимых подвыборок пациентов (стратификацию) [49].

Авторы кохрейновского текста [15] применили исключительно такой «критерий однородности исследований», при использовании которого совершенно пренебрегаются важнейшие клинические данные по когортам пациентов, включаемым в метаанализ. Некоторые из авторов текста [15] являются соавторами исследователя «Higgins JP», предложившего т.н. «I²-критерий» неоднородности исследований [50]. Поэтому неудивительно, что авторы кохрейновского метаанализа [15] слепо используют этот критерий. При этом авторы особо не утруждают себя адекватным клиническим мышлением при использовании «I²-критерия» и попросту используют произвольно введенное, фиксированное ограничение на значение величины «I²» – 60%. Почему же именно «60%», а, например, не «53,4%» или, скажем, «81%»? Ни малейшего внятного обоснования такого произвольного выбора значения величины «I²» авторы ни приводят, а просто ссылаются на какую-то другую публикацию [51], в которой не представлено никаких фундаментальных математических обоснований использования статистических критериев. Заметим, что в тексте публикации [51] приводятся совершенно другие примеры значений для оценки выполнимости критерия «I²» (например, 63% или 44%, и т.п.).

Последствием применения случайно выбранного псевдо-статистического критерия «I²» является то, что авторы текста [15] исключили 54 исследования из почти 80 клинических исследований ω -3 ПНЖК (то есть 2/3), оставляя только 25 публикаций. Неизбежно, получаются соответствующие результаты: а именно, авторами текста [15] не получено ни одного нетривиального результата, который бы имел хоть какое-нибудь клиническое значение.

Очень важно напомнить читателю, что величина «I²» всего-навсего описывает долю вариации результатов от исследования к исследованию и вычисляется как $I^2 = 100\% \times ((Q - df) / Q)$. Величина Q – т.н. «кохрейновская гетерогенность» подвыборки когорт, а df – число взятых в метаанализ когорт минус один [50]. Величина Q вычисляется простым суммированием дисперсии анализируемого эффекта (значения риска и т.п.) по всем исследованиям.

Обратим внимание на очень важный факт: при расчете величины I^2 используются исключительно значения дисперсии риска или какой-либо другой измеряемой переменной. В то же время любые другие описания когорт (возраст, пол пациентов, коморбидные заболевания и другие) не входят в формулу для вычисления I^2 . Такой крайне упрощенный подход предполагает, что впоследствии необходимо провести, по меньшей мере, анализы всех соответствующих подгрупп участников (которые полностью игнорируются в подавляющем большинстве так называемых «доказательных исследований», в т.ч. и в обсуждаемом, см. выше раздел «Общий разбор текста публикации»). Практическое мышление клинициста подсказывает, что любые оценки однородности когорт участников, основанные на вычислении показателей, наподобие Q , I^2 и других грубых эмпирических приближений такого рода, догматизируют, фактически, непреложность того, чтобы в любой когорте, данные о которой были собраны в любой сезон и в любом географическом регионе, вне зависимости от «стандартной терапии», выбора группы сравнения, лекарственных форм и дозировок препаратов и любых других факторов, у пациентов всегда должна наблюдаться одна и та же величина отклика (!) на терапевтическое вмешательство. Подобного рода грубые при-

ближения нельзя назвать иначе, как кабинетной заумью, чрезвычайно далекой от реальной клинической практики: ведь, по сути, такие «приближения» соответствуют полному игнорированию и дозозависимости фармакотерапии, и самой идеи персонализированной медицины и просто всего гигантского массива клинического опыта настоящих врачей, а не кабинетных «исследователей доказательности».

Из описанных выше определений Q и I^2 вытекает и другое крайне важное заключение: любые оценки «однородности» подвыборок различных исследований, основанные исключительно на оценках Q и I^2 , «смещены», «скошены» (от англ. – “biased”) в сторону получения отрицательных результатов. Общеизвестно, что эффект любого реального лекарства зависит и от дозировки, и от длительности применения, и от сопутствующих патологий, и от генетической конституции участников. Изучение всего комплекса этих сложных взаимосвязей и представляет собой важную задачу персонализированного подхода к терапии индивидуальных пациентов. Напротив, эффект плацебо, то есть эффект приема таблеток из фармакологически неактивных компонентов действительно не зависит ни от одного из перечисленных выше условий. Поэтому при приеме плацебо величины Q и I^2 будут давать непропорционально высокие оценки «качества» и «однородности» групп исследований, в которых, по сути дела, исследовался эффект плацебо.

О вопиющих «пробелах» в области фармакологии и биохимии ω -3 ПНЖК, систематически встречающихся у «адептов доказательности»

Обширный экспертный анализ кохрейновских и ряда других «доказательных» публикаций показывает, что декларируемая адептами доказательности «объективность» их «исследований» зачастую неразрывно ассоциирована с полным незнанием основ клинической фармакологии. Незнание основ фармакологии практически всегда отягощается еще и незнанием элементарной химии в пределах школьного курса. Сказанное в полной мере относится к тексту разбираемого в настоящей работе текста [15].

Начнем с очень простого, но весьма наглядного примера – словосочетания « ω -3 жиры», которое используется в тексте [15] около 120 раз. Вспомним, однако, что «жирами» в биохимии называются сложные эфиры определенных «жирных» кислот и трехатомного спирта глицерина. В то же время, в тексте [15] исследуются весьма разнородные ω -3 соединения (ω -3 ПНЖК, сложные эфиры ω -3 ПНЖК и т.д.), но уж никак не «жиры». Таким образом, безграмотное употребление биохимически значимых терминов в тексте [15] ужестораживает любого компетентного читателя.

Поскольку реальных знаний нет, то они подменяются формалистическим подходом, то есть мышлением по шаблону (редукционизм). Мы приведем четыре наиболее вопиющих примера деструктивного шаблонного мышления, которые становятся очевидными при детальном анализе текста [15]: (I) крайне низкая информированность относительно молекулярных механизмов осуществления эффектов ω -3 ПНЖК; (II) очевидное незнание фундаментальных основ фармакологии и фармацевтики; (III) полное игнорирование взаимосвязей между клинической фармакологией и биомедициной; (IV) прикрытие отсутствия элементарных знаний и навыков научного анализа литературы на очевидные языковые конструкции, имеющие открыто манипулятивный характер (см. также ранее результаты сентимент-анализа).

Пример I. Непонимание фундаментальных молекулярных механизмов осуществления эффектов ω -3 ПНЖК следует из перечисляемых авторами текста [15] «механизмов» действия: понижение артериального давления, улучшение показателей липидного профиля и профиля свертывания крови, антиаритмическое действие, снижение воспаления, устранение резистентности к инсулину и т.п. Для любого специалиста по фармакологическому действию

ω -3 ПНЖК и сами эти перечисляемые «механизмы», и порядок их перечисления, указывают на «плавание» авторов текста [15] приблизительно в таком же стиле, в каком «плавают» как студент, не подготовившийся к экзамену по фармакологии (о чем с ответственностью заявляем на основании собственного педагогического опыта по преподаванию фармакологии и других дисциплин). Более того, авторы текста [15], упоминая придуманные ими «механизмы» фармакологического воздействия ω -3-ПНЖК, не приводят никаких адекватных ссылок после 2004 г. Этот факт сам по себе указывает на недостаточную информированность авторов относительно того, что основной массив фундаментальных исследований механизмов фармакологического действия ω -3 ПНЖК был выполнен за последние 5-10 лет.

Пример II. Те перечисления, которые авторы текста [15] называют «механизмами ω -3-ПНЖК», указывают на полную неосведомленность авторов относительно азов фармакологии. В современной фармакологии рассмотрены механизмы воздействия любых лекарственных средств с необходимостью включает, по крайней мере, пять важнейших аспектов: (1) указание таргетного белка или множества таких белков; (2) определение значений соответствующих констант взаимодействия исследуемых молекул с указанными таргетными белками; (3) указание молекулярных каскадов, активность которых изменяется в результате модуляции активности таргетного белка или белков; (4) указание молекулярных каскадов биотрансформаций исследуемого лекарства; (5) указание списка и взаимопревращений метаболитов, которые образуются при биотрансформациях рассматриваемой молекулы лекарства.

Заметим, что все эти пять аспектов фармакологического воздействия ω -3 ПНЖК были подробно исследованы и детально описаны в огромном количестве оригинальных статей, опубликованных в ведущих биомедицинских журналах. Вкратце, из ω -3 ПНЖК, известных как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), в каскаде арахидоновой кислоты (АРК) синтезируются десятки фундаментальных модуляторов процессов воспаления, эйкозаноидов и докозаноидов, включающих нейротропектин D1, резолвин E1 и др. [52]. Спектр действия эйкозаноидов и докозаноидов настолько широк, что его весьма сжатое описание с перечислением соответствующих таргетных белков заняло бы несколько страниц. Важно напомнить читателю, что эти производные ЭПК и ДГК, синтезируемые в каскаде АРК, непосредственно вовлечены в процесс нормофизиологического прекращения воспалительного процесса, т.н. «разрешения воспаления» [52].

Как следует из текста [15], авторы данного текста не удосужились изучить современные систематические обзоры по биохимии и молекулярной биологии ω -3 ПНЖК. Очевидно, что ни один из указанных выше фундаментальных механизмов фармакологического воздействия ω -3 ПНЖК даже не был упомянут в тексте [15]. Нельзя не отметить, что адепт доказательности, отвергающий подобного рода важнейшие данные, уподобляется тому известному персонажу М. А. Булгакова, который предлагал не вдаваться в сложности, а просто «взять всё и поделить»....

Авторам текста [15], по всей видимости, также совершенно неизвестно, что в 1982 г. проф. S. Bergstrom, B. Samuelsson, J. Vane получили Нобелевскую премию за исследование взаимосвязи простагландинов, ω -3 ПНЖК и каскада арахидоновой кислоты. В 2009 г. проф. E. Blackburn, J. Szostak и C. Greider получили Нобелевскую премию за установление теломеразных механизмов клеточного старения. В 2010 г. проф. E. Blackburn в соавторстве с клиницистами опубликовала результаты исследования, показавшего, что ω -3 ПНЖК тормозят укорочение теломер и, следовательно, увеличивают продолжительность жизни клеток [53].

На очевидное непонимание авторами текста [15] фундаментальных основ фармацевтики указывает тот факт, что данные индвидуумы не считают чем-то из ряда вон выходящим называть

«применением ω -3 ПНЖК» настолько различные «воздействия», как: (1) пищевое употребление рыбы; (2) прием так называемого «рыбьего жира», то есть экстрактов жира рыб, не прошедших соответствующей фармацевтической стандартизации; (3) прием препаратов на основе высокостандартизированных фармакологических субстанций ω -3 ПНЖК; (4) прием льняного масла; (4) прием рапсового масла и т.п.

Заметим, что приводимые авторами текста [15] перечисления так называемых «применений ω -3 ПНЖК» настолько необычны, что напоминают образованному читателю тексты, написанные в средние века, в которых подсчитывалась плотность существ высших измерений на единицу поверхности иглы. Авторы тех текстов, в подавляющем большинстве случаев, перечисляли все, о чем слышали на ту или иную тему, без какого-либо критического анализа или простейшего рассуждения. Особенно интересен, например, следующий фрагмент текста, найденный нами в работе [15]: «...жирная рыба (включая скумбрию, рыбу-собаку, лосось, сельдь, форель, тунец, осетр, угольную рыбу, анчоусы, кильку, кижуча, мойву, сардины, меч-рыбу, молодь сельди, сардины, бризлинг, американскую сельдь, рыбу-колотушку, краба, угря)...». Вслед за этим следует не менее длительное перечисление различных видов растительных масел: льняное, рапсовое, горчичное и т.п. – практически весь ассортимент современного гипермаркета. Что особенно интересно, в конце всех этих перечислений из средневековья авторы текста [15], как будто с неким оттенком снисходительности, добавляют, что, мол, стандартизированные формы ω -3 ПНЖК также могут быть приемлемы. Эта ошибка авторов текста [15], заключающаяся в очевидной путанице между фармацевтически стандартизированными и нестандартизированными формами ω -3 ПНЖК (оставляя в стороне путаницу между приемом пищи, приемом капсул и т.п.), выглядит особенно нелепо при сопоставлении с результатами биохимических анализов жирнокислотного состава экстрактов ω -3 ПНЖК из различных природных источников ([54, 55] и др.).

В частности, в нашей недавней работе было показано, что, по данным хроматографии, содержимое образцов содержимого капсул т.н. «рыбьего жира» включает несколько десятков различных веществ, причем содержание каждого, в среднем, составляет всего 4% и не превышает 15% (рис. 1). В случае фармацевтически стандартизированных субстанций ω -3 ПНЖК последние содержат всего 3-4 вещества (как правило, производные ЭПК/ДГК), которые составляют 90% и более от массового содержания ω -3 ПНЖК (рис. 2).

Пример III. О полном игнорировании взаимосвязей между клинической фармакологией и биомедициной авторами текста [15] свидетельствует тот факт, что авторы полностью пренебрегли необходимостью оценки биотрансформаций ω -3 ПНЖК. ЭПК и ДГК, равно как и любые другие вещества, поступающие в организм, претерпевают комплекс биотрансформаций, продукты которых затем поступают в кровь. Следовательно, определение концентраций разнообразных ω -3 ПНЖК в крови (например, в форме теста на «омега-индекс») принципиально необходимо и для установления комплаентности участников, и для оценки эффективности терапии (подобным образом, например, измеряются концентрации 25-дигидроксивитамина D3 при приеме препаратов холекальциферола). Невзирая на то, что концентрации ω -3 ПНЖК оцениваются при проведении рандомизированных исследований, авторы текста [15] полностью проигнорировали этот важнейший момент. Нельзя не подчеркнуть, что подобного рода «подход» к оценке «доказательности» эффектов ω -3 ПНЖК носит отчетливые следы идеологии магизма. В самом деле, авторы [15], пренебрегая и фармакодинамикой, и фармакокинетикой ω -3 ПНЖК, тем самым неявно постулируют, что доказательность того или иного лекарства никак не зависит от соответствующих биотрансформаций и от таргетных белков, а «осуществляется» исключительно

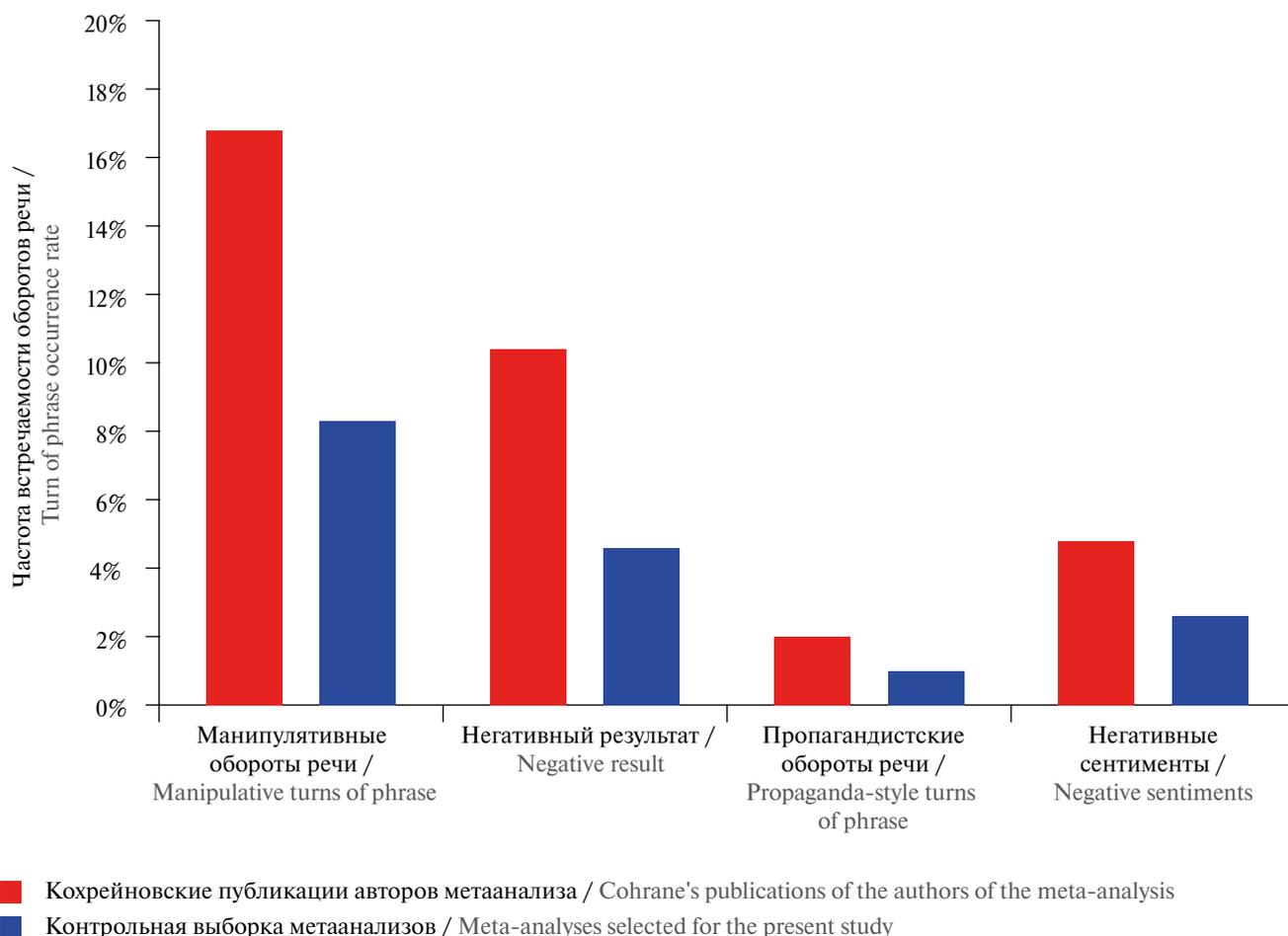


Рисунок 1. Статистические достоверные результаты вычислительного сентимент-анализа 297 кохрейновских публикаций авторов метаанализа [15]. Достоверность оценивалась по тесту Колмогорова-Смирнова ($P < 104$).

Figure 1. Sentiment analysis of 297 Cochrane's publications of the authors in question [15]; Significance was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test ($P < 104$).

через волю «мага», то есть адепта доказательности, проводящего такое «доказательное» исследование.

Пример IV. О том, что авторы текста [15] систематически стараются прикрыть отсутствие элементарных знаний и навыков научного анализа литературы посредством применения языковых конструкций манипулятивного характера, говорят и приводимые выше результаты сентимент-анализа, и отдельные «яркие» примеры из текста [15]. Например, авторы [15] формулируют весьма правильную идею о том, что экстракты жира рыб, живущих в естественных условиях, могут содержать повышенные количества диоксинов и ртути (в форме метилртути), что, естественно, может влиять на состояние участников, принимающих такие нестандартизированные экстракты. Несмотря на формулировку этой верной мысли, она лишь служит трамплином для демагогического переключения внимания читателя от реально важного вопроса (то есть количественной оценки содержания диоксинов, ртути и других тяжелых металлов в экстрактах «рыбьего жира») на... архиважность изучения безопасности ω -3 ПНЖК [15]. Таким образом, внимательный читатель текста [15] понимает, что главная мотивация данного текста [15] отнюдь не сбалансированное рассмотрение вопроса о сердечно-сосудистой эффективности ω -3 ПНЖК, а на самом деле рассмотрение того, не наносят ли ω -3 ПНЖК какого-либо вреда. Очень странная, на наш взгляд, мотивация для метаанализа эффективности чего бы то ни было.

Более того, заявляя столь неадекватную цель метаанализа, авторы либо по-прежнему проявляют полное непонимание фармакологии и биохимии, либо просто еще раз наглядно демонстрируют стойкость и живучесть двойных стандартов. В са-

мом деле, если авторы столь обеспокоены повышенным содержанием токсических веществ в тех или иных конкретных препаратах ω -3 ПНЖК, то для изучения этого действительно важного вопроса необходимо проведение не метаанализа, а биохимического и элементного анализа различных образцов ω -3 ПНЖК, которые используются в клинической практике. Если же в препаратах ω -3 ПНЖК такие примеси отсутствуют или содержатся в пренебрежительно малых количествах, то каким же образом отсутствующие примеси могут вообще оказывать какое-либо влияние, в т.ч. заявляемое авторами текста [15] отрицательное воздействие? Вместо этого авторы выбрали весьма странный и неэффективный путь оценки химического состава препаратов ω -3 ПНЖК – путем выполнения метаанализа на крайне низком научном уровне...

Адекватные оценки клинически значимых показателей гетерогенности когорт исследований, включаемых в метаанализ – важнейшее условие адекватного проведения метаанализа

До настоящего момента мы выявили и описали значительное число ошибок, которые были допущены при попытке проведения кохрейновского метаанализа [15] вследствие пренебрежения основополагающими принципами фармакологии и клинической медицины. Следующая фундаментальная ошибка данного «метаанализа» заключается в отсутствии в тексте [15] результатов адекватного анализа клинической гетерогенности исследуемых когорт пациентов. Последовательно применив комплекс методов интеллектуального анализа текстов, мы извлекли из текста [15] информацию, имеющую отношение к клиническим описаниям ко-

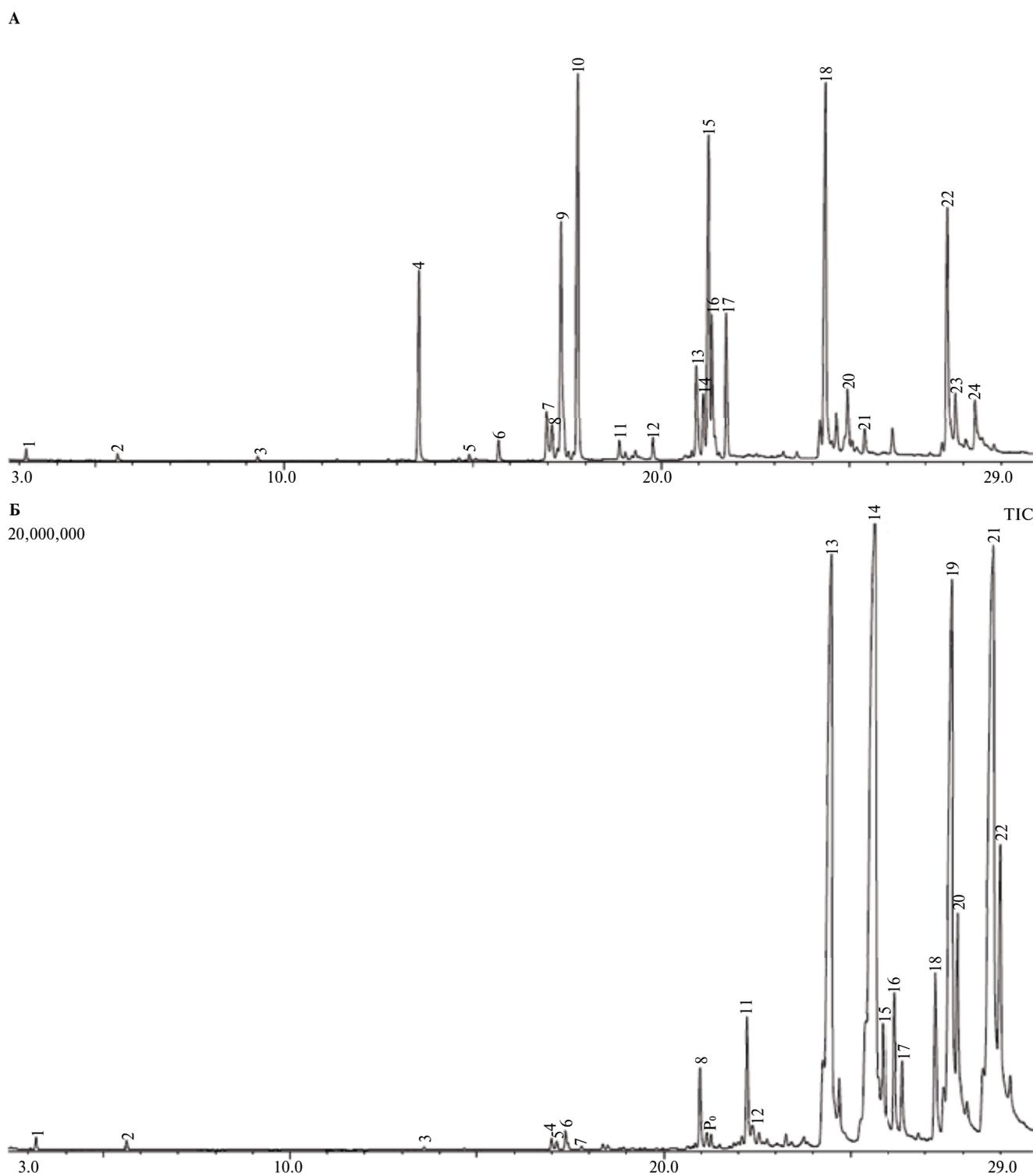


Рисунок 2. Примеры хроматограмм (А) «рыбьего жира» и (Б) фармацевтически стандартизированных субстанций ω -3 ПНЖК.

Figure 2. Chromatograms of "fish oil" (A) and of pharmaceutically standardized preparations of ω -3 PUFA (Б).

горт, провели анализ клинической гетерогенности (неоднородности) этих когорт и затем заново выполнили метаанализ смертности от всех причин.

Применение комплекса алгоритмов для анализа текстов [27,56-61] позволило экстрагировать из текста [15] данные по соответствующим клиническим работам [62-97]. В результирующую таблицу включены данные когорт, представленные в 79 публикациях. Описание каждой из когорт пациентов проводилось посредством формирования набора значений 27 показателей (таких, как раз-

мер когорты и подгрупп случай/контроль, сопутствующие кардиоваскулярные и некардиоваскулярные патологии, демографические данные, распространенность курения, данные о приеме других препаратов, режим курсового приема ω -3 ПНЖК, фармацевтическая форма ω -3 ПНЖК и др.). Фрагмент таблицы из 27 параметров представлен в **таблице 2**.

Установление клинически однородной подгруппы исследований было проведено посредством метода метрических карт, который представляет собой один из самых чувствительных

Таблица 2. Описания клинических особенностей когорт пациентов, которые вошли в попытку проведения метаанализа ассоциации между приемом ω -3 ПНЖК и смертностью, предпринятую в работе [15]. Каждой когорте, обозначенной кодом исследования, взятым из текста [15], соответствует от одной до 15 публикаций (см. текст [15]); в списке литературы приведены только некоторые из этих ссылок (как они были приведены в тексте [15]).

Table 2. Clinical characteristics of patients (in cohorts) appeared in the meta-analysis of the association between ω -3 PUFAs consumption and mortality [15]. Each cohort designated by the research code taken from the text [15] appears in 1 to 15 publications (see the text [15]); only few of these publications are cited in the list of references (the way they were cited in the text).

Исследование / Study	N (сл)	Процент мужчин / males, %	Возраст, лет / Age, years	Процент курящих / smokers, %	Процент АГ / HTN, %	ЭПК, г/сут / EPA g/day	ДГК, г/сут / DHA g/day	Длит., мес. / Duration, mo.
ADCS (2010) [62]	238	52,9	76	24,4	0,0	0,00	1,00	18
AFFORD (2013) [63]	165	69,0	60	0,0	45,0	1,60	0,80	11
AlphaOmega – EPA+DHA (2010) [64]	1192	78,1	69,1	16,8	0,0	0,24	0,16	40
AREDS2 (2014) [65]	2147	42,1	74,6	6,3	0,0	0,50	0,50	60
Bates (1989) [66]	155	34,2	34	0,0	0,0	1,70	1,40	24
Berson (2004) [67]	105	48,0	37,8	0,0	0,0	0,00	1,20	48
Brox (2001) [68]	40	50,0	53,2	0,0	0,0	1,10	1,50	14
DART (1989) [69]	1015	100,0	56,7	61,7	22,7	0,50	0,00	24
DART2 (2003) [70]	1571	100,0	61,1	25,0	49,0	0,50	0,00	72
Derosa (2016) [71]	138	50,7	53,4	0,0	0,0	1,20	1,40	18
DIPP (2015) [72]	104	73,1	58,3	65,4	0,0	0,10	0,36	24
DISAF (2003) [73]	201	64,7	67,7	10,9	48,2	0,70	0,70	12
DO IT (2010) [74]	282	100,0	70,4	35,0	29,0	0,84	0,48	36
Doi (2014) [75]	119	77,0	70	28,0	71,0	1,80	0,00	12
EPIC-1 (2008) [76]	188	48,1	40,5	30,6	0,0	2,20	0,80	13,5
EPIC-2 (2008) [77]	189	48,1	38,5	25,1	0,0	2,20	0,80	14,5
FAAT (2005) [78]	200	84,5	65,7	15,0	0,0	1,30	1,30	12
FORWARD (2013) [79]	289	57,8	66,3	9,0	92,2	0,44	0,40	12
FOSTAR (2016) [80]	101	41,0	60,8	0,0	0,0	0,81	0,54	24
GISSI-HF 2008 [81]	3494	77,8	67	14,4	54,0	0,45	0,50	46,8
GISSI-P (1999) [82]	5666	85,7	59,3	42,6	36,2	0,45	0,50	40
HARP (1995) [83]	41	93,5	62	0,0	48,0	2,88	1,92	28
JELIS (2007) [84]	9326	32,0	61	20,0	36,0	1,80	0,00	60
Kumar (2013) [85]	39	46,0	78	0,0	72,0	1,02	0,72	12
MAPT (2017) [86]	840	37,2	75,6	0,0	0,0	0,23	0,80	36
NAT2 (2013) [87]	150	31,3	73,9	6,7	58,0	0,27	0,84	36
Nutristroke (2009) [88]	38	74,0	61,3	0,0	0,0	0,25	0,25	12
OFAMI (2001) [89]	150	77,0	64,4	39,0	29,0	1,70	1,76	24
OMEGA (2009) [90]	1940	75,1	64	35,9	66,9	0,46	0,39	12
OPAL (2010) [91]	434	53,4	74,7	0,0	54,9	0,20	0,50	12
ORIGIN (2012) [92]	6319	65,4	63,5	12,1	78,7	0,47	0,38	74
Raith (2005) [93]	100	86,0	63	0,0	46,0	0,76	0,54	24
Risk & Prevention (2013) [94]	6244	62,3	63,9	22,1	84,6	0,43	0,40	60
SCIMO (1999) [95]	112	82,0	57,8	16,2	53,1	1,00	1,00	24
Shinto (2014) [96]	13	61,0	75,9	0,0	0,0	0,98	0,68	12
SOFA (2006) [97]	273	84,0	60,5	16,0	53,0	0,47	0,38	12

Примечание. N(сл) – число участников в группе «случай»; АГ – артериальная гипертензия. Длит. – длительность приёма ω -3 ПНЖК.

Note. N(case) is the number of participants in the “case” group; HTN – arterial hypertension. EPA – eicosapentaenoic acid; DHA – docosahexaenoic acid. Duration – duration of the ω -3 PUFA intake.

подходов к кластеризации [58] при проведении анализа «сверх-больших данных» [59,60]. Наборы значений 27 показателей, описывающие каждую из 79 когорт, были преобразованы в 27-мерные вектора, расстояния между которыми вычислялись различными способами (метрика Колмогорова-Смирнова, Lp-метрика, инженерная полуметрика [61]) и затем подвергались кластеризации. Вне зависимости от выбора способа расчета этих «расстояний между исследованиями» в результате анализа находился только один кластер клинически однородных когорт (рис. 3).

Применение метода метрических сгущений позволило выделить один кластер клинически близких друг к другу (то есть однородных) когорт (см. рис. 3), включающий данные 19 исследований ω -3 ПНЖК. Сравнение значений 27 показателей между подгруппой «кластерных» исследований и подгруппой «внекластерных» исследований указало на комплекс различий в клинических характеристиках соответствующих когорт (табл. 3).

Исследования в составе единственного кластера клинически гомогенных исследований (n=64771) не отличались от внекластерных исследований (n=22274) по длительности исследования

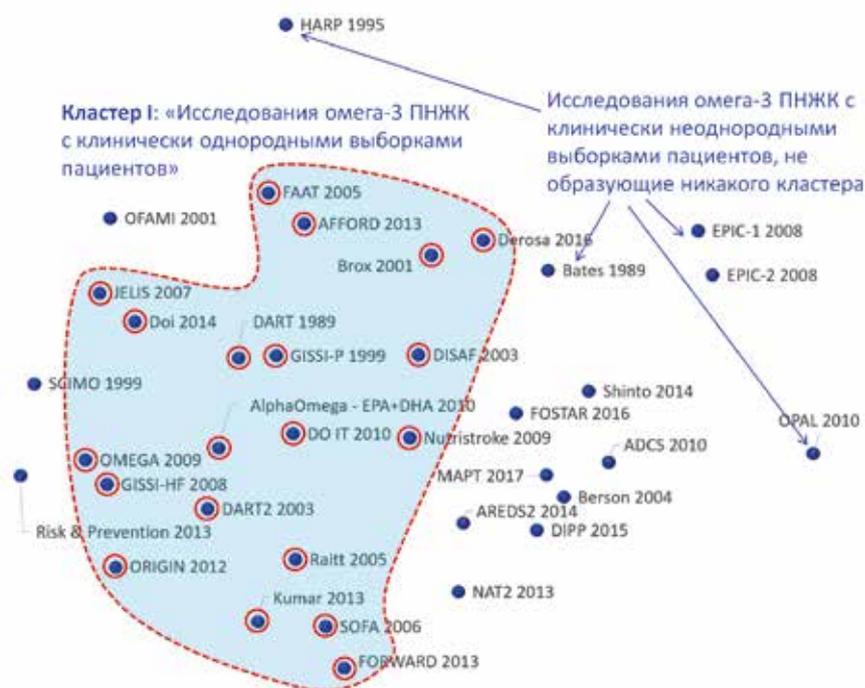


Рисунок 3. Проекция на плоскость матрицы расстояний между когортами, взятыми в метаанализ ассоциации смертности от всех причин и приема ω -3 ПНЖК. Точки, расположенные рядом на данной проекции (метрической карте), соответствуют исследованиям, более близким по клиническим характеристикам вовлеченных когорт. Анализ метрических сгущений [58-60] позволил установить наличие единственного кластера клинически однородных когорт. Расшифровки сокращенных обозначений исследований приведены в списке литературы [62-97], некоторые клинические характеристики соответствующих когорт пациентов – в таблице 2.

Figure 3. The distances between the cohorts (from the meta-analysis of the association between the all-cause mortality and the ω -3 PUFA intake) as projected on a matrix plane. Points located side by side on this plane (metric map) correspond to studies close to each other by clinical characteristics of the cohorts involved. Analysis of metric condensations [58-60] led us to identify a single cluster of clinically homogeneous cohorts. Abbreviations are deciphered in references [62-97], some clinical characteristics of the cohorts are given in Table 2.

(28 ± 22 мес.), возрасту участников ($61,5 \pm 15$ лет), распространенности курения, СД2, АГ и присутствия в описаниях соответствующих когорт информации о приеме диуретиков, анти-аритмиков, статиновых препаратов и антикоагулянтов/антиагрегантов. Одновременно для когорт внутри кластера была характерна более высокая пропорция мужчин в соответствующих когортах ($73\% \pm 19\%$, вне кластера – $55\% \pm 18\%$; $P < 0,004$), более частое наличие в анамнезе ИБС (55% , вне кластера – 25% ; $P = 0,035$) и аритмий (35% , внекластерные – $0,0\%$; $P = 0,0024$) при полном отсутствии когорт участников без сердечно-сосудистой патологии ($0,0\%$, внекластерные – 75% ; $P = 4 \times 10^{-6}$). Кроме того, участники в когортах в составе кластера были более детально охарактеризованы относительно приема ингибиторов АПФ и антирениновых препаратов (60% , внекластерные – 25% ; $P = 0,0171$) и β -блокаторов (55% ; внекластерные – $18,8\%$; $P = 0,0115$), а для внекластерных исследований эти данные, как правило, отсутствовали.

Для участников из когорт в составе кластера было характерно наличие сердечно-сосудистой патологии, поэтому в соответствующих исследованиях пациентам достоверно чаще назначались фармацевтически стандартизованные ω -3 ПНЖК в виде этиловых, бутиловых и других эфиров (35% , вне кластера – $12,5\%$; $P = 0,057$). При этом для «кластерных» когорт установлена более низкая дозировка ДГК, чем для когорт вне кластера ($0,5 \pm 0,4$ г/сут., вне кластера – $0,9 \pm 0,5$ г/сут.; $P < 0,01$). Одновременно для когорт вне кластера были характерны и более высокие значения разброса дозировок ω -3 ПНЖК в виде ДГК/ЭПК: стандартное отклонение дозировок между когортами в кластере составило $0,5$ г/сут., вне кластера – $1,0$ г/сут. ($P < 0,01$).

Представленные выше различия между значениями показателей когорт внутри кластера и вне кластера являются непрямым подтверждением адекватности полученных результатов кластери-

зации, посредством проведения которой удалось выделить подгруппу клинически более близких друг к другу исследований и обоснованно отделить эту подгруппу от клинически более разнородных исследований.

Совмещение результатов кластерного анализа с результатами компьютерного анализа текста [15] показало, какие же характеристики авторы текста [15] дали клинически однородным исследованиям, которые принадлежат полученному кластеру. Сопоставление частот встречаемости различных комбинаций слов показал, что исследования в кластере достоверно чаще описываются с использованием терминов «ИБС», «стратификация», «антикоагулянты», «эфирные ПНЖК» и др. (табл. 4), что подтверждает сказанное выше о более детальной клинической характеристике когорт кластерных исследований. Одновременно в описаниях этих когорт достоверно чаще приводятся термины «оценка исследования» (в 41 раз чаще), «низкое (качество исследования)» (в 6 раз чаще) и т.п. Найденные нами отличия позволяют предположить негативную предвзятость составителей текста [15] по отношению к тем публикациям, в которых была проведена более детальная клиническая характеристика пациентов и когорт. Загадочным для нас образом в приведенных в тексте [15] описаниях «кластерных» когорт/исследований полностью исключены термины «капсулы» и «лекарства» (medications), что, несомненно, является еще одним указанием на негативно-предвзятое отношение составителей текста [15] к клинически грамотным исследованиям. Другими словами, авторы текста [15] систематически помечали публикации, которые содержали клинически грамотные описания когорт, как «исследования низкого качества», а публикации с очевидно более низким уровнем клинической грамотности – как «исследования высокого качества»...

Таблица 3. Оценки статистической достоверности отличий между исследованиями, образующими кластер схожих (однородных) исследований и внекластерными (разнородными) исследованиями.

Table 3. Statistical analysis of differences between the clustered (homogeneous) and non-clustered (heterogeneous) studies.

Показатель / Parameter	Кластерные исследования / Clustered studies	Внекластерные исследования / Non-clustered studies	P
<i>Общая информация об исследованиях / General information</i>			
Длительность исследования, мес. / Study duration, months	27,8±21,1	28,6±15,6	H3
Процент мужчин (омега-3) / males (omega-3), %	72,9±18,7	55,3±18,1	0,0038
Процент мужчин (плацебо) / males (placebo), %	71,5±19,1	54,8±18,6	0,0062
Возраст, лет / Age, years	63,6±6,0	60,5±15,1	H3
Возраст, std.откл., лет / Age, STD, years	8,9±4,1	8,1±3,8	H3
Процент курильщиков / Smokers, %	17,1±16,8	14,7±18,8	H3
<i>Приведена информация о наличии хронических патологий / Chronic co-morbidities specified</i>			
Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease	55,0	25,0	0,0345
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus	10,0	6,3	H3
Аритмия / Arrhythmia	35,0	0,0	0,0024
Не-ССЗ патологии / non-cardiovascular diseases	0,0	75,0	4×10 ⁻⁶
Процент Артериальной гипертензии / Arterial HTN, %	40,0±28,9	20,5±29,1	H3
<i>Приведена информация о приеме следующих групп препаратов / Information about taking the following groups of drugs is given</i>			
иАПФ/анти-рениновые препараты, % / ACE inhibitors & anti-renin drugs, %	60,0	25,0	0,0171
Диуретики, % / Diuretics, %	20,0	12,5	H3
Анти-аритмики, % / Anti-arrhythmics, %	25,0	6,3	H3
Антикоагулянты/антиагреганты, % / Anticoagulants & Antiaggregants, %	45,0	31,3	H3
Блокаторы Са-каналов, % / Ca-channel blockers, %	10,0	18,8	H3
Статины, % / Statins, %	55,0	31,3	H3
Бета-блокаторы, % / Beta-blockers, %	55,0	18,8	0,0115
<i>Дозировка и формы омега-3 ПНЖК / Doses and formulations of omega-3 PUFAs</i>			
Средняя дозировка ЭПК, г/сут. / The average dosage of EPA, g/day	0,81±0,49	0,95±0,91	H3
Средняя дозировка ДГК, г/сут. / The average dosage of DHA, g/day	0,52±0,45	0,90±0,46	0,0085
Стандартизованные формы омега-3 ПНЖК (этиловые эфиры и др.), % / Standardized formulations of omega-3 PUFAs (ethyl esters, etc.), %	35,0	12,5	0,0571

Примечание. H3 – незначимые отличия.

Note. H3 – insignificant differences.

В целом, в результате кластеризации была получена подвыборка, включающая данные по 19 когортам, которые были однородными с клинической точки зрения. Когорты пациентов в данной выборке (1) были более схожи друг с другом, чем все остальные когорты; (2) включали преимущественно пациентов с сердечно-сосудистой патологией; (3) чаще включали пациентов, которым были назначены фармацевтически стандартизированные ω -3 ПНЖК, а не препараты на основе так называемого «рыбьего жира»). Соответственно, именно эти исследования и могут быть включены в метаанализ, так как они удовлетворяют требованию клинической однородности когорт.

Мы провели метаанализ 19 кластерных исследований. Суммарно метаанализ включил 32407 участников, которые принимали ω -3 ПНЖК и 32364 участников, принимавших плацебо или только стандартную терапию. Метаанализ 19 кластерных исследований подтвердил, что прием ω -3 ПНЖК (в виде ЭПК+ДГК) ассоциирован со сниженной смертностью от всех причин: риск смертности снижался на 5,0% на каждые 1 г/сут. (ОР 0,95; 95% ДИ 0,91-1,01; P=0,0542 – **рис. 4**). Очевидными преимуществами нашего метаанализа по сравнению попыткой метаанализа в публикации [15]

являются: (а) уточненная клиническая характеристика когорт, которые берутся в метаанализ; (б) принятие во внимание важнейших особенностей фармакологии и фармацевтики ω -3 ПНЖК; (в) адекватное применение современных методов анализа «больших данных», на основании которого была получена подвыборка клинически сопоставимых исследований, как сгущение точек в определенном метрическом пространстве.

Далее представлены результаты применения еще одной аналитической процедуры (так называемый «делетивный подход» [24]), которые позволяют оценить «устойчивость» полученных результатов метаанализа. На первом шаге анализа устойчивости вычисляется центр кластера, как точка, характеризующаяся минимальным значением суммы расстояний до всех других [59, 60] (такой точкой является когорта/исследование “DO IT 2010”). На втором шаге все остальные точки кластера упорядочиваются по возрастанию расстояния от центра. На третьем шаге проводится серия метаанализов, которые последовательно включают первые два исследования, наиболее близких к центру (в т.ч. само «центральное» исследование), затем первые три, первые четыре исследования и др. Каждый из метаанализов в данной серии характеризу-

Таблица 4. Частотный анализ различий в текстовых описаниях кластерных (клинически однородных) исследований и исследований вне кластера, приведенных в тексте публикации [15]. Все перечисленные различия в частотах встречаемости ключевых слов были статистически достоверны (P<0,05).

Table 4. Frequency analysis of differences in keywords used in the cluster (clinically homogeneous) and non-cluster (heterogenous) studies as given in the original publication [15]. All of the below differences are statistically significant (P<0.05).

Ключевое слово (англ.) / Key word	Перевод / Translation	n1	n2	v1	v2	v1/v2
Assessment	Оценка исследования	11	1	0,00268	0,00006	41,40
CHD	ИБС	3	1	0,00073	0,00006	11,29
Hospital	Многопрофильный стационар	3	1	0,00073	0,00006	11,29
Stratification	Стратификация	3	1	0,00073	0,00006	11,29
Myocardial Infarction	ИМ	2	1	0,00049	0,00006	7,53
Anticoagulant	Антикоагулянты	2	1	0,00049	0,00006	7,53
Low (Quality)	Низкое (качество)	48	30	0,01168	0,00194	6,02
Omacor	Омакор	6	4	0,00146	0,00026	5,65
Statins	Статины	5	4	0,00122	0,00026	4,70
ACE Inhibitors	иАПФ	6	5	0,00146	0,00032	4,52
Esters (Ethyl/Methyl)	Эфиры ПНЖК	7	7	0,00170	0,00045	3,76
Margarine	Маргарин	1	12	0,00024	0,00078	0,31
Hypertension	АГ	1	29	0,00024	0,00188	0,13
Medications	Лекарства	1	87	0,00024	0,00563	0,04

Примечания: CHD – coronary heart disease (коронарная болезнь сердца, устаревшая аббревиатура, используемая авторами публикации [15], сейчас применяется термин «ишемическая болезнь сердца»); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; АГ – артериальная гипертензия.

Note. CHD – coronary heart disease (abbreviation used in the article [15]; also known as ischemic heart disease).

ется при посредстве ряда статистических показателей. Целью такой усложненной методики проведения метаанализов является установление эффектов последовательного учета все менее и менее однородных исследований при включении их в метаанализ (табл. 5, рис. 5).

Проведение описанной выше серии метаанализов указало на приемлемую «стабильность» приведенных ранее результатов метаанализа клинически однородных исследований. Как видно

из данных рисунка 5, постепенное включение когорт/исследований в метаанализ приводит сначала к росту значений ОР, а после учета исследований «DART 1989», «Doi 2014», «GISSI-P», «GISSI-HF» происходит стабилизация значений ОР и 95% ДИ. При включении в серию метаанализов внекластерных (то есть клинически гетерогенных) когорт пациентов отмечается проградное увеличение значений ОР и P, соответствующее потере статистической достоверности.

Исследование	Вес	Омега-3	Плацебо	ОР	ДИ1	ДИ2	Z	P		
AFFORD 2013	0.001	0	153	1	162	0.32	0.02	5.12	-1.00	0.3169
AlphaOmega 2010	0.060	186	2218	184	2249	1.02	0.83	1.27	0.23	0.8195
Brox 2001	0.001	0	80	1	39	0.15	0.01	2.40	-1.66	0.0965
DART 1989	0.034	94	921	131	887	0.69	0.52	0.91	-2.58	0.0098
DART2 2003	0.076	283	1288	242	1301	1.18	0.98	1.43	1.74	0.0827
Derosa 2016	0.000	1	137	2	141	0.51	0.05	5.74	-0.54	0.5893
DISAF 2003	0.002	6	195	8	198	0.76	0.26	2.24	-0.50	0.6200
DO II 2010	0.006	14	268	24	257	0.56	0.28	1.11	-1.67	0.0945
Doi 2014	0.001	2	117	9	110	0.21	0.04	0.99	-1.97	0.0483
FAAT 2005	0.004	13	187	12	190	1.10	0.49	2.47	0.23	0.8164
FORWARD 2013	0.002	4	285	5	292	0.82	0.22	3.08	-0.29	0.7686
GISSI-HF 2008	0.246	955	2539	1014	2467	0.92	0.82	1.02	-1.67	0.0955
GISSI-P 1999	0.160	472	5194	545	5113	0.85	0.75	0.97	-2.42	0.0155
JELIS 2007	0.093	286	9040	265	9054	1.08	0.91	1.28	0.90	0.3687
Kumar 2013	0.000	1	38	1	38	1.00	0.06	16.58	0.00	1.0000
Nutristroke 2009	0.001	0	38	4	30	0.06	0.01	0.56	-3.62	0.0003
OMEGA 2009	0.026	88	1831	70	1815	1.25	0.90	1.72	1.35	0.1784
ORIGIN 2012	0.282	951	5330	964	5261	0.97	0.88	1.07	-0.54	0.5921
Raitt 2005	0.002	4	96	10	90	0.38	0.11	1.24	-1.61	0.1076
SOFA 2006	0.003	8	265	14	259	0.56	0.23	1.35	-1.29	0.1972
Мета-анализ	1	3368	30220	3506	29953	0.95	0.91	1.01	-1.93	0.0542

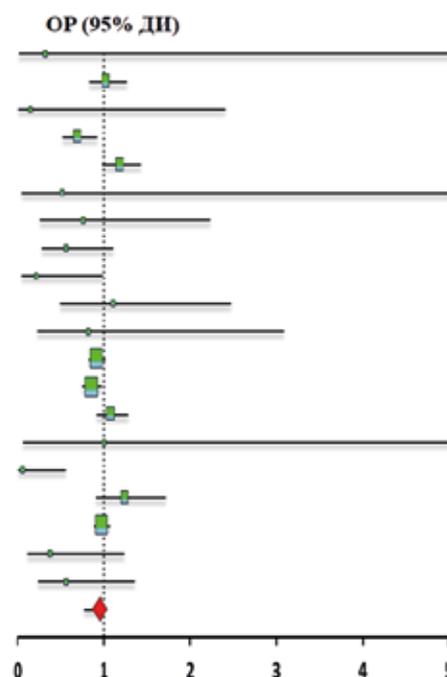


Рисунок 4. Результаты метаанализа ассоциации между приемом ω -3 ПНЖК в виде ЭПК+ДГК (эйкозапентаеновая кислота+докозагексаеновая кислота) и смертностью на основании данных подвыборки из 19 «кластерных» исследований ω -3 ПНЖК (n=64771), отличающихся низкой гетерогенностью с клинической точки зрения. Обозначения исследований использованы те же, что и в тексте [15], в списке литературы приведены соответствующие ссылки [62-97].

Figure 4. Results of the meta-analysis of the association between ω -3 PUFA (EPA+DHA (eicosapentaenoic acid+docosahexaenoic acid)) intake and mortality rate based on the subsample of 19 clustered studies with low clinical heterogeneity. The studies are quoted by the names used in the original text [15]; the respective publications are quoted in the list of references [62-97].

Таблица 5. Результаты серии метаанализов кластерных исследований, проводимых от центра кластера. Обозначения исследований те же, что и в тексте [15]; в списке литературы приведены соответствующие ссылки [62-97].

Table 5. Results of a series of meta-analyses of cluster studies conducted from the center of the cluster. The studies are quoted by the names used in the original text [15]; the respective publications are quoted in the list of references [62-97].

Исследование / Study	D (центр) / D (center)	Z	P	OP / OR	ДИ1 / CI1	ДИ2 / CI2
DO IT (2010) [74]	0,00	-1,67	0,0945	0,55	0,28	1,11
AlphaOmega – EPA+DHA [64]	1,31	-0,30	0,7619	0,98	0,80	1,20
DART2 (2003) [70]	1,64	1,14	0,2523	1,09	0,95	1,25
Nutristroke (2009) [88]	1,87	0,99	0,3229	1,08	0,94	1,24
OMEGA (2009) [90]	1,89	1,38	0,1673	1,11	0,98	1,25
Brox (2001) [68]	2,05	1,24	0,2156	1,10	0,98	1,25
DART (1989) [69]	2,17	0,06	0,9497	1,03	0,92	1,16
DISAF (2003) [73]	2,17	0,02	0,9829	1,03	0,92	1,15
Doi (2014) [75]	2,20	-0,18	0,8594	1,03	0,92	1,15
GISSI-P (1999) [82]	2,34	-1,72	0,0849	0,95	0,87	1,03
GISSI-HF (2008) [81]	2,38	-2,34	0,0193	0,94	0,88	1,00
SOFA (2006) [97]	2,42	-2,43	0,0152	0,93	0,88	1,00
Kumar (2013) [85]	2,46	-2,43	0,0152	0,93	0,88	1,00
JELIS (2007) [84]	2,52	-1,89	0,0587	0,95	0,90	1,01
FORWARD (2013) [79]	2,55	-1,89	0,0587	0,95	0,90	1,01
AFFORD (2013) [63]	2,56	-1,89	0,0587	0,95	0,90	1,01
Raitt (2005) [93]	2,58	-1,98	0,0481	0,95	0,90	1,01
ORIGIN (2012) [92]	2,66	-1,94	0,0524	0,96	0,91	1,01
Derosa (2016) [71]	2,66	-1,94	0,0518	0,96	0,91	1,01
FAAT (2005) [78]	2,92	-1,93	0,0542	0,96	0,91	1,01

Заключение / Conclusion

«Мы должны остановить Лондон, пока он не уничтожил нас».

Худ. фильм «Хроники хищных городов», 2018.

С точки зрения «строгостей» прикладной математики и фундаментальных основ статистического анализа данных, повсеместно используемая процедура медицинских «метаанализов» занимает пограничное место между наукой и квази-наукой. Одно дело, когда для каждого исследования находится таблица с описаниями индивидуальных пациентов и все эти описания объединяются в единую базу данных («individual patient data meta-analysis»). Такая процедура имеет фундаментальное обоснование и в математической статистике, и в интеллектуальном анализе данных. И совсем другое дело, когда из каждой публикации, данные из которой включаются в метаанализ, извлекается лишь самая общая информация (например, средние значения параметров по исследованным подгруппам, размеры подгрупп пациентов и др.) после чего предпринимаются те или иные попытки объединить эти заведомо разнородные и «зашумленные» данные.

Тем не менее эти попытки проведения метаанализов могут все же быть полезными, убедительными и доказательными. Однако это становится возможным только при условии, что мета-анализы выполнены не в соответствии с волюнтаристскими «стандартами доказательности», навязываемыми «пиратами доказательности» [10], а основаны на: (А) четкой клинической логике при построении метаанализа; (Б) тщательном анализе именно клинической неоднородности когорт, включаемых в метаанализ [3]; (В) адекватном применении современных методов анализа данных.

К сожалению, эти три фундаментальных принципа проведения метаанализов полностью игнорируются современными нам адептами доказательности, которые, очевидным образом, «пиратски захватили» (англ. – «hijacked») значительную часть соответствующих публикационных ресурсов в области доказательной медицины [10].

Поэтому вместо трех фундаментальных принципов, описанных выше в пунктах А, Б и В, «пираты доказательности» используют приемы манипуляции вниманием слушателей [98].

Первый прием. Игнорирование основ фармакологии, биохимии и эпидемиологии с одновременным использованием шаблонных моделей мышления. Примеры подобного рода изобилуют в настоящей статье (см., например, приведенные ранее перечисления «вмешательств», характерные для текста публикации [15]).

Второй прием. Игнорирование всех современных методов анализа данных на фоне выбора необоснованных критериев оценки гетерогенности исследований. Эти непроверенные «критерии» потом систематически навязываются как «стандарты» [50]. При этом никакого математического или клинического обоснования этих «критериев» не приводится, а просто используется имеющийся обширный административный и медийный ресурс. При этом игнорирование современных трендов в анализе данных (интеллектуальный анализ данных, англ. – data mining; анализ больших данных, англ. – big data analysis; машинное обучение, англ. – machine learning) носит явный характер фобии: в самом деле, не одна из кохрейновских публикаций их не использует (см. Введение). Можно только предположить, что такого рода «исследователи» от доказательной медицины могут бояться использования современных информационных технологий, которые позволяют мгновенно выявлять аномалии в данных, нарушения процедур анализа данных и возможную подтасовку данных.

Третий прием. Систематическое подавление всякого научного дискурса в области доказательности на фоне абсолютизации необоснованных «критериев качества» клинических исследований. Напомним читателям, что публикация статьи [15] происходила на фоне известных событий вокруг публикационной активности организации Cochrane Collaboration, произошедших 14 сентября 2018 г. После того, как один из редакторов Cochrane Collaboration, P. Gøtzsche, опубликовал весьма взвешенную и рациональную критику всего лишь одной из кохрейновских публикаций, он был исключен из числа редакторов Cochrane Collaboration [99]. Более

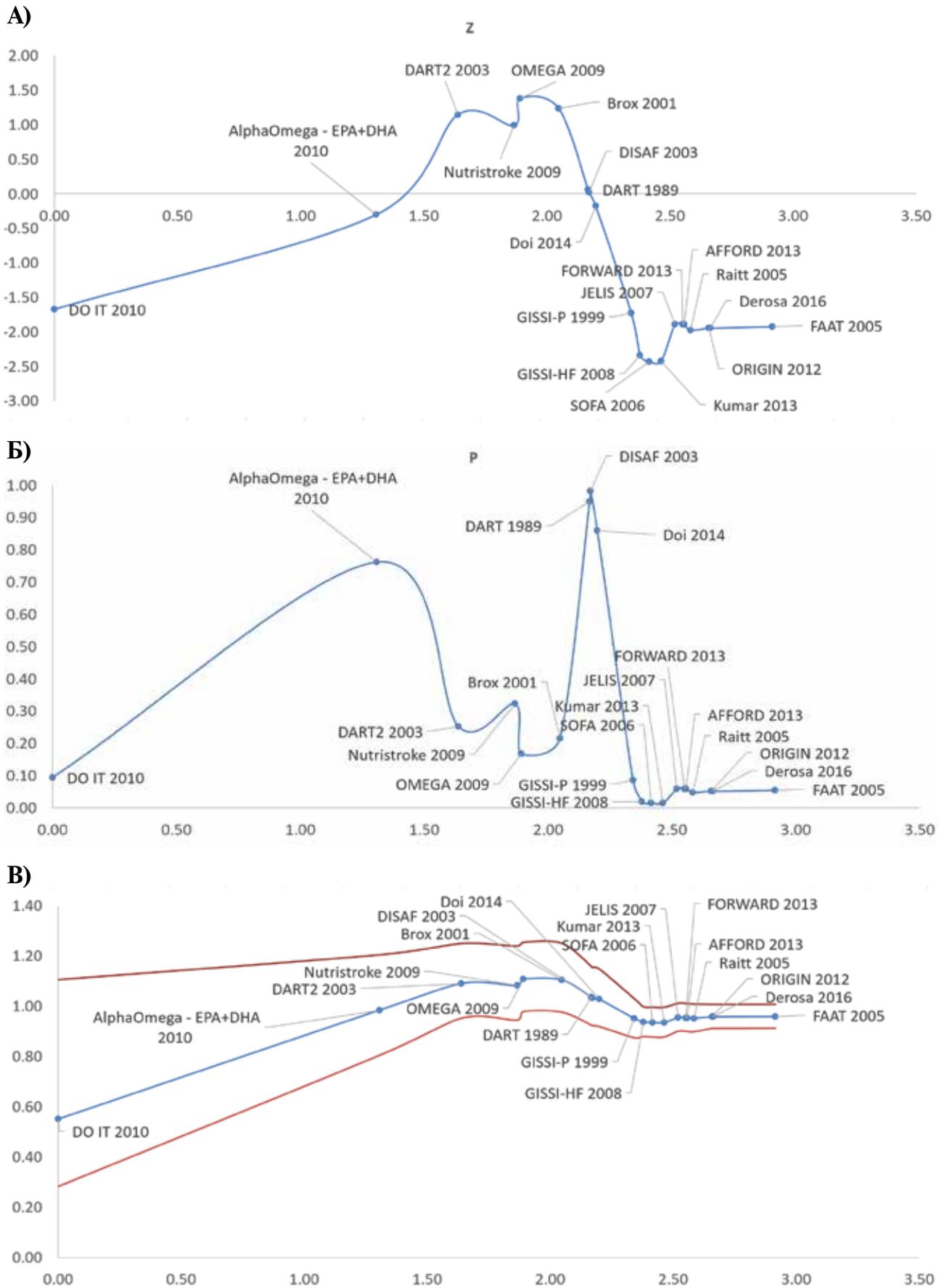


Рисунок 5. Статистические характеристики серии метаанализов, последовательно проводимых, начиная с центра кластера клинически однородных исследований. Обозначения исследований – в списке литературы [62-97]: (А) Стандартизованная переменная Z; (Б) статистическая достоверность P; (В) значения ОР (центральная линия) и 95% ДИ (темно-красные линии).

Figure 5. Statistical characteristics of a series of meta-analyses consistently conducted from the center of the cluster of clinically homogeneous studies. The studies are quoted in the reference list [62-97]: (A) Standardized variable Z; (B) statistical significance P; (B) OR values (center line) and 95% CI (dark red lines).

того, редакторы, поддержавшие его, также были выведены из Cochrane Collaboration, в результате чего число основных редакторов журнала Cochrane Database Syst Rev сократилось с 13 до 6. Заметка [99], опубликованная в журнале «Нэйче», показывает, что такого рода события вскрывают всеохватывающие конфликты интересов в так называемой «доказательной медицине» и существенно роняют престиж данной области. Этому же способствуют и публикации наподобие [15].

Единственно допустимым оправданием публикаций, которые позиционируются и как «доказательные», является ничем не ограниченный доступ независимых исследователей к индивидуаль-

ным данным пациентов (естественно, при условии строжайшего соблюдения требований к деперсонализации данных). Именно наличие такого доступа позволяет адекватно проводить метаанализы. Если же доступ к данным ограничен «особой подпиской» и т.п. и неограниченного доступа к данным нет, то адепты доказательности становятся похожими на приверженцев сект и прочих клановых объединений.

Благодарности / Acknowledgements

Работа выполнена по грантам No 16-29-12936, 18-07-00929 Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ).

Литература:

- Ioannidis J.P.A., Khoury M.J. Evidence-based medicine and big genomic data. *Hum Mol Genet.* 2018 May 1; 27 (R1): R2-R7. DOI: 10.1093/hmg/ddy065.29474574.
- Manrai A.K., Patel C.J., Ioannidis J.P.A. In the Era of Precision Medicine and Big Data, Who Is Normal? *JAMA.* 2018 May 15; 319 (19): 1981-1982. DOI: 10.1001/jama.2018.2009. PMID: 29710130.
- Ioannidis J.P. Meta-analyses Can Be Credible and Useful: A New Standard. *JAMA Psychiatry.* 2017 Apr 1; 74 (4): 311-312. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0035. PMID:28241194.
- Badeau M., Lindsay C., Blais J., Nshimyumukiza L., Takwoingi Y., Langlois S., Légaré F., Giguère Y., Turgeon A.F., Witteman W., Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 10; 11: CD011767. DOI: 10.1002/14651858.CD011767.pub2. PMID: 29125628.
- Møller M.H., Ioannidis J.P.A., Darmon M. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure. *Intensive Care Med.* 2018 Apr; 44 (4): 518-520. DOI: 10.1007/s00134-017-5039-y. PubMed PMID: 29663048.
- Ioannidis J.P. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA.* 2005 Jul 13; 294 (2): 218-28.
- Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books. NY, USA. 2007; Pp. 1-20.
- Ioannidis J.P. Is there a glass ceiling for highly cited scientists at the top of research universities? *FASEB J.* 2010 Dec; 24 (12): 4635-8.
- Ioannidis J.P. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005; 2 (8): e124.
- Ioannidis J.P.A. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol.* 2017 Apr; 84:11-13. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.001. PMID: 28532611.
- Ioannidis J.P. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol.* 2016 May; 73: 82-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.012. PMID: 26934549.
- Ioannidis J.P.A. Meta-research: Why research on research matters. *PLoS Biol.* 2018 Mar 13; 16 (3): e2005468. DOI: 10.1371/journal.pbio.2005468. eCollection 2018 Mar. PMID: 29534060.
- ESHRE Capri Workshop Group. Protect us from poor-quality medical research. *Hum Reprod.* 2018 May 1; 33 (5): 770-776. DOI: 10.1093/humrep/dey056. PMID: 29617882.
- Fanelli D., Ioannidis J.P.A., Goodman S. Improving the integrity of published science: An expanded taxonomy of retractions and corrections. *Eur J Clin Invest.* 2018 Apr; 48 (4). DOI: 10.1111/eci.12898. PMID: 29369337.
- Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J., Deane K.H., AlAbdulghafoor F.K., Summerbell C.D., Worthington H.V., Song F., Hooper L. Omega-3 fatty[PM1] acids for

- the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 18; 7: CD003177. DOI:10.1002/14651858.CD003177.pub3. Review. PubMed PMID: 30019766.
- Ioannidis J.P. Does evidence-based hearsay determine the use of medical treatments? *Soc Sci Med.* 2017 Mar; 177: 256-258. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.02.004.28190627.
- WADA и Макларен получили уведомления об исках от велосипедистов сборной РФ. [Электронный ресурс] URL: <https://tass.ru/sport/4553614>. Дата обращения: 10.05.2019.
- Shokraneh F., Adams C.E., Clarke M., Amato L., Bastian H., Beller E., Brassey J., Buchbinder R., Davoli M., Del Mar C., Glasziou P., Glud C., Heneghan C., Hoffmann T., Ioannidis J.P., Jayaram M., Kwong J., Moher D., Ota E., Sheriff R.S., Vale L., Goldacre B. Why Cochrane should prioritise sharing data. *BMJ.* 2018 Jul 30; 362: k3229. DOI: 10.1136/bmj.k3229.
- Naudet F., Sakarovich C., Janiaud P., Cristea I., Fanelli D., Moher D., Ioannidis J.P.A. Data sharing and reanalysis of randomized controlled trials in leading biomedical journals with a full data sharing policy: survey of studies published in The BMJ and PLOS Medicine. *BMJ.* 2018 Feb 13; 360: k400. DOI: 10.1136/bmj.k400. Review. PMID: 29440066.
- Abbott A. Image search triggers Italian police probe. Method for checking global literature leads to investigation of cancer researcher. *Nature.* 2013 Dec 5; 504 (7478): 18. DOI: 10.1038/504018a. <http://www.nature.com/news/image-search-triggers-italian-police-probe-1.14295>.
- Fanelli D., Costas R., Ioannidis J.P. Meta-assessment of bias in science. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Apr 4; 114 (14): 3714-3719. DOI: 10.1073/pnas.1618569114. PMID: 28320937.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты. A la guerre comme a la guerre, n' est pas? *Земский врач.* 2011; (7): 28-34.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимировна И.С., Чекмарева М.Н. с соавт. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека.* 2013; 6 (259): 115-129.
- Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In “Bioinformatics in the Post-Genomic Era” series, ISBN 1-60692-217-0.
- Colson N.J., Naug H.L., Nikbakht E., Zhang P., McCormack J. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a

- meta-analysis of folic acid intervention studies. *Eur J Nutr.* 2017 Feb; 56 (1): 247-260. DOI: 10.1007/s00394-015-1076-x. PubMed PMID: 26497154.
26. Громова О.А., Тетрашвили Н.К., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Фундаментальные исследования, доказательная медицина и перспективы использования активных форм фолатов в акушерстве и гинекологии. *Фарматека.* 2013; 3 (256): 14-24.
27. Эксклюзивное интервью Маргариты Симоньян с «подозреваемыми» по делу Скрипалей Петровым и Бошировым. [Электронный ресурс] <https://russian.rt.com/world/video/554018-intervyu-podozrevaemye-skripal>. Дата обращения: 10.05.2019.
28. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017; 27(2): 184-199.
29. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017; 27 (1): 16-28.
30. Watson D. *Watson's Dictionary of Weasel Words, Contemporary Cliches, Cant and Management Jargon.* Knopf, 1st Ed. 2004; ISBN-10: 1740513215, ISBN-13: 978-1740513210, 357 pp.
31. Barber S.E., Jackson C., Hewitt C., Ainsworth H.R., Buckley H., Akhtar S., Bingham D.D., Routen A.C., Summerbell C., Richardson G., Moore H.J., Pickett K.E., O'Malley C., Brierley S., Wright J. Assessing the feasibility of evaluating and delivering a physical activity intervention for pre-school children: a pilot randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2016 Feb 18; 2: 12. DOI: 10.1186/s40814-016-0052-4. eCollection 2016. PubMed PMID: 27965832; PubMed Central PMCID: PMC5154100.
32. Hooper L., Abdelhamid A., Moore H.J., Douthwaite W., Skeaff C.M., Summerbell C.D. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ.* 2012 Dec 6; 345: e7666. DOI: 10.1136/bmj.e7666. Review. PubMed PMID: 23220130; PubMed Central PMCID: PMC3516671.
33. Moore H., Summerbell C., Hooper L., Cruickshank K., Vyas A., Johnstone P., Ashton V., Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2): CD004097. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD004097. PubMed PMID: 15106237.
34. Glenny A.M., Hooper L., Shaw W.C., Reilly S., Kasem S., Reid J. Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD003315. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (2): CD003315. PubMed PMID: 15266479.
35. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens.* 2011 Aug; 24 (8): 843-53. DOI: 10.1038/ajh.2011.115. Epub 2011 Jul 6. Review. PubMed PMID: 21731062.
36. Patterson E., Wall R., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab.* 2012; 2012: 539426. DOI: 10.1155/2012/539426. Epub 2012 Apr 5. PubMed PMID: 22570770.
37. Hooper L., Al-Khudairy L., Abdelhamid A.S., Rees K., Brainard J.S., Brown T.J., Ajabnoor S.M., O'Brien A.T., Winstanley L.E., Donaldson D.H., Song F., Deane K.H. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 18; 7: CD011094. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub3. Review. PubMed PMID: 30019765.
38. Esposito M., Grusovin M.G., Chew Y.S., Coulthard P., Worthington H.V. Withdrawn: Interventions for replacing missing teeth: 1-versus 2-stage implant placement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 23; 5: CD006698. DOI: 10.1002/14651858.CD006698.pub3. Review. PubMed PMID: 29791009.
39. Miyashita H., Worthington H.V., Qualtrough A., Plasschaert A. Withdrawn: Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 28; 11: CD004484. Review. PubMed PMID: 27892627.
40. Coulthard P., Esposito M., Worthington H.V., Jokstad A. Withdrawn: Interventions for replacing missing teeth: preprosthetic surgery versus dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 7; (12): CD003604. DOI: 10.1002/14651858.CD003604.pub2. Review. PubMed PMID: 26641205.
41. Coulthard P., Yong S.L., Adamson L., Warburton A., Worthington H.V., Esposito M., Sharif MO. Withdrawn: Domestic violence screening and intervention programmes for adults with dental or facial injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 27; (10): CD004486. DOI: 10.1002/14651858.CD004486.pub4. Review. PubMed PMID: 26506212.
42. Coulthard P., Esposito M., Jokstad A., Worthington H.V. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: surgical techniques for placing dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16; (3): CD003606. DOI: 10.1002/14651858.CD003606.pub2. Review. PubMed PMID: 18646091.
43. Nield L., Summerbell C.D., Hooper L., Whittaker V., Moore H.J. WITHDRAWN: Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 20; (1): CD005102. DOI: 10.1002/14651858.CD005102.pub3. Review. PubMed PMID: 26790033.
44. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. WITHDRAWN: Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 12; (9): CD009217. DOI: 10.1002/14651858.CD009217.pub2. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12): CD009217. PubMed PMID: 24026890.
45. Mulrow C.D., Chiquette E., Angel L., Grimm R., Cornell J., Summerbell C.D., Anagnostelis B.B., Brand M. WITHDRAWN: Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8; (4): CD000484. DOI: 10.1002/14651858.CD000484.pub2. Review. PubMed PMID: 18843609.
46. Summerbell C.D., Cameron C., Glasziou P.P. WITHDRAWN: Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16; (3): CD003640. DOI: 10.1002/14651858.CD003640.pub2. Review. PubMed PMID: 18646093.
47. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Ness A.R., Moore H.J., Worthington H.V., Durrington P.N., Higgins J.P., Capps N.E., Riemersma R.A., Ebrahim S.B., Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ.* 2006 Apr 1; 332 (7544): 752-60. Epub 2006 Mar 24. Review. PubMed PMID: 16565093; PubMed Central PMCID: PMC1420708.
48. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Moore H., Worthington H.V., Durrington P.N., Ness A.R., Capps N.E., Davey Smith G., Riemersma R.A., Ebrahim S.B. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18; (4): CD003177. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 18; 7: CD003177. PubMed PMID: 15495044; PubMed Central PMCID: PMC4170890.
49. Kent D.M., Rothwell P.M., Ioannidis J.P., Altman D.G., Hayward R.A. Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal. *Trials.* 2010 Aug 12; 11: 85. DOI: 10.1186/1745-6215-11-85. 20704705.
50. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 Jun 15; 21 (11): 1539-58.

51. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6; 327 (7414): 557-60. Review. PubMed PMID: 12958120.
52. Serhan C.N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J*. 2017 Apr; 31 (4): 1273-1288. DOI: 10.1096/fj.201601222R. Epub 2017 Jan 13. Review. PMID: 28087575.
53. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S., Harris W.S., Blackburn E.H., Whooley M.A. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2010; Jan 20; 303 (3): 250-7. DOI: 10.1001/jama.2009.2008. PubMed PMID: 20085953.
54. Mason R.P., Sherratt S.C.R. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 29; 483 (1): 425-429. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.127. Epub 2016. Dec 21.
55. Kutzner L., Ostermann A.I., Konrad T., Riegel D., Hellhake S., Schuchardt J.P., Schebb N.H. Lipid Class Specific Quantitative Analysis of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Food Supplements. *J Agric Food Chem*. 2017 Jan 11; 65 (1): 139-147. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03745.
56. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Грустливая У.Е., Керимкулова Н.В., Гришина Т.Р., Гусев Е.И. Перспективы использования стандартизированных форм ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (1). С. 101-105.
57. Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А., Калачева А.Г., Рудаков К.В. Мировой опыт изучения эффектов ω -3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (11): 79-86.
58. Torshin I.Y., Rudakov K.V. ON Metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 1.
59. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 26 (3): 483-496.
60. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015; 25 (4): 577-587.
61. Деза Е.И., Деза М.М. Энциклопедический словарь расстояний. М. 2008; 444 с.
62. Quinn J.F., Raman R., Thomas R.G., Yurko-Mauro K., Nelson E.B., Van Dyck C. et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304 (17): 1903-11.
63. Nigam A., Talajic M., Roy D., Nattel S., Lambert J., Nozza A. et al. Fish oil for the reduction of atrial fibrillation recurrence, inflammation, and oxidative stress. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64 (14): 1441-8.
64. Eussen S.R., Geleijnse J.M., Giltay E.J., Rompelberg C.J., Klungel O.H., Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012; 33 (13): 1582-8.
65. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309 (19): 2005-15.
66. Bates D., Cartlidge N.E., French J.M., Jackson M.J., Nightingale S., Shaw D.A., et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1989; 52 (1): 18-22.
67. Berson E.L., Rosner B., Sandberg M.A., Weigel-DiFranco C., Moser A, Brockhurst R.J, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Archives of Ophthalmology*. 2004; 122 (9): 1297-305.
68. Brox J., Olaussen K., Osterud B., Elvevoll E.O., Bjornstad E., Brattebog G., et al. A long-term seal- and cod-liver-oil supplementation in hypercholesterolemic subjects. *Lipids*. 2001; 36 (1): 7-13.
69. Ness A.R., Whitley E., Burr M.L., Elwood P.C., Smith G.D., Ebrahim S. The long-term effect of advice to eat more fish on blood pressure in men with coronary disease: results from the diet and reinfarction trial. *Journal of Human Hypertension* 1999; 13 (11): 729-33.
70. Burr M.L. Secondary prevention of CHD in UK men: the diet and reinfarction trial and its sequel. *Proceedings of the Nutrition Society* 2007; 66 (1): 9-15.
71. Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A., Borghi C., Maffioli P. Effects of n-3 PUFAs on fasting plasma glucose and insulin resistance in patients with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. *BioFactors (Oxford, England)*. 2016; 42 (3): 316-22.
72. Tokudome S., Kuriki K., Yokoyama Y., Sasaki M., Joh T., Kamiya T., et al. Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: a randomized controlled trial in polypectomized participants. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2015; 94: 1-11.
73. Harrison R.A., Purnell P., Elton P.J. Using community-based dietary assistants to increase the intake of oil-rich fish among older people. *European Journal of Public Health*. 2003; 13 (1): 105.
74. Berstad P., Seljeflot I., Veierod M.B., Hjerkin E.M., Arnesen H., Pedersen J.I. Supplementation with fish oil affects the association between very long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in serum non-esterified fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1. *Clinical Science*. 2003; 105 (1): 13-20.
75. Doi M., Nosaka K., Miyoshi T., Iwamoto M., Kajiya M., Okawa K., et al. Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled study. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176 (3): 577-82.
76. Feagan B.G., Sandborn W.J., Mittmann U., Bar-Meir S., D'Haens G., Bradette M., et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008; 299 (14): 1690-7.
77. Feagan B.G., Sandborn W.J., Mittmann U., Bar-Meir S., D'Haens G., Bradette M., et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008; 229 (14): 1690-7.
78. Leaf A., Albert C.M., Josephson M., Steinhaus D., Kluger J., Kang J.X., et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005; 112 (18): 2762-8.
79. Macchia A., Grancelli H., Varini S., Nul D., Laffaye N., Mariani J., et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (randomized trial to assess efficacy of PUFA for the maintenance of sinus rhythm in persistent atrial fibrillation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61 (4): 463-8.
80. Chen J.S., Hill C.L., Lester S., Ruediger C.D., Battersby R., Jones G., et al. Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in adults with knee osteoarthritis: a 2-year randomized controlled trial. *Osteoporosis International*. 2016; 27 (5): 1897-905.
81. Aleksova A., Masson S., Maggioni A.P., Lucci D., Fabbri G., Beretta L., et al. N-3 polyunsaturated fatty acids and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: the GISSIHf trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013; 15 (11): 1289-95.
82. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999; 354: 447-55.

83. Sacks F.M., Stone P.H., Gibson C.M., Silverman D.I., Rosner B., Pasternak R.C. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 25 (7): 1492-8.
84. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369 (9567): 1090-8.
85. Kumar S., Sutherland F., Stevenson I., Lee J.M., Garg M.L., Sparks P.B. Effects of long-term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on paroxysmal atrial tachyarrhythmia burden in patients with implanted pacemakers: results from a prospective randomised study. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (4): 3812-7.
86. Andrieu S., Guyonnet S., Coley N., Cantet C., Bonnefoy M., Bordes S., et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebocontrolled trial. *Lancet Neurology*. 2017; 16: 377-89.
87. Souied E.H., Delcourt C., Querques G., Bassols A., Merle B., Zourani A., et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the nutritional AMD treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013; 120 (8): 1619-31.
88. Garbagnati F., Cairella G., De Martino A., Multari M., Scognamiglio U., Venturiero V., et al. Is antioxidant and n-3 supplementation able to improve functional status in post-stroke patients? Results from the Nutristroke Trial. *Cerebrovascular Diseases*. 2009; 27 (4): 375-83.
89. Nilsen D.W., Albrektsen G., Landmark K., Moen S., Aarsland T., Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74 (1): 50-6.
90. Rauch B., Schiele R., Schneider S., Gohlke H., Diller F., Gottwik M., et al. Highly purified omega-3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction—aims and methods of the OMEGAstudy. *Cardiovascular Drugs Therapy*. 2006; 20 (5): 365-75.
91. Dangour A.D., Allen E., Elbourne D., Fasey N., Fletcher A.E., Hardy P., et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 91 (6): 1725-32.
92. Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., Diaz R., Dyal L., et al Origin Trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *New England Journal of Medicine* 2012; 367 (4): 309-18.
93. Raitt M.H., Connor W.E., Morris C., Kron J., Halperin B., Chugh S.S., et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293 (23): 2884-91.
94. Roncaglioni M.C., Tombesi M., Avanzini F., Barlera S., Caimi V., et al. Risk and Prevention Study Collaborative Group. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (19): 1800-8.
95. Von Schacky C., Angerer P., Kothny W., Theisen K., Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 130 (7): 554-62.
96. Shinto L., Quinn J., Montine T., Dodge H.H., Woodward W., Baldauf-Wagner S. et al. A randomized placebocontrolled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2014; 38 (1): 111-20.
97. Brouwer I.A., Zock P.L., Camm A.J., Bocker D., Hauer R.N., Wever E.F., et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the study on omega-3 fatty acids and ventricular arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*. 2006; 295 (22): 2613-9.
98. Shah I. *The Natives are Restless*. Octagon Press, 1987.
99. Vesper I. Mass resignation guts board of prestigious Cochrane Collaboration. *Nature*. 2018; DOI: 10.1038/d41586-018-06727-0.

References:

- Ioannidis J.P.A., Khoury M.J. Evidence-based medicine and big genomic data. *Hum Mol Genet*. 2018 May 1; 27 (R1): R2-R7. DOI: 10.1093/hmg/ddy065.29474574.
- Manrai A.K., Patel C.J., Ioannidis J.P.A. In the Era of Precision Medicine and Big Data, Who Is Normal? *JAMA*. 2018 May 15; 319 (19): 1981-1982. DOI: 10.1001/jama.2018.2009. PMID: 29710130.
- Ioannidis J.P. Meta-analyses Can Be Credible and Useful: A New Standard. *JAMA Psychiatry*. 2017 Apr 1; 74 (4): 311-312. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0035. PMID:28241194.
- Badeau M., Lindsay C., Blais J., Nshimyumukiza L., Takwoingi Y., Langlois S., Légaré F., Giguère Y., Turgeon A.F., Wittman W., Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 10; 11: CD011767. DOI: 10.1002/14651858.CD011767.pub2. PMID: 29125628.
- Møller M.H., Ioannidis J.P.A., Darmon M. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure. *Intensive Care Med*. 2018 Apr; 44 (4): 518-520. DOI: 10.1007/s00134-017-5039-y. PubMed PMID: 29663048.
- Ioannidis J.P. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*. 2005 Jul 13; 294 (2): 218-28.
- Torshin I.Yu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. Nova Biomedical Books. NY, USA. 2007; Pp. 1-20.
- Ioannidis J.P. Is there a glass ceiling for highly cited scientists at the top of research universities? *FASEB J*. 2010 Dec; 24 (12): 4635-8.
- Ioannidis J.P. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005; 2 (8): e124.
- Ioannidis J.P.A. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol*. 2017 Apr; 84:11-13. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.001. PMID: 28532611.
- Ioannidis J.P. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol*. 2016 May; 73: 82-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.012. PMID: 26934549.
- Ioannidis J.P.A. Meta-research: Why research on research matters. *PLoS Biol*. 2018 Mar 13; 16 (3): e2005468. DOI: 10.1371/journal.pbio.2005468. eCollection 2018 Mar. PMID: 29534060.
- ESHRE Capri Workshop Group. Protect us from poor-quality medical research. *Hum Reprod*. 2018 May 1; 33 (5): 770-776. DOI: 10.1093/humrep/dey056. PMID: 29617882.
- Fanelli D., Ioannidis J.P.A., Goodman S. Improving the integrity of published science: An expanded taxonomy of retractions and cor-

- rections. *Eur J Clin Invest*. 2018 Apr; 48 (4). DOI: 10.1111/eci.12898. PMID: 29369337.
15. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J., Deane K.H., AlAbdulghafoor F.K., Summerbell C.D., Worthington H.V., Song F., Hooper L. Omega-3 fatty[PM1] acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 18; 7: CD003177. DOI:10.1002/14651858.CD003177.pub3. Review. PubMed PMID: 30019766.
16. Ioannidis J.P. Does evidence-based hearsay determine the use of medical treatments? *Soc Sci Med*. 2017 Mar; 177: 256-258. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.02.004.28190627.
17. WADA i Maklaren poluchili uvedomleniya ob iskhakh ot velogon-shchikov sbornoj RF. [Electronic resource] URL: <https://tass.ru/sport/4553614>. Accessed: 10.05.2019.
18. Shokraneh F., Adams C.E., Clarke M., Amato L., Bastian H., Beller E., Brassey J., Buchbinder R., Davoli M., Del Mar C., Glasziou P., Gluud C., Heneghan C., Hoffmann T., Ioannidis J.P., Jayaram M., Kwong J., Moher D., Ota E., Sheriff R.S., Vale L., Goldacre B. Why Cochrane should prioritise sharing data. *BMJ*. 2018 Jul 30; 362: k3229. DOI: 10.1136/bmj.k3229.
19. Naudet F., Sakarovitch C., Janiaud P., Cristea I., Fanelli D., Moher D., Ioannidis J.P.A. Data sharing and reanalysis of randomized controlled trials in leading biomedical journals with a full data sharing policy: survey of studies published in The BMJ and PLOS Medicine. *BMJ*. 2018 Feb 13; 360: k400. DOI: 10.1136/bmj.k400. Review. PMID: 29440066.
20. Abbott A. Image search triggers Italian police probe. Method for checking global literature leads to investigation of cancer researcher. *Nature*. 2013 Dec 5; 504 (7478): 18. DOI: 10.1038/504018a. <http://www.nature.com/news/image-search-triggers-italian-police-probe-1.14295>.
21. Fanelli D., Costas R., Ioannidis J.P. Meta-assessment of bias in science. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Apr 4; 114 (14): 3714-3719. DOI: 10.1073/pnas.1618569114. PMID: 28320937.
22. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Ω -3 polyunsaturated fatty acids. A la guerre comme a la guerre, n' est pas? *Zemskii vrach (in Russ)*. 2011; (7): 28-34.
23. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Yudina N.V., Egorova E.Yu., Limanova O.A., Fedotova L.E., Gracheva O.N., Nikiforova N.V., Satarina T.E., Gogoleva I.V., Grishina T.R., Kuramshina D.B., Novikova L.B., Lisitsyna E.Yu., Kerimkulova N.V., Vladimirova I.S., Chekmareva M.N. et al. Magnesium deficiency is a significant risk factor for comorbid conditions: the results of large-scale screening for magnesium status in Russian regions. *Farmateka (in Russ)*. 2013; 6 (259): 115-129.
24. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series, ISBN 1-60692-217-0.
25. Colson N.J., Naug H.L., Nikbakht E., Zhang P., McCormack J. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies. *Eur J Nutr*. 2017 Feb; 56 (1): 247-260. DOI: 10.1007/s00394-015-1076-x. PubMed PMID: 26497154.
26. Gromova O.A., Tetruashvili N.K., Torshin I.Yu., Limanova O.A. Basic research, evidence-based medicine and the prospects for the use of active forms of folate in obstetrics and gynecology. *Farmateka (in Russ)*. 2013; 3 (256): 14-24.
27. Eksklyuzivnoe interv'yuu Margarity Simon'yan s «podozrevaemy-mi» po delu Skripalei Petrovym i Boshirovym. [Electronic resource] <https://russian.rt.com/world/video/554018-intervyu-podozrevaemye-skripal>. Accessed: 10.05.2019.
28. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (2): 184-199.
29. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (1): 16-28.
30. Watson D. Watson's Dictionary of Weasel Words, Contemporary Cliches, Cant and Management Jargon. Knopf, 1st Ed. 2004; ISBN-10: 1740513215, ISBN-13: 978-1740513210, 357 pp.
31. Barber S.E., Jackson C., Hewitt C., Ainsworth H.R., Buckley H., Akhtar S., Bingham D.D., Routen A.C., Summerbell C., Richardson G., Moore H.J., Pickett K.E., O'Malley C., Brierley S., Wright J. Assessing the feasibility of evaluating and delivering a physical activity intervention for pre-school children: a pilot randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2016 Feb 18; 2: 12. DOI: 10.1186/s40814-016-0052-4. eCollection 2016. PubMed PMID: 27965832; PubMed Central PMCID: PMC5154100.
32. Hooper L., Abdelhamid A., Moore H.J., Douthwaite W., Skeaff C.M., Summerbell C.D. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2012 Dec 6; 345: e7666. DOI: 10.1136/bmj.e7666. Review. PubMed PMID: 23220130; PubMed Central PMCID: PMC3516671.
33. Moore H., Summerbell C., Hooper L., Cruickshank K., Vyas A., Johnstone P., Ashton V., Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2): CD004097. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD004097. PubMed PMID: 15106237.
34. Glenny A.M., Hooper L., Shaw W.C., Reilly S., Kasem S., Reid J. Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD003315. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD003315. PubMed PMID: 15266479.
35. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011 Aug; 24 (8): 843-53. DOI: 10.1038/ajh.2011.115. Epub 2011 Jul 6. Review. PubMed PMID: 21731062.
36. Patterson E., Wall R., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab*. 2012; 2012: 539426. DOI: 10.1155/2012/539426. Epub 2012 Apr 5. PubMed PMID: 22570770.
37. Hooper L., Al-Khudairy L., Abdelhamid A.S., Rees K., Brainard J.S., Brown T.J., Ajabnoor S.M., O'Brien A.T., Winstanley L.E., Donaldson D.H., Song F., Deane K.H. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 18; 7: CD011094. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub3. Review. PubMed PMID: 30019765.
38. Esposito M., Grusovin M.G., Chew Y.S., Coulthard P., Worthington H.V. Withdrawn: Interventions for replacing missing teeth: 1-versus 2-stage implant placement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 23; 5: CD006698. DOI: 10.1002/14651858.CD006698.pub3. Review. PubMed PMID: 29791009.
39. Miyashita H., Worthington H.V., Qualtrough A., Plasschaert A. Withdrawn: Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 28; 11: CD004484. Review. PubMed PMID: 27892627.
40. Coulthard P., Esposito M., Worthington H.V., Jokstad A. Withdrawn: Interventions for replacing missing teeth: preprosthetic surgery versus dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 7; (12): CD003604. DOI: 10.1002/14651858.CD003604.pub2. Review. PubMed PMID: 26641205.
41. Coulthard P., Yong S.L., Adamson L., Warburton A., Worthington H.V., Esposito M., Sharif MO. Withdrawn: Domestic violence screening and intervention programmes for adults with dental or facial injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 27; (10): CD004486.

- DOI: 10.1002/14651858.CD004486.pub4. Review. PubMed PMID: 26506212.
42. Coulthard P., Esposito M., Jokstad A., Worthington HV. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: surgical techniques for placing dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16; (3): CD003606. DOI: 10.1002/14651858.CD003606.pub2. Review. PubMed PMID: 18646091.
43. Nield L., Summerbell C.D., Hooper L., Whittaker V., Moore H.J. WITHDRAWN: Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 20; (1): CD005102. DOI: 10.1002/14651858.CD005102.pub3. Review. PubMed PMID: 26790033.
44. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. WITHDRAWN: Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 12; (9): CD009217. DOI: 10.1002/14651858.CD009217.pub2. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12):CD009217. PubMed PMID: 24026890.
45. Mulrow C.D., Chiquette E., Angel L., Grimm R., Cornell J., Summerbell C.D., Anagnostelis B.B., Brand M. WITHDRAWN: Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8; (4): CD000484. DOI: 10.1002/14651858.CD000484.pub2. Review. PubMed PMID: 18843609.
46. Summerbell C.D., Cameron C., Glasziou P.P. WITHDRAWN: Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16; (3): CD003640. DOI: 10.1002/14651858.CD003640.pub2. Review. PubMed PMID: 18646093.
47. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Ness A.R., Moore H.J., Worthington H.V., Durrington P.N., Higgins J.P., Capps N.E., Riemersma R.A., Ebrahim S.B., Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ.* 2006 Apr 1; 332 (7544): 752-60. Epub 2006 Mar 24. Review. PubMed PMID: 16565093; PubMed Central PMCID: PMC1420708.
48. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Moore H., Worthington H.V., Durrington P.N., Ness A.R., Capps N.E., Davey Smith G., Riemersma R.A., Ebrahim S.B. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18; (4): CD003177. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 18; 7: CD003177. PubMed PMID: 15495044; PubMed Central PMCID: PMC4170890.
49. Kent D.M., Rothwell P.M., Ioannidis J.P., Altman D.G., Hayward R.A. Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal. *Trials.* 2010 Aug 12; 11: 85. DOI: 10.1186/1745-6215-11-85. 20704705.
50. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 Jun 15; 21 (11): 1539-58.
51. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6; 327 (7414): 557-60. Review. PubMed PMID: 12958120.
52. Serhan C.N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J.* 2017 Apr; 31 (4): 1273-1288. DOI: 10.1096/fj.201601222R. Epub 2017 Jan 13. Review. PMID: 28087575.
53. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S., Harris W.S., Blackburn E.H., Whooley M.A. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2010; Jan 20; 303 (3): 250-7. DOI: 10.1001/jama.2009.2008. PubMed PMID: 20085953.
54. Mason R.P., Sherratt S.C.R. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Jan 29; 483 (1): 425-429. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.127. Epub 2016. Dec 21.
55. Kutzner L., Ostermann A.I., Konrad T., Riegel D., Hellhake S., Schuchardt J.P., Schebb N.H. Lipid Class Specific Quantitative Analysis of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Food Supplements. *J Agric Food Chem.* 2017 Jan 11; 65 (1): 139-147. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03745.
56. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Grustlivaya U.E., Kerimkulova N.V., Grishina T.R., Gusev E.I. Perspektivy ispol'zovaniya standartizirovannykh form ω -3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v neurologii. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova (in Russ).* 2012; 112 (1). S. 101-105.
57. Torshin I.Yu., Gusev E.I., Gromova O.A., Kalacheva A.G., Rudakov K.V. Mirovoi opyt izucheniya effektov ω -3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot: vliyanie na kognitivnyi potentsial i nekotorye psikhicheskie rasstroistva. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova (in Russ).* 2011; 111 (11): 79-86.
58. Torshin I.Y., Rudakov K.V. ON Metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016; 1.
59. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016; 26 (3): 483-496.
60. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2015; 25 (4): 577-587.
61. Deza E.I., Deza M.M. Encyclopedic dictionary of distances. Moscow. 2008; 444 s. (in Russ).
62. Quinn J.F., Raman R., Thomas R.G., Yurko-Mauro K., Nelson E.B., Van Dyck C. et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2010; 304 (17): 1903-11.
63. Nigam A., Talajic M., Roy D., Nattel S., Lambert J., Nozza A. et al. Fish oil for the reduction of atrial fibrillation recurrence, inflammation, and oxidative stress. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 64 (14): 1441-8.
64. Eussen S.R., Geleijnse J.M., Giltay E.J., Rompelberg C.J., Klungel O.H., Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2012; 33 (13): 1582-8.
65. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309 (19): 2005-15.
66. Bates D., Cartlidge N.E., French J.M., Jackson M.J., Nightingale S., Shaw D.A., et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1989; 52 (1): 18-22.
67. Berson E.L., Rosner B., Sandberg M.A., Weigel-DiFranco C., Moser A, Brockhurst R.J, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Archives of Ophthalmology.* 2004; 122 (9): 1297-305.
68. Brox J., Olaussen K., Osterud B., Elvevoll E.O., Bjornstad E., Brattebog G., et al. A long-term seal- and cod-liver-oil supplementation in hypercholesterolemic subjects. *Lipids.* 2001; 36 (1): 7-13.
69. Ness A.R., Whitley E., Burr M.L., Elwood P.C., Smith G.D., Ebrahim S. The long-term effect of advice to eat more fish on blood pressure in men with coronary disease: results from the diet and reinfarction trial. *Journal of Human Hypertension.* 1999; 13 (11): 729-33.
70. Burr M.L. Secondary prevention of CHD in UK men: the diet and reinfarction trial and its sequel. Proceedings of the Nutrition Society 2007; 66 (1): 9-15.
71. Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A., Borghi C., Maffioli P. Effects of n-3 PUFAs on fasting plasma glucose and insulin resistance in patients with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. *BioFactors (Oxford, England).* 2016; 42 (3): 316-22.

72. Tokudome S., Kuriki K., Yokoyama Y., Sasaki M., Joh T., Kamiya T., et al. Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: a randomized controlled trial in polypectomized participants. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2015; 94: 1-11.
73. Harrison R.A., Purnell P., Elton P.J. Using community-based dietary assistants to increase the intake of oil-rich fish among older people. *European Journal of Public Health*. 2003; 13 (1): 105.
74. Berstad P., Seljeflot I., Veierod M.B., Hjerkin E.M., Arnesen H., Pedersen J.I. Supplementation with fish oil affects the association between very long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in serum non-esterified fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1. *Clinical Science*. 2003; 105 (1): 13-20.
75. Doi M., Nosaka K., Miyoshi T., Iwamoto M., Kajiya M., Okawa K., et al. Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled study. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176 (3): 577-82.
76. Feagan B.G., Sandborn W.J., Mittmann U., Bar-Meir S., D'Haens G., Bradette M., et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008; 299 (14): 1690-7.
77. Feagan B.G., Sandborn W.J., Mittmann U., Bar-Meir S., D'Haens G., Bradette M., et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008; 229 (14): 1690-7.
78. Leaf A., Albert C.M., Josephson M., Steinhaus D., Kluger J., Kang J.X., et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005; 112 (18): 2762-8.
79. Macchia A., Grancelli H., Varini S., Nul D., Laffaye N., Mariani J., et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (randomized trial to assess efficacy of PUFA for the maintenance of sinus rhythm in persistent atrial fibrillation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61 (4): 463-8.
80. Chen J.S., Hill C.L., Lester S., Ruediger C.D., Battersby R., Jones G., et al. Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in adults with knee osteoarthritis: a 2-year randomized controlled trial. *Osteoporosis International*. 2016; 27 (5): 1897-905.
81. Aleksova A., Masson S., Maggioni A.P., Lucci D., Fabbri G., Berretta L., et al. N-3 polyunsaturated fatty acids and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: the GISSIH trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013; 15 (11): 1289-95.
82. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999; 354: 447-55.
83. Sacks F.M., Stone P.H., Gibson C.M., Silverman D.I., Rosner B., Pasternak R.C. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995; 25 (7): 1492-8.
84. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369 (9567): 1090-8.
85. Kumar S., Sutherland F., Stevenson I., Lee J.M., Garg M.L., Sparks P.B. Effects of long-term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on paroxysmal atrial tachyarrhythmia burden in patients with implanted pacemakers: results from a prospective randomised study. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (4): 3812-7.
86. Andrieu S., Guyonnet S., Coley N., Cantet C., Bonnefoy M., Bordes S., et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebocontrolled trial. *Lancet Neurology*. 2017; 16: 377-89.
87. Souied E.H., Delcourt C., Querques G., Bassols A., Merle B., Zourdani A., et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the nutritional AMD treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013; 120 (8): 1619-31.
88. Garbagnati F., Cairella G., De Martino A., Multari M., Scognamiglio U., Venturiero V., et al. Is antioxidant and n-3 supplementation able to improve functional status in post-stroke patients? Results from the Nutristroke Trial. *Cerebrovascular Diseases*. 2009; 27 (4): 375-83.
89. Nilsen D.W., Albrektsen G., Landmark K., Moen S., Aarland T., Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74 (1): 50-6.
90. Rauch B., Schiele R., Schneider S., Gohlke H., Diller F., Gottwik M., et al. Highly purified omega-3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction—aims and methods of the OMEGAs study. *Cardiovascular Drugs Therapy*. 2006; 20 (5): 365-75.
91. Dangour A.D., Allen E., Elbourne D., Fasey N., Fletcher A.E., Hardy P., et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 91 (6): 1725-32.
92. Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., Diaz R., Dyal L., et al. Origin Trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (4): 309-18.
93. Raitt M.H., Connor W.E., Morris C., Kron J., Halperin B., Chugh S.S., et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293 (23): 2884-91.
94. Roncaglioni M.C., Tombesi M., Avanzini F., Barlera S., Caimi V., et al. Risk and Prevention Study Collaborative Group. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (19): 1800-8.
95. Von Schacky C., Angerer P., Kothny W., Theisen K., Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 130 (7): 554-62.
96. Shinto L., Quinn J., Montine T., Dodge H.H., Woodward W., Baldauf-Wagner S. et al. A randomized placebocontrolled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2014; 38 (1): 111-20.
97. Brouwer I.A., Zock P.L., Camm A.J., Bocker D., Hauer R.N., Wever E.F., et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the study on omega-3 fatty acids and ventricular arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*. 2006; 295 (22): 2613-9.
98. Shah I. *The Natives are Restless*. Octagon Press, 1987.
99. Vesper I. Mass resignation guts board of prestigious Cochrane Collaboration. *Nature*. 2018; DOI: 10.1038/d41586-018-06727-0.

Сведения об авторах:

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с., Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WOS ID C-7683-2018.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН; в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ. РИНЦ SPIN-код: 6317-9833; AuthorID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WOS ID: J-4946-2017. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ ФГАОУ РУДН; заведующая кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР МИ ФГАОУ РУДН, МИ ФГАОУ РУДН.

About the authors:

Ivan Yu. Torshin – PhD, Senior Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Moscow State University-Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WOS ID C-7683-2018.

Olga A. Gromova – MD, PhD, Professor, Senior Researcher, Scientific Director of the Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Center for Big Data Analysis, Moscow State University. RISIN SPIN-code: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WOS ID: J-4946-2017. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Cardiology and Clinical Pharmacology, Peoples’ Friendship University, Moscow.



Динамика цен и потребления противоопухолевых лекарственных препаратов в сегменте государственных закупок после выхода на российский фармацевтический рынок воспроизведенных препаратов и биоаналогов

Горкавенко Ф.В.¹, Никитина А.В.¹, Сайбель Е.С.¹,
Авксентьева М.В.^{1,2,3}, Сура М.В.^{1,4}, Федяев Д.В.^{1,2,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Хохловский пер., вл. 10, стр. 5, Москва 109028, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации» (Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, Москва 127006, Россия)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, д. 82, Москва 119571, Россия)

Для контактов: Горкавенко Филипп Васильевич, e-mail: gorkavenko@rosmedex.ru

Резюме

Понимание тенденций изменения цены и потребления лекарственных препаратов (ЛП) после выхода на рынок воспроизведенных препаратов и биоаналогов позволит прогнозировать экономию или перераспределение финансовых средств на лекарственное обеспечение населения, что особенно важно в отношении противоопухолевых лекарств, многие из которых характеризуются экстремально высокой ценой.

Цель – выявление тенденций в цене и потреблении ЛП, применяющихся для лечения солидных опухолей, после выхода на российский рынок государственных закупок воспроизведенных и биоаналоговых ЛП.

Материалы и методы. Проанализирована динамика цены и потребления восьми международных непатентованных наименований (МНН) противоопухолевых ЛП, чьи воспроизведенные копии, или биоаналоги, вышли на российский фармацевтический рынок в 2010–2018 гг.

Результаты. При общей тенденции к снижению цены с увеличением времени совместного обращения на рынке наблюдаются различия между отдельными ЛП. Разброс темпов прироста/убыли цены референтных ЛП, обращающихся совместно с воспроизведенными ЛП/биоаналогами не менее 4 лет, составил от -50 до +22%, воспроизведенных ЛП/биоаналогов – от -35 до -69%. После появления воспроизведенных ЛП/биоаналогов потребление рассматриваемых МНН возросло, но тоже в разной степени для разных препаратов.

Заключение. При общей тенденции к снижению цены и росту потребления противоопухолевых лекарств после выхода на рынок референтных и воспроизведенных/биоаналоговых ЛП имеются существенные различия в динамике поведения отдельных препаратов. Необходимы дополнительные исследования факторов, влияющих на динамику цены и потребления ЛП после появления их воспроизведенных копий/биоаналогов по мере увеличения числа ЛП, теряющих патентную защиту. Без понимания таких факторов сложно с высокой степенью точности прогнозировать размер экономии финансовых средств и возможность их перераспределения на другие направления расходов.

Ключевые слова

Противоопухолевый лекарственный препарат, референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, биоаналог, динамика цен, динамика потребления, фармацевтический рынок.

Статья поступила: 26.03.2019 г.; в доработанном виде: 05.05.2019 г.; принята к печати: 19.06.2019 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

Горкавенко Ф.В., Никитина А.В., Сайбель Е.С., Авксентьева М.В., Сура М.В., Федяев Д.В. Динамика цен и потребления противоопухолевых лекарственных препаратов в сегменте государственных закупок после выхода на российский фармацевтический рынок воспроизведенных препаратов и биоаналогов. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 115-124. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.115-124.

Dynamics of prices and consumption of anticancer drugs in Russia after their generics and biosimilars became available

Gorkavenko F. V.¹, Nikitina A. V.¹, Saibel' E. S.¹, Avksent'eva M. V.^{1,2,3}, Sura M. V.^{1,4}, Fedyaev D. V.^{1,2,4}

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation (10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia)

² Research Financial Institution of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Federal State Budget Institution (3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia)

³ Sechenov First Moscow State Medical University (8-2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)

⁴ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education (82 Vernadskogo prospect, Moscow 119571, Russia)

Corresponding author: Filipp V. Gorkavenko, e-mail: gorkavenko@rosmedex.ru.

Summary

Since generics and biosimilars have entered the Russian market of medications, there are new trends in the general picture of drug prices and consumption. In the present study, we analyze these trends to enable the prediction of possible savings or redistribution of funds in the area of anticancer drug supply, with a special view on highly expensive medications.

The *aim* of this study is to identify changes in the market prices and consumption of medications for the treatment of solid tumors.

Materials and methods. We analyzed the dynamics of prices and consumption rates of eight international non-proprietary names (INN) of anticancer drugs, whose generics or biosimilars entered the Russian pharmaceutical market in 2010-2018.

Results. With an overall downward trend in prices, differences between individual drugs become apparent with time of joint circulation in the market. The rates of increase/decrease in the prices of the reference drugs that circulate together with generics/biosimilars for at least 4 years, have changed from -50 to +22%; for the respective generics/biosimilars, the figures ranged from -35 to -69%. After generics/biosimilars have entered the market in the Russian Federations, the consumption of the INNs have been increasing, but again with different paces for different drugs.

Conclusion. With a general downward trend in prices and an increase in consumption of anticancer medications, there are significant differences in this dynamics as far as individual INNs are concerned. Additional studies are needed to identify factors having an impact on the prices and drug consumption of INNs after their generics/biosimilars have become available. For example, the number of original drugs with expired patent protection may be important. Without a good understanding of such factors, it is difficult to predict the size of savings and the possibility of their redistribution within the budget framework.

Key words

Anticancer drug, reference drug, generic drug, biosimilar, dynamics of prices, dynamics of consumption, pharmaceutical market.

Received: 26.03.2019; **in the revised form:** 05.05.2019; **accepted:** 19.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Gorkavenko F.V., Nikitina A.V., Saibel E.S., Avksentyeva M.V., Sura M.V., Fedyaev D.V. Dynamics of prices and consumption of anticancer drugs in Russia after their generics and biosimilars became available. *Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya]*. 2019; 12 (2): 115-124 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.115-124.

Введение / Introduction

Применение воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) и биоаналогов – генерическая замена – рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения как один из элементов национальной лекарственной политики, позволяющий увеличить доступность лекарственного лечения за счет снижения цены ЛП [1]. Выход на рынок воспроизведенных ЛП иногда приводит к снижению цены на международное непатентованное наименование (МНН) более чем на 50% [2].

Прогнозирование степени снижения затрат на ЛП после вывода в обращение воспроизведенного препарата/биоаналога может стать полезным инструментом планирования расходов на лекарственное обеспечение. Разница в цене между референтным и воспроизведенным/биоаналоговым ЛП дает возможность освободить финансовые средства и увеличить охват лекарственным лечением в рамках фиксированного бюджета. Такое допущение использовалось, например, авторами отечественных фармакоэкономических исследований для обоснования возможности закупить новые дорогостоящие лекарства без дополнительных расходов благодаря истечению срока патентной защиты на ряд референтных ЛП и ассоциированному с этим снижением цены лекарств [3–5]. По оценке A. W. Mulcahy, биоаналоги могут сэкономить здравоохранению США \$54 млрд за период 2017–2026 гг., или около 3% всех прогнозируемых расходов на биологическую терапию, при том что в США биоаналоги не настолько дешевле референтных ЛП, как в Европе [6,7].

В РФ законодательно введено ограничение, согласно которому цена воспроизведенного ЛП/биоаналога не должна превышать предельную отпускную цену референтного ЛП. Максимальная цена, которую может подать производитель воспроизведенного ЛП/биоаналога, рассчитывается по специальной методике, при этом учитывается, относится ли препарат к биопрепаратам или нет, первый ли это препарат после референтного или нет и в какой ценовой диапазон попадает цена референтного препарата^а. В рамках государственного проекта «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» запланирована поддержка разработки и производства отечественных воспроизведенных и биоаналоговых ЛП^б.

Онкология является одной из наиболее затратных областей для системы здравоохранения. В РФ на 2019, 2020 и 2021 гг. предусмотрено дополнительное финансирование лекарственного лечения злокачественных опухолей в размере 70, 120 и 140 млрд руб. соответственно^с, а снижение смертности от злокачественных новообразований до 185 на 100 тыс. населения до 2024 г. включено в критерии государственной программы «Развитие здравоохранения»^д. Ожидаемый выход воспроизведенных препаратов/биоаналогов позволяет говорить об увеличении доступности современного лекарственного лечения в рамках ограниченного бюджета. Однако систематизированных данных о динамике цен на российском фармацевтическом рынке противоопухолевых лекарств после появления воспроизведенных ЛП/биоаналогов, позволяющих прогнозировать расходы на лекарственное обеспечение, обнаружить не удалось, что послужило обоснованием данного исследования.

^а Постановление Правительства РФ от 29.10.2010 N 865 (ред. от 28.09.2018) «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».

^б Приказ от 23 октября 2009 г. N 965 «Об утверждении стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».

^с Федеральный закон от 29.11.2018 N 459-ФЗ «О федеральном бюджете на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».

^д Постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. N 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

Цель – выявление тенденций в цене и потреблении ЛП, применяющихся для лечения солидных опухолей, после выхода на российский рынок государственных закупок воспроизведенных и биоаналоговых ЛП.

Материалы и методы / Materials and Methods

Для анализа отобраны МНН противоопухолевых ЛП, отвечающие следующим критериям:

- рекомендованы для применения российскими клиническими рекомендациями и входят в схемы лекарственного лечения солидных злокачественных опухолей, оплачиваемых в 2018 г. за счет средств обязательного медицинского страхования по клинико-статистическим группам^е [8];
- имеют воспроизведенные копии или биоаналоги, зарегистрированные в РФ в период с 2010 по 2018 г. (по сведениям Государственного реестра лекарственных средств [9]);
- оригинальные препараты и воспроизведенные ЛП/биоаналоги которых закупались в сегменте государственных закупок (по данным Информационно-аналитической системы (ИАС) «Закупки») в период с 2010 по 2018 гг. [10].

Схема отбора ЛП для анализа приведена на рисунке 1.

Выбор времени анализа – с 2010 по 2018 г. – обусловлен отсутствием полноценной информации о государственных закупках в более ранний и более поздний период (до 2010 г. не функционировала ИАС «Закупки», а за период позже 2018 г. в момент проведения исследования могли отсутствовать данные об исполнении контрактов).

Все показатели динамики цен и потребления рассчитывались по отношению к базовому году, которым являлся год, предшествующий выходу на рынок воспроизведенного ЛП/биоаналога (свой для каждого рассматриваемого ЛП).

Анализировалась динамика средневзвешенных – по количеству закупленных упаковок – цен 1 мг действующего вещества в сегменте государственных закупок. Средняя цена и потребление МНН рассчитывались на 1 мг действующего вещества (все формы выпуска каждого препарата имели одну и ту же лекарственную форму). Из контрактов на закупку отобранных ЛП, найденных в ИАС «Закупки», извлекалось количество закупленных упаковок и цена упаковки каждого из рассматриваемых ЛП за весь период. На основе этих данных рассчитывалась средневзвешенная цена 1 мг референтных и воспроизведенных ЛП/биоаналогов всех форм выпуска по отдельности за год до появления воспроизведенного ЛП/биоаналога и во все последующие годы (как сумма затрат на ЛП, деленная на количество закупленных упаковок по всем контрактам).

Динамика цен и потребления оценивалась по следующим показателям:

- 1) индекс средневзвешенных цен и темп прироста/убыли цены мг действующего вещества для референтных и воспроизведенных ЛП/биоаналогов после выхода последних, в % по отношению к цене мг референтного ЛП в базовом году;
- 2) темп роста/снижения объема потребления МНН после выхода воспроизведенных ЛП/биоаналогов, % к потреблению референтного ЛП в базовом году;
- 3) доля воспроизведенных ЛП/биоаналогов в структуре закупок за каждый год совместного присутствия на рынке с референтным ЛП, в % к общему объему закупок МНН.

Формулы для расчета показателей для каждого препарата приведены в таблице 1. Затем для каждого показателя из таблицы 1 было рассчитано среднее значение по всем препаратам.

Результаты / Results

В период с 2010 по 2018 г. в РФ были зарегистрированы и вышли в обращение воспроизведенные ЛП или биоаналоги восьми

^е Совместное письмо Минздрава России и Федерального фонда от 21.11.2017 № 11-7/10/2-8080/13572/26-2/и. 2017

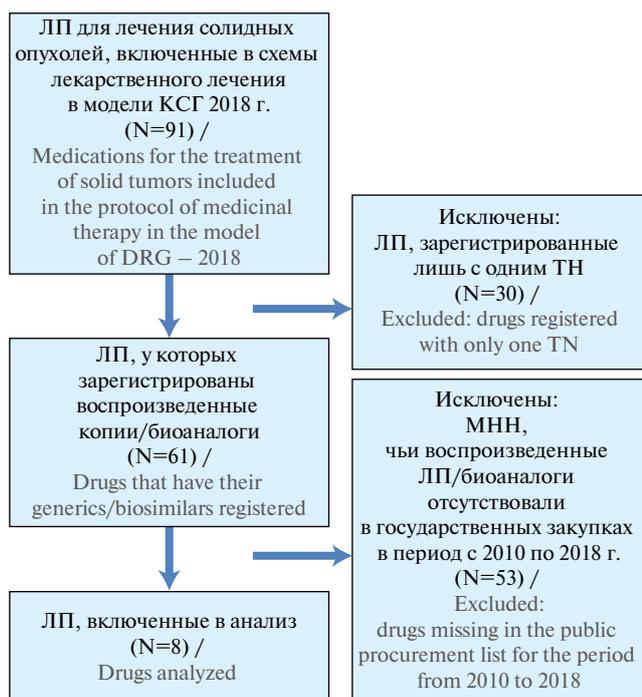


Рисунок 1. Схема отбора ЛП для анализа.
Примечание. ЛП – лекарственный препарат; ТН – торговое наименование; N – абсолютное число ЛП.

Figure 1. Selection of drugs for the analysis.
Note. TN – trade name; N – is the absolute number of drugs.

МНН ЛП для лечения солидных опухолей (табл. 2). Максимальный срок совместного обращения на рынке референтного ЛП и воспроизведенного ЛП/биоаналога составил 5 лет, минимальный – 2 года.

Средняя цена мг действующего вещества воспроизведенных ЛП/биоаналогов, как и ожидалось, в сегменте государственных закупок уже в первый год совместного присутствия на рынке была ниже, чем у референтных ЛП в базовый год, тем не менее отрицательный темп прироста сильно варьировал и составлял от -1 до -38% (в среднем 13%) (табл. 3). Референтные ЛП в 1-й год совместного присутствия на рынке закупались как по более высокой, так и по меньшей цене, чем в базовый год: темп прироста варьировал от +23 до -10% (в среднем +2%). За весь доступный для анализа период совместного обращения на рынке степень снижения цены у препаратов была также разная. Среди референтных препаратов самое значительное снижение цены 1 мг действующего вещества к 4-му году совместного присутствия наблюдалось у трастузумаба и бевацизумаба: -21% и -50% соответственно. У референтного капецитабина, напротив, цена возросла на 22%. Среди воспроизведенных ЛП/биоаналогов в лидерах снижения также находился трастузумаб и бевацизумаб, цена на которые снизилась на 57 и 69% относительно референтного ЛП в базовом году. В отличие от референтного капецитабина, цена его воспроизведенного препарата снизилась на 61% на 4-й год совместного присутствия (см. табл. 3).

Ни у одного из четырех референтных ЛП, чьи воспроизведенные копии/биоаналоги обращались на рынке в течение не менее четырех лет, не наблюдалось постоянного последова-

Таблица 1. Расчет показателей динамики цены лекарственного препарата (ЛП) и объемов закупок.

Table 1. Indices for the drug price calculations and the volume of purchases.

Название показателя	Методика расчета	Используемые параметры
Индекс средневзвешенных цен 1 мг референтного ЛП ($Price_{\text{референтный ЛП}}$), %	$Price_{\text{референтного ЛП}} = \frac{Cost_{\text{референтного ЛП}}}{Cost_{\text{базовый год}}}$	$Cost_{\text{референтного}}$ – средневзвешенная цена за 1 мг по количеству упаковок референтного ЛП в год появления воспроизведенных ЛП/биоаналогов и последующие годы совместного присутствия на рынке
Индекс средневзвешенных цен 1 мг воспроизведенного ЛП / биоаналога ($Price_{\text{воспр ЛП / биоаналог}}$), %	$Price_{\text{воспр ЛП / биоаналог}} = \frac{Cost_{\text{воспр ЛП / биоаналог}}}{Cost_{\text{базовый год}}}$	$Cost_{\text{воспр ЛП / биоаналог}}$ – средневзвешенная цена за 1 мг по количеству упаковок воспроизведенных ЛП/биоаналогов после их появления на рынке $Cost_{\text{базовый год}}$ – средневзвешенная цена за 1 мг по количеству упаковок референтного ЛП в базовом году (за год до появления воспроизведенных ЛП/биоаналогов)
Темп прироста/убыли цены 1 мг действующего вещества для референтных ЛП ($Tempo_{\text{референтного ЛП}}$), %	$Tempo_{\text{референтного ЛП}} = Price_{\text{референтный ЛП}} - 100\%$	$Price_{\text{референтный ЛП}}$ – индекс средневзвешенных цен за 1 мг референтного ЛП
Темп прироста/убыли цены 1 мг действующего вещества для воспроизведенного ЛП/биоаналога, ($Tempo_{\text{воспр ЛП / биоаналог}}$), %	$Tempo_{\text{воспр ЛП / биоаналог}} = Price_{\text{воспр ЛП / биоаналог}} - 100\%$	$Price_{\text{воспр ЛП / биоаналог}}$ – индекс средневзвешенных цен 1 мг воспроизведенного ЛП/биоаналога
Темп роста/снижения объема потребления ЛП после выхода воспроизведенного ЛП/биоаналога ($v_{\text{потребление ЛП}}$), %	$v_{\text{потребление ЛП}} = \frac{V_{\text{потребление ЛП}}}{V_{\text{базовый год}}}$	$V_{\text{потребление ЛП}}$ – объем потребления (количество 1 мг, закупленного ЛП) референтного ЛП и воспроизведенного ЛП/биоаналога после выхода последних и последующие годы $V_{\text{базовый год}}$ – объем потребления референтного ЛП и воспроизведенного ЛП/биоаналога после выхода последних

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1 (окончание). Расчет показателей динамики цены лекарственного препарата (ЛП) и объемов закупок.

Table 1 (ending). Indices for the drug price calculations and the volume of purchases.

Доля воспроизведенных ЛП/биоаналогов в структуре закупок ($P_{\text{воспр ЛП / биоаналог}}$), %	$P_{\text{воспр ЛП / биоаналог}} = \frac{V_{\text{воспр ЛП / биоаналог}}}{V_{\text{воспр ЛП / биоаналог}} + V_{\text{референтного ЛП}}}$	$V_{\text{воспр ЛП / биоаналог}}$ – объем потребления (количество 1 мг, закупленного ЛП) воспроизведенного ЛП/биоаналога в год его появления и последующие годы $V_{\text{референтного ЛП}}$ – объем потребления (количество 1 мг, закупленного ЛП) референтного ЛП в год появления воспроизведенных ЛП/биоаналогов и последующие годы совместного присутствия на рынке
---	--	--

Таблица 2. Проанализированные препараты для лечения солидных опухолей.

Table 2. Drugs for the treatment of solid tumors (analyzed in this study).

№	МНН / INN	Дата начала обращения воспроизведенного ЛП/биоаналога на рынке / Starting date of generic/biosimilar circulation	Базовый год / Baseline year	Число лет совместного присутствия на рынке / Period of the joint drug circulation, years
1	Абиратерон / Abiraterone	11.2016	2015	3
2	Капецитабин / Capecitabine	06.2014	2013	5
3	Пеметрексед / Pemetrexed	05.2017	2016	2
4	Трастузумаб / Trastuzumab	01.2015	2014	4
5	Бевацизумаб / Bevacizumab	01.2015	2014	4
6	Эрлотиниб / Erlotinib	08.2015	2014	4
7	Сунитиниб / Sunitinib	01.2018	2017	2
8	Сорафениб / Sorafenib	02.2018	2017	1

тельного снижения цены с течением времени: на 3-й или 4-й год совместного присутствия на рынке имели место подъемы цены в сравнении с предыдущим годом. В результате и в среднем цена 1 мг референтных препаратов (в % к цене на референтный препарат в базовый год) на 4-й год совместного присутствия на рынке была выше, чем на 3-й (рис. 2А). Аналогично у воспроизведенных ЛП/биоаналогов наблюдались пусть и не столь выраженные, но подъемы в цене на 4-й или 5-й год совместного присутствия на рынке по сравнению с предыдущим годом (рис. 2Б).

После появления воспроизведенных ЛП/биоаналогов потребление рассматриваемых МНН возросло, но тоже в разной степени для разных препаратов (рис. 3). Темпы роста потребления бевацизумаба и, в меньшей степени, трастузумаба значительно выше, чем у остальных препаратов (рис. 4). Так, за первый год совместного присутствия на рынке потребление абиратерона, сорафениба, пеметрекседа и сунитиниба увеличилось в 1,3-1,4 раза, а трастузумаба и бевацизумаба – в 6,2 и 17,0 раз соответственно. Доля референтных ЛП в структуре закупок при этом постепенно уменьшалась у всех рассмотренных МНН (табл. 4).

Таблица 3. Темп прироста цены мг действующего вещества референтных и воспроизведенных/биоаналоговых ЛП в 1-5-й годы совместного присутствия на рынке, % к цене за мг референтного ЛП в базовый год (год до выхода воспроизведенного ЛП/биоаналога).

Table 3. The growth rate of the price per mg of the active substance of the reference INN and their generics/ biosimilars during years 1 to 5 of the joint circulation in the market (% of the price per mg of the reference drug in the baseline year).

МНН / INN	Год совместного присутствия на рынке / Year of joint circulation in the market									
	1-й		2-й		3-й		4-й		5-й	
	ЛПреф	ЛПв/ба	ЛПреф	ЛПв/ба	ЛПреф	ЛПв/ба	ЛПреф	ЛПв/ба	ЛПреф	ЛПв/ба
Абиратерон / Abiraterone	+7	-11	-7	-12	-14	-13	–	–	–	–
Бевацизумаб / Bevacizumab	-3	-1	-46	-73	-78	-78	-50	-69	–	–
Капецитабин / Capecitabine	+23	-10	+28	-19	+36	-39	+22	-61	+16	-59
Пеметрексед / Pemetrexed	-10	-38	-21	-39	–	–	–	–	–	–
Трастузумаб / Trastuzumab	0	-8	-5	-46	-71	-64	-21	-57	–	–
Эрлотиниб / Erlotinib	-6	-7	-10	–	-8	-7	-14	-35	–	–
Сунитиниб / Sunitinib	+1	-18	0	-16	–	–	–	–	–	–
Сорафениб / Sorafenib	+3	-12	–	–	–	–	–	–	–	–
Среднее изменение цены / Average price change, %	+2	-13	-9	-34	-27	-40	-16	-56	–	–

Примечание. Здесь и далее базовым считался год, предшествующий выходу воспроизведенного ЛП/биоаналога; положительные значения означают рост цены, отрицательные – снижение; ЛПреф – референтный лекарственный препарат, ЛПв/ба – воспроизведенный препарат/биоаналог.

Note. Here and hereafter, the baseline year is the one before the release of the respective generic/biosimilar; the positive values indicate increases in the price, the negative values – decreases; ЛПреф – reference drug, ЛПв/ба – generic/ biosimilar.

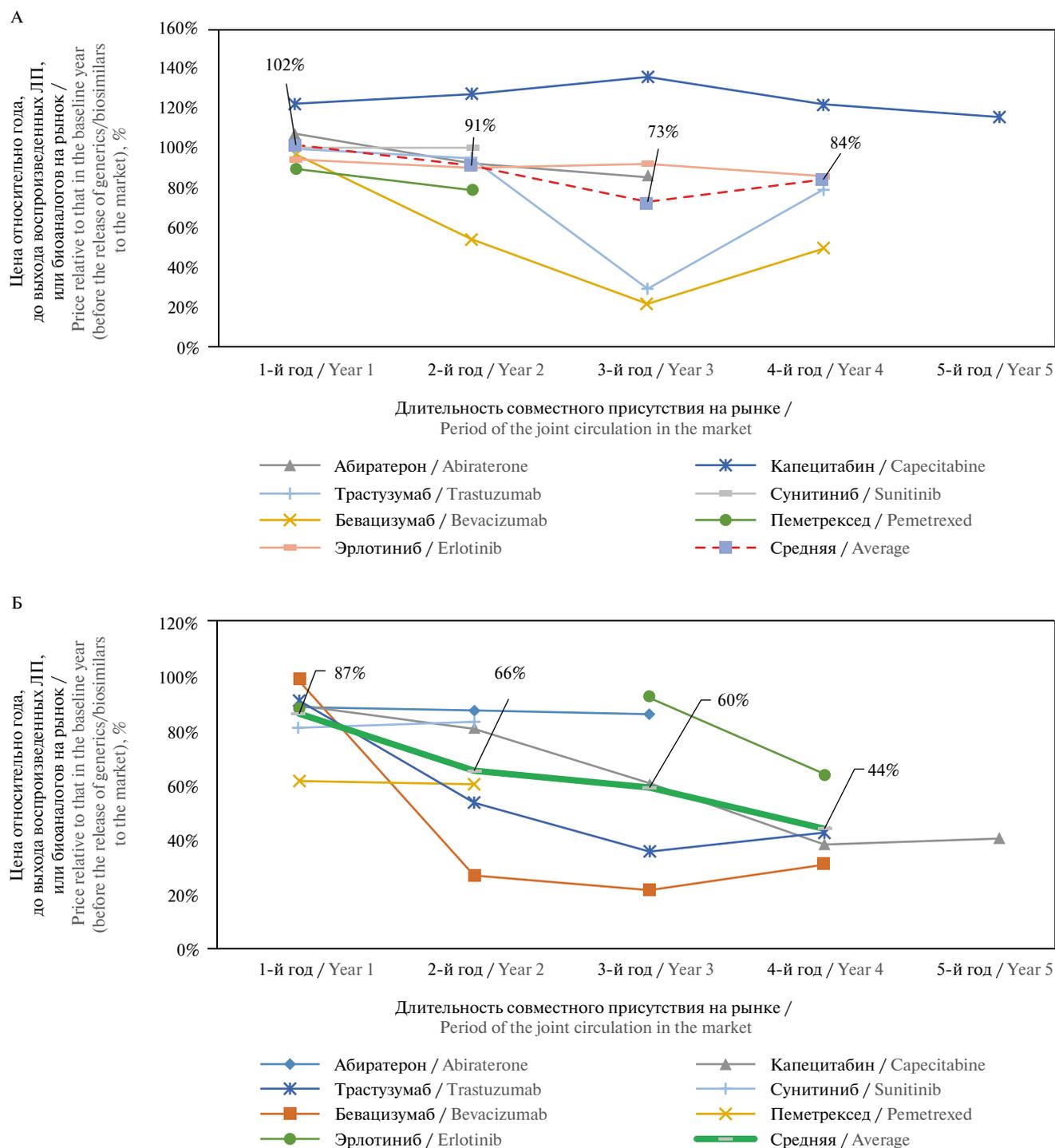


Рисунок 2. Динамика индекса средневзвешенных цен мг действующего вещества референтных ЛП (А) и воспроизведенных ЛП/биоаналогов (Б) после выхода последних на рынок, в % по отношению к цене за мг референтного ЛП в базовом году.

Примечание. На рисунке отсутствуют данные по препарату сорафениб, которые были доступны лишь для одного года (учтены в расчетах средней).

Figure 2. Weighted average prices per mg of the active substance for the reference drugs (A) and for the generics/biosimilars (B) after the latter have entered the market (% of the respective price in the baseline year).

Note. In the Figure, there are no data on sorafenib, because they were available for one year only (those have been included in the calculations of the average value).

Обсуждение / Discussion

Проведенный анализ показал, что в среднем цена противоопухолевых препаратов для лечения солидных опухолей в сегменте государственных закупок снижается с каждым годом после выхода на рынок воспроизведенных ЛП/биоаналогов, однако динамика цен отдельных МНН может отличаться от общей тенденции. Ана-

логично при общей тенденции к росту потребления после появления воспроизведенных копий имеются значительные различия между МНН в темпах роста. Это затрудняет прогнозирование возможности экономии и перераспределения расходов на лекарственное обеспечение онкологических больных благодаря генерической замене.



Рисунок 3. Темп роста потребления лекарственного препарата (ЛП), оцененного в мг действующего вещества, % от уровня базового года (года до выхода воспроизведенного ЛП/биоаналога).

Figure 3. The growth rate of drug consumption (% of that in the baseline year).

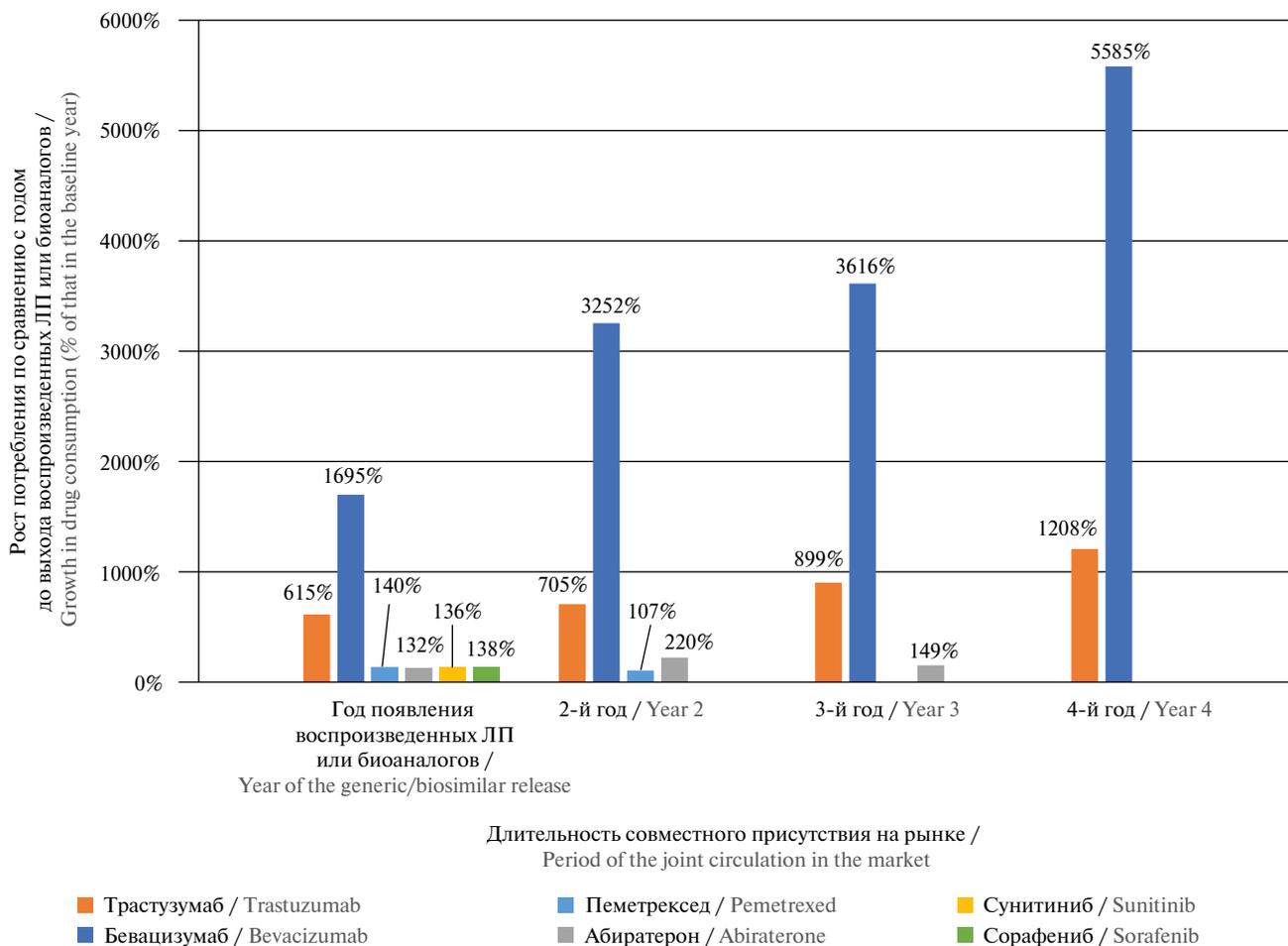


Рисунок 4. Темп роста потребления отдельных лекарственных препаратов (ЛП), оцененный в 1 мг действующего вещества, % от уровня базового года (года до выхода воспроизведенного ЛП/биоаналога).

Figure 4. The growth rate of drug consumption – individual drugs (% of that in the baseline year).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 4. Доля воспроизведенных ЛП/биоаналогов в структуре закупок в 1-5-й годы совместного присутствия с референтными ЛП на рынке, %.

Table 4. Proportion of generics/biosimilars in the structure of procurements during the 5-year period of the joint circulation in the market, %.

МНН / INN	Год совместного присутствия на рынке государственных закупок / Year of the joint circulation in the market				
	1 (n=8)	2 (n=7)	3 (n=5)	4 (n=4)	5 (n=1)
	Доля воспроизведенных ЛП/биоаналогов в структуре закупок, % / Percentage of generics/biosimilars purchases, %				
Абиратерон / Abiraterone	13	63	87	–	–
Бевацизумаб / Bevacizumab	2	84	93	99	–
Капецитабин / Capecitabine	61	74	98	95	99,7
Пеметрексед / Pemetrexed	60	97	–	–	–
Трастузумаб / Trastuzumab	1	80	74	92	–
Эрлотиниб / Erlotinib	1	0	1	37	–
Сунитиниб / Sunitinib	39	24	–	–	–
Сорафениб / Sorafenib	75	–	–	–	–
Среднее значение* / Mean value*	31,6	70,2	88,0	95,2	–

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; МНН – международное непатентованное наименование; * без учета эрлотиниба.

Note. INN – international non-proprietary name; * without erlotinib.

Одним из факторов, определяющим различия в динамике цены и потребления ЛП после выхода воспроизведенного ЛП/биоаналога может быть длительность совместного присутствия на рынке. Для МНН, у которых референтные и воспроизведенные ЛП сосуществуют четыре и более лет, характерна в целом большая степень снижения цены, чем для сосуществующих 1-3 года. Однако из этого правила есть исключения (см. рис. 2). Например, эрлотиниб – при достаточно продолжительном присутствии на рынке (четыре года) его цена снизилась не так сильно, как у других ЛП, также присутствующих на рынке в течение четырех лет.

Другой фактор – численность целевой популяции пациентов, которым показан тот или иной ЛП: можно предположить, что чем меньше целевая популяция, тем меньше снижение цены. Так, биоаналоги трастузумаба и бевацизумаба характеризуются самым существенным снижением цены с течением времени и, вероятно, самыми большими целевыми популяциями пациентов, поскольку среди показаний к их применению – такие распространенные злокачественные новообразования, как рак молочной железы и рак желудка (трастузумаб), колоректальный рак и рак легкого (бевацизумаб). В пользу влияния этого фактора свидетельствует и значительный рост их потребления после выхода на рынок биоаналогов – вследствие большой целевой популяции пациентов, чьи потребности ранее не были удовлетворены. В целом из восьми проанализированных МНН самым значительным приростом потребления характеризуются три с самым большим снижением цены. Для них же характерно самое длительное совместное присутствие на рынке, что, в свою очередь, тоже могло повлиять на прирост потребления. Доля воспроизведенных ЛП/биоаналогов в структуре закупок больше у ЛП с максимальным снижением цены: это те же три МНН, которые характеризуются и самым длительным совместным при-

сутствием референтного ЛП и воспроизведенного ЛП/биоаналога на рынке.

Рассмотрение числа обращающихся на рынке воспроизведенных копий каждого МНН не позволяет сделать каких-либо заключений о влиянии числа производителей на цену. Так, снижение цены на капецитабин (-41%) при наличии семи воспроизведенных ЛП очень близко к снижению цены бевацизумаба (-31%) и трастузумаба (-43%), имеющих по одному биоаналогу.

Ограничения исследования

Необходимо отметить, что по объективным причинам в ходе исследования были проанализированы данные о небольшом количестве ЛП, но это все ЛП для лечения солидных опухолей, у которых появились воспроизведенные копии/биоаналоги с 2010 по 2018 г., то есть в период, доступный для полноценного анализа государственных закупок. По мере увеличения числа противоопухолевых ЛП, теряющих патентную защиту, появится возможность дополнительного анализа динамики цен и потребления с выявлением влияния на нее отдельных факторов.

Заключение / Conclusion

При общей тенденции к снижению цены и росту потребления противоопухолевых лекарств после выхода на рынок референтных и воспроизведенных/биоаналоговых ЛП имеются существенные различия между отдельными препаратами. Необходимы дополнительные исследования факторов, влияющих на динамику цены и потребления ЛП после появления их воспроизведенных копий/биоаналогов по мере увеличения числа ЛП, теряющих патентную защиту. Без понимания таких факторов сложно с высокой степенью точности прогнозировать размер экономии финансовых средств и возможность их перераспределения на другие направления расходов.

Литература:

1. World Health Organization. WHO Medicines Strategy: Framework for Action in Essential Drugs and Medicines Policy. 2000; 2003; 2000; 81 pp.
2. Шаститко А. и др. Последствия слабой конкуренции: количественные оценки и выводы для политики (Экспертно-аналитический доклад РАНХиГС). *Экономическая политика*. 2012; 6: 5-53.
3. Куликов А.Ю., Мисикова Б.Б. Фармакоэкономическая оценка использования лекарственного средства Ревлимид (леналидомид) для лечения больных с множественной миеломой. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2012; 5 (1): 13-19.
4. Куликов А.Ю., Бабий В.В. Валидация прогностической фармакоэкономической модели внедрения лекарственного препарата эмтрицитабин/рипивириин/тенофовир («Эвиплера») в практику высокоактивной антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015; 3 (2): 82-87.
5. Ягудина Р.И., Тищенко Д.Г. Валидация прогностической фармакоэкономической модели включения лекарственного пре-

парата ибрутиниб в практику терапии хронического лимфолейкоза на территории Российской Федерации. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015; 3 (3): 37-40.

6. Mulcahy A.W., Hlavka J.P., Case S.R. BiosimilarCostSavings in the United States: Initial Experience and Future Potential. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2018.
7. Bennett C.L. et al. Biosimilar and generic cancer drugs unlikely to bend cost curve in the USA. *The Lancet Oncology*. 2017; 1 (18): 22-23.8.
8. Avxentyeva M.V. et al. New Approaches to the Development of Diagnostic Related Groups for Cancer Pharmacotherapy in Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018; 32 (2): 8-23.
9. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 23.03.2019.
10. Сайт ИАС «Закупки» [Электронный ресурс] URL:<http://gzakupki.com>. Дата обращения: 23.03.2019.

References:

1. World Health Organization. WHO Medicines Strategy: Framework for Action in Essential Drugs and Medicines Policy. 2000; 2003; 2000; 81 pp.
2. Shastitko A. et al. Consequences of weak competition: quantitative assessments and policy implications (Expert-analytical report of the RANEP). *Ekonomicheskaya politika* (in Russ). 2012; 6: 5-53.
3. Kulikov A.Yu., Misikova B.B. Pharmacoeconomic evaluation of the use of the drug Revlimid (lenalidomide) for the treatment of patients with multiple myeloma. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (in Russ). 2012; 5 (1): 13-19.
4. Kulikov A.Yu., Babii V.V. Validation of the prognostic pharmacoeconomic model for the introduction of the drug emtricitabine / rilpivirine / tenofovir ("Evipler") into the practice of highly active antiretroviral therapy for patients with HIV infection in the Russian Federation. *Pharmacoeconomics: theory and practice. Farmakoeconomika: teoriya i praktika* (in Russ). 2015; 3 (2): 82-87.
5. Yagudina R.I., Tishchenko D.G. Validation of the prognostic pharmacoeconomic model for incorporating the drug Ibrutinib into the

practice of treating chronic lymphocytic leukemia in the territory of the Russian Federation. *Pharmacoeconomics: theory and practice. Farmakoeconomika: teoriyaipraktika* (in Russ). 2015; 3 (3): 37-40.

6. Mulcahy A.W., Hlavka J.P., Case S.R. BiosimilarCostSavings in the United States: Initial Experience and Future Potential. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2018.
7. Bennett C.L. et al. Biosimilar and generic cancer drugs unlikely to bend cost curve in the USA. *The Lancet Oncology*. 2017; 1 (18): 22-23.8.
8. Avxentyeva M.V. et al. New Approaches to the Development of Diagnostic Related Groups for Cancer Pharmacotherapy in Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018; 32 (2): 8-23.
9. State Register of Medicines [Electronic resource] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 23.03.2019.
10. SiteIAS "Purchases" [Electronic resource] URL: <http://gzakupki.com>. Accessed: 23.03.2019.

Сведения об авторах:

Горкавенко Филипп Васильевич – ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки ОТЗ ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>; Researcher ID: A-8805-2017. Тел.: +7(495)7831905. E-mail: gorkavenko@rosmedex.ru.

Никитина Анна Владимировна – главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки ОТЗ ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6462-7027>.

Сайбель Егор Сергеевич – ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки ОТЗ ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4358-0290>.

Авксентьева Мария Владимировна – д.м.н., советник руководителя ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина России; профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6660-0402>.

Сура Мария Владимировна – к.м.н., начальник научно-исследовательского отдела ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9216-9839>.

Федяев Денис Валерьевич – заместитель начальника отдела методологического обеспечения способов оплаты медицинской помощи ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; научный сотрудник Лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС; научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8977-5934>.

About the authors:

Filipp V. Gorkavenko – Leading Specialist, Department of Methodological Support for Comprehensive Health Technology Assessment, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>; Researcher ID: A-8805-2017. Tel.: +7(495)7831905. E-mail: gorkavenko@rosmedex.ru.

Anna V. Nikitina – Chief Specialist, Department of Methodological Support for Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6462-7027>.

Yegor S. Saybel – Leading Specialist, Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4358-0290>.

Maria V. Avxentyeva – MD, PhD, Advisor to the Director – General, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Research Fellow at the Center of Finance in Health Care, Financial Research Institute, Ministry of Finances of the Russian Federation, Professor at the High School of Health Administration, Sechenov First State Medical University (Sechenov University). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6660-0402>.

Mariya V. Sura – MD, PhD, Head of the Scientific and Research Department, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation, Leading Researcher at the Center for Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russia Presidential Academy of National Economy and Public Administration of (RANEPA). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9216-9839>.

Denis V. Fedyaev – Deputy Head of the Department for Methodological Support of Methods of Payment for Medical Aid, «Center for Expertise and Quality Control of Medical Care», Ministry of Health of the Russian Federation, Research Fellow at the Laboratory for HTA, Institute of Applied Economic Research of the Russian Academy of Science, Research Associate at the Health Care Finance Research Center. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8977-5934>.



Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России

Блинов Д.В.^{1,2,3}, Акарачкова Е.С.^{4,5}, Орлова А.С.⁵,
Крюков Е.В.⁶, Корабельников Д.И.²

¹ *Институт Превентивной и Социальной Медицины (ул. Садовая-Триумфальная, д. 4-10, Москва, Россия)*

² *Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза» (2-я Брестская улица, д. 5, стр. 1-1а, Москва 123056, Россия)*

³ *Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя» (1-е Успенское шоссе, д. 111, Московская область, Одинцовский район, Лапино, Россия)*

⁴ *Международное общество «Стресс под контролем»*

⁵ *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)*

⁶ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (Госпитальная площадь, д. 3, Москва 105229, Россия)*

Для контактов: Блинов Дмитрий Владиславович, e-mail: blinov2010@googlemail.com

Резюме

Цель – на основании анализа нормативных актов и документов регуляторных органов определить подходы и методологию разработки клинических рекомендаций (КР), соответствующих требованиям законодательства РФ.

Материалы и методы. Проанализированы нормативные и подзаконные акты, закрепляющие понятие и статус КР, в частности, Федеральный Закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», «Федеральный закон № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций», Приказ Минздрава РФ от 28 февраля 2019 г. № 102н «Положение о научно-практическом совете Минздрава России» и Приказ Минздрава РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Кроме этого, анализировались источники регуляторных органов РФ, экспертные мнения представителей медицинских профессиональных некоммерческих организаций и лидеров мнений в открытых источниках.

Результаты. Приказом № 102н Минздрав РФ закрепил право рассмотрения КР за научно-практическим советом. Приказом № 103н Минздрав РФ утвердил порядок и сроки разработки/пересмотра КР; типовую форму КР; требования к структуре КР, составу и научной обоснованности включаемой в КР информации. Определен пошаговый алгоритм порядка и сроков разработки КР, обновления КР, требования к структуре КР, составу и научной обоснованности включаемой информации. Приведены детальные комментарии по разработке и оформлению каждого из разделов КР (титульный лист, оглавление, список сокращений, терминов и определений, краткая информация по заболеванию, диагностика, лечение, медицинская реабилитация, профилактика и диспансерное наблюдение, организация оказания медицинской помощи, дополнительная информация, критерии оценки качества медицинской помощи, список литературы, состав рабочей группы по разработке и пересмотру КР, методология разработки КР, справочные материалы, алгоритмы действий врача, информация для пациента, шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента). Приведены результаты сравнения актуальных требований к оформлению КР с предыдущими методическими рекомендациями регуляторных органов.

Обсуждение. Унификация подходов к лечению, использование в КР доказательного подхода позволит повысить качество оказания медицинской помощи, оказать позитивное влияние на медицинское страхование и судебные решения. Однако концепция КР собрала ряд критических замечаний от представителей профессионального врачебного сообщества и медицинских юристов: так, в нормативных актах не регламентированы крайние сроки и алгоритм шагов при обновлении КР, координация работы медицинских профессиональных некоммерческих организаций с целью избежать дублирования процессов, не определен источник ресурсов для разработки КР, что может увеличить риски разработки КР низкого качества и срыва сроков разработки. Ряд экспертов считают, что было бы оправданно внедрить систему GRADE. Продемонстрированы и юридические риски, поскольку КР не являются нормативно-правовыми актами.

Заключение. Дальнейшее совершенствование процесса разработки и утверждения КР закономерно и является неотъемлемой частью любого процесса, предусматривающего масштабные изменения нормативной базы и сложившейся практики. Последовательное внедрение в клиническую практику обязательного следования КР имеет высокие шансы позитивно повлиять на качество оказания медицинской помощи.

Ключевые слова

Клинические рекомендации, КР, нормативные акты, уровень достоверности доказательств, УДД, уровень убедительности рекомендаций, УУР.

Статья поступила: 29.05.2019 г.; в доработанном виде: 13.06.2019 г.; принята к печати: 21.06.2019 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., Крюков Е.В., Корабельников Д.И. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (1): 125-144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144.

New framework for the development of clinical guidelines in Russia

Blinov D.V.^{1,2,3}, Akarachkova E.S.^{4,5}, Orlova A.S.⁵, Kryukov E.V.⁶, Korabelnikov D.I.²

¹ Institute of Preventive and Social Medicine, (4-10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow, Russia)

² Moscow Haass Medical – Social Institute (5 p. 1-1a 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia)

³ Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group (1st Uspenskoye Highway, 111, Moscow Region, Odintsovo District, Lapino, Russia)

⁴ International society of stress “Stress under control”

⁵ Sechenov University (8-2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)

⁶ Burdenko Main Military Clinical Hospital (3, Gospitalnaya square, Moscow 105229, Russia)

Corresponding author: Dmitry V. Blinov, e-mail: blinov2010@gmail.com.

Summary

Aim – based on the existing regulations and recent documents from the regulatory bodies, determine the methodology for the development of clinical guidelines (CG) that meet the requirements of the legislation in the Russian Federation.

Materials and methods. We analyzed a number of regulatory and subordinate acts confirming the concept and status of the CG, in particular, the Federal Law № 323-ФЗ “On the principles of health care for citizens of the Russian Federation”, Federal Law № 489-ФЗ “On the amendments to article 40 of the Federal Law “On compulsory medical insurance in the Russian Federation” and the Federal Law “On the principles of health care for citizens of the Russian Federation” concerning clinical guidelines, Order № 102H of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 28 Feb 2019 “Regulations on the scientific and practical council of the Ministry of Health of Russia” and Order № 103H of the Ministry of Health of the Russian Federation of 28 Feb 2019 “On Approval of the procedure and terms for the development of clinical guidelines and their revision, the model format of clinical guidelines and requirements to their structure, contents and scientific validity of the information included in the clinical guidelines”. In addition, we used the documents of regulatory bodies of the Russian Federation, expert opinions from medical professionals and non-profit organizations as well as leading opinions from public sources.

Results. Order № 102H of the Ministry of Health of the Russian Federation secured the right of the scientific and practical council to consider and decide on the CG. Order № 103H of the Ministry of Health of the Russian Federation approved the procedure and deadlines for the development/revision of the CG; the typical format of CG; the requirements for the structure of CG, its contents and scientific validity of the information included in the CG. A step-by-step algorithm was created for the procedure and timing of CG development and update; the above documents elaborate on the requirements to the structure of CG, the contents and scientific validity of the information included. There are also comments on the development and design of each CG section (title page, table of contents, list of abbreviations, terms and definitions, brief information on the disease, diagnosis, treatment, medical rehabilitation, prevention and follow-up care, organization of medical care, additional information, criteria for assessing the quality of medical care, list of references, composition of the working group on the development and revision of the CG, methodology of the development of the CG, reference materials, algorithms for doctor’s actions, patient information, assessment scales, questionnaires, and other patient assessment tools). The recently adopted requirements for CG registration are compared with the previous methodological recommendations of the regulatory bodies.

Discussion. The unification of treatment strategies and the use of evidence-based reasoning in the updated CG will improve the quality of medical care and have a positive impact on the medical insurance segment and the judicial decisions. However, the presented concept of CG has attracted a number of critical comments from representatives of the medical community and medical lawyers. For example, the updated regulatory acts do not specify the deadlines and algorithms for updating the CG; these acts do not address the coordination between various medical non-profit organizations although such coordination is needed to avoid work duplication; the acts determine no specific resources required for the CG development (the latter flaw may have a negative impact on the quality and timing of the resulting CG). Some experts believe that it would be advisable to implement the system called GRADE. In addition, possible legal risks are analyzed in light of the fact that the CG are not regulatory legal documents.

Conclusion. Periodic improvements in the CG renewing and approving procedure are an integral part of this large-scale process that introduces changes in the regulatory framework and clinical practice. Compulsory adherence to the CG is a due element of today's high quality medical care.

Key words

Clinical guidelines, CG, regulations, level of evidence, LoE, grade of recommendation, GoR.

Received: 29.05.2019; in the revised form: 13.06.2019; accepted: 21.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Blinov D.V., Akarachkova E.S., Orlova A.S., Kryukov E.V., Korabelnikov D.I. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology [ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология]*. 2019; 12 (1): 125-144 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144.

Введение / Introduction

Объем накопленных медицинских знаний неуклонно увеличивается. Если раньше знаний, полученных в годы учебы, практикующему врачу хватало в течение всей его практики, то сейчас даже повышение квалификации каждые пять лет признано отстающим от современных реалий и вводится принцип непрерывного медицинского образования (НМО). Именно необходимость в систематизации и предоставлении практикующему специалисту актуальной информации по диагностике и лечению в «концентрированном» виде, удобном для усвоения и использования в повседневной практике, определила необходимость создания клинических рекомендаций как руководств к действию. Клинические рекомендации (КР) – сравнительно новый инструмент оценки и регуляции качества медицинской помощи. КР стали все больше внедряться в практику параллельно с распространением принципов ведения пациента, основанных на доказательной медицине, то есть с использованием методов, эффективность и безопасность которых была доказана качественно спланированными и выполненными клиническими исследованиями.

Первые КР появились в 70-х годах прошлого века в странах Европы и Северной Америки. Они преимущественно были основаны на экспертном мнении. Соответственно, качество рекомендаций было сравнительно невысоким. Начиная с 80-х годов прошлого века постепенно формируются современные подходы к разработке КР, основанные на систематических обзорах научной литературы, сформулированы требования к методологии создания и оценке качества.

В России до недавнего времени не существовало четкого определения термина «клинические рекомендации» (руководства). В ряде клинических рекомендаций или руководств разработчики не приводят их четкого определения [1-3]. В тех случаях, когда авторы приводят определение КР, наиболее часто они дают определения, близкие к следующему: «клинические рекомендации – систематически разработанные документы, описывающие алгоритмы действий врача по диагностике, лечению и профилактике заболеваний и помогающие ему принимать правильные клинические решения» [4].

Каждый исторический период характеризуется законодательными актами, которые регулируют отношения в сфере охраны здоровья граждан. В современной России таким законодательным актом является Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Данный Федеральный закон (ФЗ) был утвержден 21.11.2011 г. и вступил в силу 01.01.2012 г. Этот ФЗ регулирует отношения, возникающие в сфере охраны здоровья граждан в Российской Федерации, и определяет: правовые, организационные и экономические основы охраны здоровья граждан; права и обязанности человека и гражданина, отдельных групп населения в сфере охраны здоровья, гарантии реализации этих прав; полномочия и ответствен-

ность органов государственной власти РФ и органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья; права и обязанности медицинских организаций, иных организаций, индивидуальных предпринимателей при осуществлении деятельности в сфере охраны здоровья; права и обязанности медицинских работников и фармацевтических работников [5].

В ФЗ-323 изначально было закреплено, что медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи. При этом в законе не содержалось упоминаний о КР. В апреле 2018 г. председателем Правительства РФ Д. А. Медведевым подписано распоряжение о внесении в Госдуму РФ проекта поправок к ФЗ-323, в котором КР утверждаются в новом статусе, в частности, впервые в проекте закреплено определение клинических рекомендаций и то, что КР являются обязательными к исполнению. Принятие данных поправок прошло в довольно сжатые сроки. Так, в мае 2018 г., согласно распоряжению председателя Правительства, проект поправок был направлен Правительством РФ в Госдуму. Второе и третье чтения в Госдуме законопроект прошел, соответственно, 18.12.2018 г. и 19.12.2018 г., а 21.12.2018 г. он получил одобрение и Совета Федерации. 25.12.2018 г. его подписал Президент РФ В. В. Путин. Новый законодательный акт получил название «Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» (ФЗ-489) [6].

В ФЗ-489 дано определение клинических рекомендаций. Согласно ФЗ-489, «Клинические рекомендации – документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в т.ч. протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи». КР должны в обязательном порядке учитываться при создании стандартов и критериев качества оказания медицинской помощи. КР разрабатываются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) с указанием медицинских услуг, предусмотренных номенклатурой. Перечень таких заболеваний составляет Минздрав РФ. Также Минздравом РФ должен быть создан научно-практический со-



Рисунок 1. Место клинических рекомендаций (КР) в системе организации оказания и управления качеством медицинской помощи (адаптировано из [12]).

Figure 1. Place of clinical recommendations (CG) in the organizational structure of medical care and the quality management (adapted from [12]).

вет с участием представителей научных организаций, вузов, медицинских учреждений, на который возложены обязанности рассматривать и одобрять подготовленные профессиональными организациями КР. Профессиональное сообщество и Минздрав РФ должны обновить и/или разработать клинические рекомендации по каждой нозологии к 2022 г. [6]. Это определяет цель данной работы.

Цель – на основании анализа нормативных актов и документов регуляторных органов определить подходы и методологию разработки клинических рекомендаций, соответствующим требованиям законодательства РФ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проанализированы нормативные акты, закрепляющие понятие и статус КР, в частности, Федеральный Закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [5], «Федеральный закон № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» [6].

Также были исследованы подзаконные акты Минздрава РФ: Приказ от 28 февраля 2019 г. № 102н «Об утверждении Положения о научно-практическом совете» Министерства здравоохранения Российской Федерации [7] и Приказ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» Министерства здравоохранения Российской Федерации [8].

Кроме этого, анализировались открытые источники регуляторных органов РФ, включая «Рубрикулятор клинических рекомендаций» [9], методические материалы на сайте ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭККМП) Минздрава РФ [10]. Также были изучены экспертные мнения представителей медицинских профессиональных некоммерческих организаций и лидеров мнений, отобранные из различных открытых источников.

Результаты / Results

До настоящего времени клинические рекомендации не имели какой-либо единой структуры документа. Профессиональные сообщества, занимающиеся подготовкой КР, использовали самостоятельно разработанную структуру, либо следовали «Требованиям к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе» [9,11]. После подписания ФЗ-489 Президентом РФ Минздрав РФ разработал и утвердил «Положение о научно-практическом совете Минздрава России» [7] и Приказ № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» [8]. Приказ 103н был зарегистрирован в Минюсте РФ 8 мая 2019 г. Положение о совете вступило в силу в середине апреля, а Приказ № 103н – 19.05.2019 г.

Место КР в системе организации оказания и управления качеством медицинской помощи приведено на **рисунке 1**.

В рамках данного Положения Минздрав РФ закрепил за научно-практическим советом право рассмотрения КР, а Приказом № 103н утверждены порядок и сроки разработки/пересмотра КР; типовая форма КР; требования к структуре КР, составу и научной обоснованности включаемой в КР информации.

Порядок и сроки разработки / Procedure and terms of the CG development

КР разрабатываются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) с указанием медицинских услуг, предусмотренных номенклатурой медицинских услуг [5]. Согласно Приказу 103н КР разрабатываются в соответствии с типовой формой КР, и с требованиями к структуре КР, составу и научной обоснованности включаемой в КР информации, предусмотренными Приложениями № 2 и № 3 к данному Приказу.

КР разрабатываются по перечню заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), формируемому Минздравом РФ [5]. Медицинские профессиональные некоммерческие организации в течение одного месяца со дня размещения перечня на официальном сайте Минздрава направляют в Минз-

драва РФ уведомление о начале разработки КР. Они разрабатывают проекты КР и организуют их общественное обсуждение, в т.ч. с участием научных организаций, образовательных организаций высшего образования, медицинских организаций, медицинских профессиональных некоммерческих организаций, их ассоциаций (союзов), а также посредством размещения в сети интернет в течение четырех месяцев со дня направления в Минздрав РФ уведомления о начале разработки клинических рекомендаций.

По окончании этого срока медицинская профессиональная некоммерческая организация направляет в Министерство здравоохранения Российской Федерации письменное заявление о разработке или пересмотре КР на бумажном носителе и в электронном виде, содержащее следующие сведения:

- наименование разработчика (почтовый адрес, контактный телефон, адрес электронной почты);
- наименование проектов клинических рекомендаций с указанием кода заболевания или состояния (группы заболевания или состояний) в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем;
- возрастная категория пациентов.

К заявлению прилагается подготовленный проект КР.

Научно-практический совет Минздрава РФ создает рабочие группы и комиссии с привлечением иных медицинских профессиональных некоммерческих организаций, имеющих в своем составе медицинских работников по соответствующей специальности, в целях разработки КР в случае непредставления КР медицинскими профессиональными некоммерческими организациями в срок, а также в случае, если по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний), включенным в Перечень, в течение двух месяцев со дня размещения Перечня на официальном сайте Министерства не поступило уведомление о начале разработки клинических рекомендаций ни от одной медицинской профессиональной некоммерческой организации.

Порядок обновления клинических рекомендаций / Procedure for updating the clinical guidelines

Механизм обновления КР предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще одного раза в шесть месяцев. Таким образом, КР должны пересматриваться не реже одного раза в три года и не чаще одного раза в шесть месяцев.

Для разработки и пересмотра КР медицинскими профессиональными некоммерческими организациями формируются рабочие группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций. В их состав могут привлекаться специалисты, участвующие в оказании медицинской помощи при заболевании или состоянии (группе заболеваний или состояний), по которым разрабатываются КР, научные работники, специалисты в области доказательной медицины, социальные работники, представители пациентских организаций, юристы, представители страховых медицинских организаций, специалисты в области информационных технологий и международные консультанты. Решения рабочей группы принимаются при поддержке не менее двух третей от числа голосов присутствующих на заседании членов рабочей группы, и оформляются протоколом, который подписывается руководителем рабочей группы и членами рабочей группы, присутствовавшими на заседании.

Требования к структуре КР, составу и научной обоснованности включаемой в КР информации / Requirements to the structure, composition and scientific validity of information in the clinical guidelines

Структура КР согласно Приказу 103н Минздрава РФ должна включать следующие разделы [8,10]:

Титульный лист / Title page

Титульный лист должен содержать ключевую информацию: наименование заболевания (состояния), кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ), возрастную группу, информацию о годе утверждения и разработчиках КР. При этом в названии КР не рекомендуется уточнение этапа оказания медицинской помощи. В поле «Возрастная группа» указывается «дети» или «взрослые» или «дети/взрослые», если КР предназначены для обеих возрастных групп. В поле «Разработчик клинической рекомендации» должны быть указаны профессиональные медицинские некоммерческие организации (ассоциации) – разработчики КР, при этом не должны указываться федеральные и иные медицинские организации. Поле «Год утверждения» не заполняется до момента утверждения КР после их одобрения Научно-практическим советом Минздрава РФ.

Оглавление / Contents

Оглавление должно быть автособираемым. Автособираемое оглавление создается стандартными средствами Word пакета Microsoft Office (Microsoft Inc, США) («Ссылки» → «Оглавление» → «Автособираемое оглавление»), при этом тексту документа должны быть присвоены соответствующие стили. Актуализация оглавления происходит через выбор действия «Обновить поле» из списка, выпадающего при нажатии правой кнопки компьютерной мыши (мышь при этом необходимо навести на оглавление).

Список сокращений / Abbreviations

В разделе «Список сокращений» должны быть представлены все применяемые в КР сокращения. Не рекомендуется использовать сокращения наименований лекарственных препаратов, приводить уже устоявшиеся сокращения для определения новых терминов (например, МНО – международное нормализованное отношение, АГ – артериальная гипертензия).

Термины и определения / Terms and Definitions

В данном разделе должны быть представлены все узконаправленные и новые термины, использованные в КР. Типовая форма КР предполагает перечисление терминов и их описание в порядке встречаемости: «Термин 1 – это»; «Термин 2 – это».

Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) / Brief information on the disease or condition (group of diseases or conditions)

Раздел «Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)» должен содержать подразделы «Определение», «Этиология и патогенез», «Эпидемиология», «Кодирование по МКБ-10», «Классификация», «Клиническая картина». В подразделе «Определение» приводится краткое определение заболевания, состояния или синдрома, относительно которого разработаны КР. Данные по эпидемиологии представляются на момент разработки КР в мире и РФ (при наличии), с приведением ссылок на первоисточники. Классификация должна либо соответствовать МКБ-10, либо должна быть приведена другая классификация, с приведением ссылок на первоисточники. Допустимо также привести указание на отсутствие систем классификации заболевания/состоя-

ния. В разделе «клиническая картина» должна быть указана клиническая картина заболевания, состояния или синдрома, отражены местные симптомы (боль, отек), признаки общих патологических процессов (например, лихорадка, интоксикация, снижение массы тела) и др.

*Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики / *Diagnosis of a disease or condition (group of diseases or conditions), medical indications and contraindications to the use of the diagnostic methods**

В данном разделе также указываются критерии установления диагноза или состояния; жалобы и анамнез; физикальное обследование; лабораторная диагностика; инструментальная диагностика; иная диагностика.

Критерии установления диагноза/состояния могут быть приведены, например, на основании патогномичных данных (данные анамнеза; физикального обследования; лабораторных исследований; инструментального обследования и др.). Однако оформление подразделов по сбору жалоб и анамнеза, физикальному обследованию в виде тезисов-рекомендаций не обязательно. В остальных подразделах вся информация о медицинских вмешательствах должна быть представлена в виде кратких тезисов – рекомендаций Рабочей группы практикующему врачу в формате «Что? Кому? В каких целях?» («Рекомендуется / не рекомендуется (что?) ... (кому?) ... (зачем, в каких целях?) ... [8,10]. Уровень убедительности рекомендаций «...» (уровень достоверности доказательств – «...»). При этом под термином «медицинское вмешательство» понимаются выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [5,8].

Уровни достоверности доказательств (УДД) и уровни убедительности рекомендаций (УУР) должны быть выставлены в соответствии с единой методологией их оценки, описываемой ниже [8,13].

Также должны быть даны ссылки на публикации научных исследований эффективности и/или безопасности медицинских вмешательств, соответствующие содержанию тезиса (совпадающие по контингенту пациентов, медицинскому вмешательству, цели медицинского вмешательства и выставленному УДД, УУР). В подразделе «Лабораторная диагностика» рекомендовано также указывать изменения уровня лабораторных показателей, соответствующие данному заболеванию/состоянию. При этом клинические рекомендации, учебники и монографии являются не научными исследованиями, а результатом анализа данных экспертами, в связи с чем приравниваются к уровням «экспертное мнение». Желательно, но не обязательно приводить комментарии, подробнее раскрывающие тезис-рекомендацию. При формулировании тезисов-рекомендаций должно использоваться наименование медицинских услуг, предусмотренных номенклатурой медицинских услуг (при наличии соответствующих услуг).

*Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения / *Treatment, including drug and non-drug therapies, diet therapy, pain relief, medical indications and contraindications to the use of the treatment methods**

Этот раздел может содержать введение в раздел и несколько подразделов с произвольными наименованиями, например,

«консервативное лечение», «хирургическое лечение», «иное лечение». Также как и в предыдущем разделе, вся информация о медицинских вмешательствах должна быть представлена в виде кратких тезисов – рекомендаций Рабочей группы практикующему врачу в формате «Что? Кому? В каких целях?»; должны быть выставлены уровни УДД и УУР в соответствии с единой методологией их оценки; даны ссылки на публикации научных исследований эффективности и/или безопасности медицинских вмешательств, соответствующие содержанию тезиса (совпадающие по контингенту пациентов, медицинскому вмешательству, цели медицинского вмешательства и выставленному УДД, УУР); клинические рекомендации, учебники и монографии признаются не научными исследованиями, а результатом анализа данных экспертами, в связи с чем приравниваются к уровням «экспертное мнение»; при формулировании тезисов-рекомендаций должно использоваться наименование медицинских услуг, предусмотренных номенклатурой медицинских услуг (при их наличии).

Дополнительно определено оформление КР в части лекарственных препаратов (ЛП). Так, в КР необходимо указывать только зарегистрированные в РФ ЛП, для этого необходимо проверить их статус на официальном сайте Государственного Реестра Лекарственных Средств (ГРЛС) <http://www.grls.rosminzdrav.ru> [14]. Если тезис-рекомендация относится к применению ЛП, названия фармакотерапевтических групп ЛП необходимо приводить в соответствии с анатомо-терапевтической-химической классификацией (АТХ), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), или указать международные непатентованные наименования (МНН), группировочные, или химические наименования ЛП в зависимости от данных об эффективности и безопасности их применения. Торговые марки (ТМ) ЛП указываются только в случаях МНН группировочного и химического наименования. Если лекарственный препарат внесен в перечень ЖНВЛП, наименование лекарственного препарата должно быть выделено двумя звездочками («**»). Если тезис-рекомендация относится к ЛП, используемому не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в Инструкции по применению лекарственного препарата, кроме знака «#» необходимо также указать способ применения ЛП; дозу и длительность его приема; ссылки на клинические исследования эффективности и безопасности применяемого режима дозирования при данном заболевании либо ссылки на соответствующие первоисточники.

Оформление КР в части медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания предусматривает ряд важных положений. В частности, в КР необходимо указывать только зарегистрированные в РФ и рекомендуемые к применению медицинские изделия и специализированные продукты лечебного питания. Любое медицинское изделие, указанное в КР, должно иметь регистрационное удостоверение [5,8,10]. Упоминание в КР торговой марки (ТМ) медицинского изделия недопустимо. Наименование медицинского изделия выделяется тремя звездочками («***») в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2018 г. N 3053-р) [15]. Наименование специализированного продукта лечебного питания выделяется четырьмя звездочками («****») в случае, если тезис-рекомендация относится к специализированному продукту лечебного питания, включенному в пе-

речень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов (Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2019 г., утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 22 октября 2018 г. N 2273-р) [16].

Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации / Medical rehabilitation, medical indications and contraindications to the use of the rehabilitation methods

Раздел состоит из четырех подразделов: введение в раздел (по желанию); собственно тезисы-рекомендации рабочей группы практикующему врачу в формате «Что? Кому? В каких целях?»; уровни убедительности рекомендаций и достоверности доказательств УУР и УДД, а также комментарии. УДД и УУР должны быть выставлены в соответствии с единой методологией их оценки. Также должны быть даны ссылки на первоисточники научных исследований эффективности и/или безопасности медицинских вмешательств, соответствующие содержанию тезиса, при этом клинические рекомендации, учебники и монографии приравниваются к уровням «экспертное мнение». Комментарии, подробнее раскрывающие тезис-рекомендацию, могут отсутствовать. При формулировании тезисов-рекомендаций используется наименование медицинских услуг, предусмотренных номенклатурой (при их наличии) [5,8,10].

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики / Prevention and follow-up, medical indications and contraindications to the use of the prevention methods

К данному разделу предъявляются те же требования, что и к предыдущему разделу, специфических требований и методических рекомендаций в типовой форме КР не приведено.

Организация оказания медицинской помощи / Organization and provision of medical care

В разделе «организация оказания медицинской помощи» в двух соответствующих подразделах должны быть перечислены показания к госпитализации в медицинскую организацию и показания к выписке пациента из медицинской организации. Показания формируются отдельно исходя из формы (плановая, экстренная) и условий оказания медицинской помощи в медицинской организации (дневной стационар, стационарно).

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи: уровень убедительности рекомендаций (УУР) и уровень достоверности доказательств (УДД) – шаблон для заполнения.

Table 1. Criteria for assessing the quality of medical care: the grade of recommendation (GoR) and the level of evidence (LoE) – template for filling.

№	Критерии качества / Criteria of quality	Уровень убедительности рекомендаций / Level of evidence	Уровень достоверности доказательств / Grade of recommendation
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			

Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) / Additional information (including factors that influence the outcome of a disease or condition)

В данном разделе может быть указана дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/состояния, которую члены рабочей группы считают важным донести до практикующего специалиста. В Приказе 103н и типовой форме КР не специфицируется информация, обязательная к размещению в этом разделе [5,8,10].

Критерии оценки качества медицинской помощи / Criteria for assessing the quality of health care

В данном разделе указываются рекомендованные Рабочей группой критерии качества оценки медицинской помощи в РФ при данном заболевании, состоянии или синдроме. Критерии оценки качества медицинской помощи должны соответствовать тезисам-рекомендациям и уровням УДД и УУР. Не допускаются сокращения или аббревиатуры при написании критериев, используются формулировки: выполнено, проведено. Всю информацию нужно консолидировать в таблице (таблица 1).

Список литературы / References

Список первоисточников, включая источники, на которые ссылаются тезисы-рекомендации рабочей группы, должен быть приведен не в алфавитном порядке, а в порядке цитирования в тексте КР (по встречаемости). Ссылки на первоисточники в тексте необходимо приводить в квадратных скобках. Также необходимо придерживаться единого стиля оформления ссылок, предпочтительно следование ГОСТу. Обязательным является указание страниц первоисточника.

Приложения / Supplements

Далее в типовом проекте КР приводятся Приложения – Приложение А1 «Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций»; Приложение А2 «Методология разработки клинических рекомендаций»; Приложение А3 «Справочные материалы», включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата», Приложение Б «Алгоритмы действий врача», Приложение В «Информация для пациента», Приложения Г1-Г№ «Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях».

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций / Composition of the working group for the development and revision of clinical guidelines

В данном разделе должен быть указан состав рабочей группы. Рабочая группа должна включать не менее трех человек, при этом необходимо указывать, состоят ли члены рабочей группы в профессиональных ассоциациях, если да – то в каких именно. Также в этом разделе обозначается конфликт интересов – ситуация, при которой у медицинского работника или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности либо у члена медицинской профессиональной некоммерческой организации, участвующего в разработке клинических рекомендаций, или члена научно-практического совета возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей, а также иных обязанностей, в т.ч. связанных с разработкой и рассмотрением клинических рекомендаций, вследствие противоречия между личной заинтересованностью указанных лиц и интересами пациентов [5]. Необходимо указывать сведения об отсутствии конфликта интересов, а при его наличии – пути урегулирования конфликта интересов.

Таблица 2. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

Table 2. Grades of recommendations (GoR) for the prevention, diagnosis, treatment, and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, and rehabilitation interventions).

УУР / GoR	Расшифровка / Interpretation
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) / Strong recommendation (the criteria of efficacy (outcomes) are significant, the research is of high or satisfactory methodological quality, and the conclusions regarding the outcomes are consistent)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) / Conditional recommendation (part of the efficacy (outcomes) criteria are significant, part of the research is of high or satisfactory methodological quality, and/or the conclusions regarding the outcomes are not consistent)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) / Weak recommendation (lack of good quality; the criteria of efficacy (outcomes) are insignificant, the research is of low methodological quality, and the conclusions regarding the outcomes are inconsistent)

Методология разработки КР / Methodology for the development of CG

В данном разделе указывается методология разработки КР, методы, использованные для систематического обзора доказательств. Должна быть указана целевая аудитория данных клинических рекомендаций в соответствии с перечнем должностей медицинских работников [17] и приведена единая шкала УУР и УДД (таблицы 2, 3 и 4). При этом Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств) и Шкала оценки

УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) разнятся (см. таблицы 3 и 4).

Справочные материалы / Reference materials

В Приложении АЗ должны быть приведены справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов,

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств).

Table 3. Levels of evidence (LoE) for diagnostic methods (diagnostic interventions).

УДД / LoE	Расшифровка / Interpretation
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа / Systematic reviews of studies that use a reference method or systematic reviews of randomized clinical studies using meta-analysis
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа / Isolated studies that use a reference method or isolated randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials that use meta-analysis
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования / Studies that do not consistently use a reference method or studies with a reference method that is not fully independent on the method under study; or non-randomized comparative studies, incl. cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая / Noncomparative studies or description of a clinical case
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов / Only the data supporting the mechanism of action and/or an opinion of experts is presented

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

Table 4. Levels of evidence (LoE) for the methods of prevention, treatment, and rehabilitation (preventive, curative, and rehabilitation interventions).

УДД / LoE	Расшифровка / Interpretation
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа / Systematic review of RCT using meta-analysis
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа / Isolated RCTs and systematic reviews of studies of any design, except RCTs that use meta-analysis
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования / Nonrandomized comparative studies, incl. cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» / Noncomparative studies, description of a clinical case or series of cases, and "case-control" studies
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов / Only the data supporting the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) and/or an opinion of experts is presented

инструкции по применению лекарственного препарата. В данном разделе могут быть даны ссылки на нормативные правовые акты, другие клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом Минздрава РФ и т.д.

Алгоритмы действий врача / Algorithms of doctor's actions

Алгоритмы действий врача представляют собой четкий перечень действий персонала в конкретной ситуации (например, при оказании первичной помощи при шоке, остром коронарном синдроме и т.д.). В этом приложении должны быть представлены схематические изображения алгоритма действий врача при данном заболевании, состоянии, синдроме (в прямоугольниках указывают действия, в ромбах – вопросы).

Информация для пациента / Information for the patient

В данном разделе должна быть описана необходимая информация, которую врач должен предоставить пациенту, при этом не должны быть указаны конкретные ЛП, названия учреждений, в которые может обратиться пациент и т.п., так как данная информация может быть предоставлена пациенту только его лечащим врачом.

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента / Assessment scales, questionnaires, and other tools for the assessment of patient condition

В Приложениях Г1 – Г№ указываются шкалы, опросники и другие валидизированные методы оценки состояния пациента, прогноза рисков возникновения осложнений и прогноза развития заболевания/состояния. Шаблон включения клинических шкал оценки, вопросников и других оценочных инструментов состояния пациента включает следующие пункты:

- Название на русском языке;
- Оригинальное название (если есть);
- Источник (официальный сайт разработчиков – при его наличии; публикация с валидацией);
- Тип: шкала оценки, индекс, вопросник или же другое (уточнить);
- Назначение;
- Содержание (шаблон);
- Ключ (интерпретация);
- Пояснения.

Изменения требований по разработке и оформлению клинических рекомендаций / Changes in the requirements to the development and formatting of clinical guidelines

По сравнению с «Требованиями к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе» [11] есть ряд важных изменений требований по разработке и оформлению КР с учетом Приказа Минздрава России от 28 февраля 2019 г. №103н [8,10]. Полный перечень изменений приведен в **таблице 5**.

Основные изменения приведены ниже [8,10,11,18]. В частности, изменен порядок разработки КР: введено новое требование относительно срока пересмотра («КР пересматриваются не реже одного раза в три года и не чаще одного раза в шесть месяцев»). Также регламентирован порядок и сроки разработки и пересмотра клинических рекомендаций. Введено новое требование относительно того, что КР разрабатываются по перечню заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), формируемому Минздравом РФ. Однако медицинские профессиональные некоммерческие организации имеют право разрабатывать КР по заболеваниям, состояниям, не включенным в данный перечень. Такие КР подлежат одобрению и утверждению в порядке, установленном настоящей статьей. Новыми требованиями также являются следующие: требование о необходимости получить поддержку не менее двух третей от числа голосов присутствующих на заседании членов рабочей группы для принятия решения; оформление

решения рабочей группы протоколом, который подписывается руководителем и членами рабочей группы, присутствовавшими на заседании; детализация состава рабочей группы (в них кроме врачей могут входить научные работники, специалисты в области доказательной медицины, социальные работники, представители пациентских организаций, юристы, представители страховых медицинских организаций, специалисты в области информационных технологий и международные консультанты).

Существенно изменена титульная страница: введено новое требование указывать возрастные группы; исключены информация о частоте пересмотра, поля ID и URL.

Из структуры КР исключен раздел «ключевые слова», изменены формулировки названий подразделов раздела «Краткая информация», также добавлен раздел «Клиническая картина». Исключено требование по обязательности подразделов «Консервативное лечение», «Хирургическое лечение», «Иное лечение», но при этом обязательными стали разделы «Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики» и «Дополнительная информация (в т.ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)». Также введен новый раздел «Организация оказания медицинской помощи».

Важные новые требования введены в содержании и правилах оформления КР. Теперь каждый тезис-рекомендация должен отвечать на вопросы: «что делать?», «кому делать?», «с какой целью?». КР должны разрабатываться с указанием медицинских услуг, предусмотренных номенклатурой медицинских услуг. Новым требованием является необходимость указывать только зарегистрированные на территории РФ лекарственные препараты, медицинские изделия и специализированные продукты лечебного питания. Также введено новое требование, согласно которому необходимо указывать критерии установления заболевания или состояния в разделе «Диагностика...». Новыми требованиями являются и требования выделять тремя звездочками наименование медицинского изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [15]; четырьмя звездочками – если тезис-рекомендация относится к специализированному продукту лечебного питания, включенному в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов [16], и знаком «решетки», если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, используемому не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата. В этом случае также необходимо указать способ применения лекарственного препарата; дозу и длительность его приема; ссылки на клинические исследования эффективности и безопасности применяемого режима дозирования при данном заболевании либо ссылки на соответствующие источники литературы. Также введены изменения методологии оценки УУР и УДД – теперь УУР и УДД определяются на основании единых шкал, утвержденных Приказом.

По сравнению с Проектом Методических рекомендаций по разработке и актуализации клинических рекомендаций [20] и Проектом методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций [21] также есть изменения. Сравнение Приказа Минздрава России от 28 февраля 2019 г. № 103н, Проекта Методических рекомендаций по разработке и актуализации клинических рекомендаций и Проекта методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций приводится в дополнительных материалах к данной публикации, доступных на сайте журнала

Таблица 5. Изменения требований по разработке и оформлению клинических рекомендаций с учетом вступления в силу Приказа Минздрава России от 28 февраля 2019 г. №103н по сравнению с «Требованиями к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе» [11,18].

Table 5. Requirements to the development and formatting of clinical guidelines considering the recent Order №103n of the Ministry of Health of Russia dated 28 Feb 2019 as compared with the “Requirements to the design of clinical guidelines for the placement in the Rubricator” [11,18].

1. Изменения порядка разработки клинических рекомендаций		
В проекте методических рекомендаций, до приказа	В приказе, действительное требование	Описание изменений
–	Клинические рекомендации пересматриваются не реже 1 раза в 3 года и не чаще 1 раза в 6 месяцев	Введено новое требование
Клинические рекомендации разрабатываются рабочей группой, состоящей из независимых и беспристрастных экспертов, и утверждаются профессиональными некоммерческими организациями по итогам их публичного обсуждения и рецензирования	<p>1. Клинические рекомендации разрабатываются по перечню заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), формируемому Министерством здравоохранения Российской Федерации в соответствии с частью 3 статьи 37 Федерального закона № 323-ФЗ (далее – перечень).</p> <p>2. Для разработки и пересмотра клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями формируются рабочие группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций (далее – рабочие группы).</p> <p>3. Медицинские профессиональные некоммерческие организации в течение 1 месяца со дня размещения Перечня на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (далее – официальный сайт Министерства) направляют в Министерство здравоохранения Российской Федерации уведомление о начале разработки клинических рекомендаций</p> <p>4. Медицинские профессиональные некоммерческие организации разрабатывают проекты клинических рекомендаций и организуют их общественное обсуждение, в том числе с участием научных организаций, образовательных организаций высшего образования, медицинских организаций, медицинских профессиональных некоммерческих организаций, их ассоциаций (союзов), указанных в части 5 статьи 76 Федерального закона № 323-ФЗ, а также посредством размещения в информационно телекоммуникационной сети «Интернет» в течение 4 месяцев со дня направления в Министерство здравоохранения Российской Федерации уведомления о начале разработки клинических рекомендаций.</p> <p>5. По окончании срока, указанного в пункте 6 настоящего Порядка, медицинская профессиональная некоммерческая организация направляет в Министерство здравоохранения Российской Федерации письменное заявление о разработке или пересмотре клинических рекомендаций (далее – заявление) на бумажном носителе и в электронном виде, содержащее следующие сведения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – наименование разработчика (почтовый адрес, контактный телефон, адрес электронной почты); – наименование проектов клинических рекомендаций с указанием кода заболевания или состояния (группы заболевания или состояний) в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; – возрастная категория пациентов. <p>6. К заявлению прилагаются клинические рекомендации. Научно-практический совет Министерства здравоохранения Российской Федерации создает рабочие группы и комиссии с привлечением иных медицинских профессиональных некоммерческих организаций, имеющих в своем составе медицинских работников по соответствующей специальности, в целях разработки клинических рекомендаций в случае непредставления клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями в указанный в пункте 6 настоящего Порядка срок, а также в случае, если по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний), включенным в Перечень, в течение 2 месяцев со дня размещения Перечня на официальном сайте Министерства не поступило уведомление о начале разработки клинических рекомендаций ни от одной медицинской профессиональной некоммерческой организации</p>	<p>Регламентированы порядок и сроки разработки и пересмотра клинических рекомендаций.</p> <p>Введено новое требование, однако необходимо отметить, что медицинские профессиональные некоммерческие организации имеют право разрабатывать клинические рекомендации по заболеваниям, состояниям (группам заболеваний, состояний), не включенным в перечень заболеваний, состояний (групп заболеваний, состояний). Такие клинические рекомендации подлежат одобрению и утверждению в порядке, установленном настоящей статьей</p>
–	Решения рабочей группы принимаются при поддержке не менее двух третей от числа голосов присутствующих на заседании членов рабочей группы	Введено новое требование

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 5 (продолжение). Изменения требований по разработке и оформлению клинических рекомендаций с учетом вступления в силу Приказа Минздрава России от 28 февраля 2019 г. №103н по сравнению с «Требованиями к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе» [11,18].

Table 5. Requirements to the development and formatting of clinical guidelines considering the recent Order №103n of the Ministry of Health of Russia dated 28 Feb 2019 as compared with the “Requirements to the design of clinical guidelines for the placement in the Rubricator” [11,18].

–	Решения рабочей группы оформляются протоколом, который подписывается руководителем рабочей группы и членами рабочей группы, присутствовавшими на заседании.	Введено новое требование
–	В состав рабочих групп могут привлекаться специалисты, участвующие в оказании медицинской помощи при заболевании или состоянии (группе заболеваний или состояний), по которым разрабатываются клинические рекомендации, научные работники, специалисты в области доказательной медицины, социальные работники, представители пациентских организаций, юристы, представители страховых медицинских организаций, специалисты в области информационных технологий и международные консультанты	Введено новое требование
2. Изменения титульной страницы		
В проекте методических рекомендаций, до приказа	В приказе, действительное требование	Описание изменений
Кодирование рассматриваемого заболевания/состояния/синдрома по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ 10)	Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	Изменена формулировка
–	Возрастная группа	Введено новое требование
Год утверждения клинических рекомендаций (частота пересмотра)	Год утверждения	Исключена частота пересмотра
Поле ID	–	Исключено
Поле URL	–	Исключено
Профессиональные ассоциации	Разработчик клинической рекомендации	Изменена формулировка
3. Изменения структуры клинических рекомендаций		
В проекте методических рекомендаций, до приказа	В приказе, действительное требование	Описание изменений
Ключевые слова – обязательный раздел;	–	Раздел исключен
1. Краткая информация – обязательный раздел;	Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	Изменена формулировка
Определение – краткое определение заболевания/состояния/синдрома Этиология и патогенез – краткая информация о механизмах патогенеза заболевания/состояния/синдрома Эпидемиология – краткая информация о эпидемиологической распространённости заболевания/состояния/синдрома на территории Российской Федерации и в мире Кодирование по МКБ 10 – указание кодов МКБ 10 заболевания/состояния/синдрома расшифровкой через длинное тире в столбик. При кодировании необходимо использовать латинский алфавит Классификация – краткая информация о действующей классификации	– Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). – Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). – Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. – Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). – Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).	Изменены формулировки названий подразделов раздела «Краткая информация», также добавлен раздел «Клиническая картина»
2. Диагностика – обязательный раздел;	Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	Изменена формулировка

Таблица 5 (продолжение). Изменения требований по разработке и оформлению клинических рекомендаций с учетом вступления в силу Приказа Минздрава России от 28 февраля 2019 г. №103н по сравнению с «Требованиями к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе» [11,18].

Table 5. Requirements to the development and formatting of clinical guidelines considering the recent Order №103n of the Ministry of Health of Russia dated 28 Feb 2019 as compared with the "Requirements to the design of clinical guidelines for the placement in the Rubricator" [11,18].

3. Лечение – обязательный раздел;	Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	Изменена формулировка
Раздел должен включать в себя следующие подразделы, форматирование подразделов должно быть в соответствии с п.3.1.2 «Форматирование заголовков 2-ого уровня»: 3.1. Консервативное лечение; 3.2. Хирургическое лечение; 3.3. Иное лечение	–	Исключено требование по обязательности подразделов «3.1. Консервативное лечение», «3.2. Хирургическое лечение», «3.3. Иное лечение»
4. Реабилитация – обязательный раздел;	Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.	Изменена формулировка
5. Профилактика и диспансерное наблюдение* – рекомендуемый раздел	Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	Изменена формулировка, раздел стал обязательным
–	Организация оказания медицинской помощи	Введен новый раздел
6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома* – рекомендуемый раздел	Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	Изменена формулировка, раздел стал обязательным
Приложение А1. Состав Рабочей группы – обязательный раздел	Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	Изменена формулировка
Приложение А3. Связанные документы	Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	Изменена формулировка
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента – обязательный раздел	Приложение Б. Алгоритмы действий врача	Изменена формулировка
Приложение Г1-Г... Шкалы оценки, опросники и т.д., приведенные в тексте клинических рекомендаций* – рекомендуемый раздел	Приложение Г1-ГН Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	Изменена формулировка
4. Изменения в содержании и правилах оформления		
В проекте методических рекомендаций, до приказа	В приказе, действительное требование	Описание изменений
–	– каждый тезис-рекомендация отвечает на следующие вопросы: «что делать?», «кому делать?», «с какой целью?»	Введено новое требование
–	Клинические рекомендации разрабатываются с указанием медицинских услуг, предусмотренных номенклатурой медицинских услуг	Введено новое требование
–	В клинические рекомендации включаются лекарственные препараты, медицинские изделия и специализированные продукты лечебного питания, имеющие государственную регистрацию	Введено новое требование – указываются только зарегистрированные на территории РФ лекарственные препараты, медицинские изделия и специализированные продукты лечебного питания
–	В разделе клинических рекомендаций «Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики» указываются: ..., а также критерии установления заболевания или состояния	Введено новое требование – необходимо указывать критерии установления заболевания или состояния в разделе «Диагностика...»

Таблица 5 (продолжение). Изменения требований по разработке и оформлению клинических рекомендаций с учетом вступления в силу Приказа Минздрава России от 28 февраля 2019 г. №103н по сравнению с «Требованиями к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе» [11,18].

Table 5. Requirements to the development and formatting of clinical guidelines considering the recent Order №103n of the Ministry of Health of Russia dated 28 Feb 2019 as compared with the “Requirements to the design of clinical guidelines for the placement in the Rubricator” [11,18].

–	В разделе клинических рекомендаций «Организация оказания медицинской помощи» указываются этапы оказания медицинской помощи, медицинские показания к госпитализации в медицинскую организацию и основания выписки пациента из медицинской организации	Введено новое требование
–	Названия фармакотерапевтических групп лекарственных препаратов в соответствии с анатомо-терапевтической-химической классификацией, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, или международные непатентованные или группировочные, или химические наименования лекарственных препаратов для медицинского применения, а в случаях их отсутствия – торговые наименования лекарственных препаратов для медицинского применения указываются в зависимости от данных об эффективности и безопасности их применения в случае если тезис-рекомендация относится к применению лекарственных препаратов	Введено новое требование
–	Наименование медицинского изделия выделяется тремя звездочками (***) в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека, при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2018 г. N 3053-р) (Собрание законодательства Российской Федерации, 2019, N 2, ст. 196)	Введено новое требование
–	Наименование специализированного продукта лечебного питания выделяется четырьмя звездочками (****) в случае, если тезис-рекомендация относится к специализированному продукту лечебного питания, включенному в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов (Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2019 год, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 22 октября 2018 г. N 2273-р) (Собрание законодательства Российской Федерации, 2018, N 44, ст. 6786)	Введено новое требование
–	Перед наименованием лекарственного препарата ставится знак «#», а также указываются сведения о способе применения лекарственного препарата и дозе, длительности его приема с указанием ссылок на клинические исследования эффективности и безопасности применяемого режима дозирования при данном заболевании либо ссылок на соответствующие источники литературы в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, используемому в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата. Указание лекарственных препаратов для медицинского применения, используемых в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, без указанных выше сведений и ссылок на клинические исследования эффективности и безопасности данного режима при данном заболевании не допускается	Введено новое требование – в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, используемому в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, кроме знака «#» необходимо также указать: - способ применения лекарственного препарата; - дозу и длительность его приема; - ссылки на клинические исследования эффективности и безопасности применяемого режима дозирования при данном заболевании либо ссылки на соответствующие источники литературы

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 5 (окончание). Изменения требований по разработке и оформлению клинических рекомендаций с учетом вступления в силу Приказа Минздрава России от 28 февраля 2019 г. №103н по сравнению с «Требованиями к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе» [11,18].

Table 5. Requirements to the development and formatting of clinical guidelines considering the recent Order №103n of the Ministry of Health of Russia dated 28 Feb 2019 as compared with the “Requirements to the design of clinical guidelines for the placement in the Rubricator” [11,18].

<p>В разделах Приложений Г размещаются шаблоны шкал оценки, опросников и иных документов, помогающих медицинскому работнику в процессе принятия решения о выборе метода лечения пациента. Форматирование текста в разделе должно соответствовать п.3.1 «Общие принципы форматирования». Каждый новый шаблон размещается в новом Приложении. Раздел заполняется Рабочей группой</p>	<p>Все шкалы оценки, за исключением шкал оценки, используемых для оценки уровней достоверности доказательств (далее – УДД) и уровней убедительности рекомендаций (далее – УУР), вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента указываются в Приложениях П-ТН (приложение № 1 к настоящим Требованиям); Шаблон включения клинических шкал оценки, вопросников и других оценочных инструментов состояния пациента</p>	<p>Изменена формулировка Определен шаблон включения в Приложения Г-К... клинических шкал оценки, вопросников и других оценочных инструментов состояния пациента</p>
<p>5. Изменения методологии оценки УДД и УУР</p>		
<p>В проекте методических рекомендаций, до приказа</p>	<p>В приказе, действительное требование</p>	<p>Описание изменений</p>
<p>–</p>	<p>Тезисы-рекомендации в клинических рекомендациях сопровождаются ссылками на источники литературы и указанием УДД и УУР данного тезиса-рекомендации в соответствии с едиными шкалами оценки УДД и УУР (приложение № 2 к настоящим Требованиям), описанными в шкалах оценки при разработке или пересмотре клинических рекомендаций, оценка УДД и УУР проводится на основании единых шкал оценки (приложение № 2 к настоящим Требованиям)</p>	<p>Введено новое требование – УДД и УУР определяется на основании единых шкал, утвержденных Приказом</p>

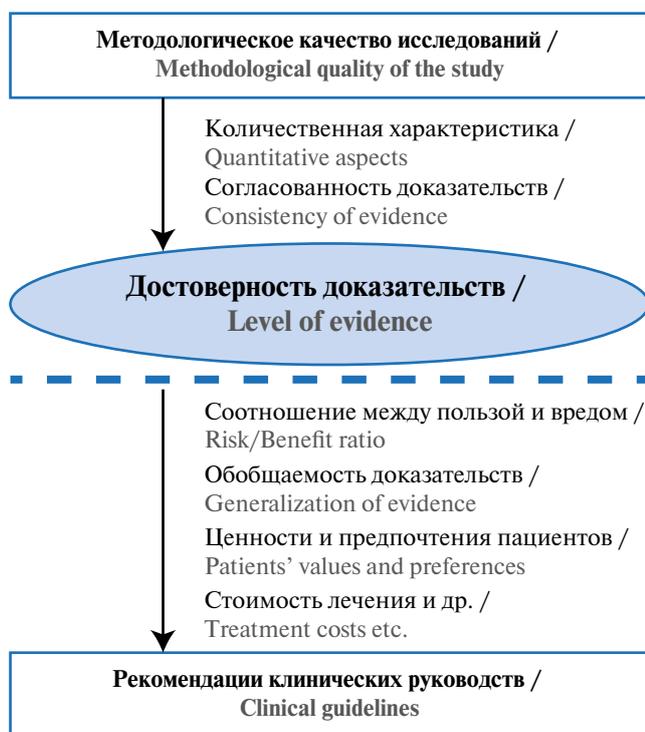


Рисунок 2. Последовательность действий при разработке клинических рекомендаций (КР) [22,23].

Figure 2. The sequence of steps in developing of clinical guidelines (CG) [22,23].

<http://www.pharmacoconomics.ru>. Также актуальная версия доступна по ссылке на официальном сайте ЦЭКМП: <https://rosmedex.ru/kr/recom/>.

Весь процесс разработки КР должен начинаться с оценки методологического качества исследований и оценки достоверности доказательств (рисунок 2). Этапы определения достоверности доказательств и составления рекомендаций должны проводиться последовательно, предпочтительно с присвоением отдельного УДД и УУР. Несмотря на то что высокий УДД в большинстве случаев ассоциируется с высоким УУР, доказательства с определенным УДД не всегда подразумевают такой же УУР [22].

Обсуждение / Discussion

Введение четкого определения КР и внедрение в КР в рутинную практику – безусловно, большой шаг вперед в деле совершенствования медицинской помощи в Российской Федерации. Унификация подходов к лечению, использование современных методов диагностики и лечения, доказавших свою эффективность и безопасность, позволит улучшить преемственность между ЛПУ и отдельно взятыми специалистами.

В нормативных актах, определяющих разработку и обновление КР, впервые законодательно регламентировано понятие доказательной медицины. При обязательном следовании КР увеличится уровень профессиональной экспертизы практикующих специалистов, которые будут больше рекомендовать подходы к диагностике и терапии, основанные на доказательной медицине. Объем рекомендаций методик и ЛП, не имеющих доказательной базы, наоборот, будет уменьшаться (при условии, что такие методы диагностики и лечения не будут упоминаться в тезисах-рекомендациях обновленных КР).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Внедрение КР должно оказать позитивное влияние на медицинское страхование и судебные решения, принимаемые в отношении врачебных ошибок. Соблюдение КР должно являться более объективным и прозрачным критерием качества оказанной медицинской помощи, чем суждения на основе экспертных оценок.

Большую практическую значимость имеет регулирование использования ЛП вне инструкции по медицинскому применению (off label). Сегодня это большая проблема, поскольку ряд ЛП в массовом порядке выписывается off label, особенно в детской практике, отчасти из-за отсутствия препаратов с доказанной эффективностью, разрешенных для детской возрастной группы, или на основании предыдущего личного опыта лечащего врача. Теперь если ЛП предполагается использовать не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в Инструкции по применению, необходимо указывать ссылки на клинические исследования эффективности и безопасности применяемого режима дозирования при данном заболевании либо ссылки на соответствующие первоисточники. В отношении ряда ЛП такая доказательная база есть (например, использование высоких доз левоцетиризина и дезлоратадина при крапивнице при отсутствии ответа на стандартные дозировки [24,25]). Для других широко применяемых в рутинной практике ЛП таких доказательств недостаточно. Так, недостаточно доказательств на использование в детской практике калия и магния аспарагината в составе комплексной терапии, направленной на понижение внутричерепного давления; ГАМК-ергических анксиолитиков, и в первую очередь, бензодиазепина [26]. Необходимость приводить ссылки на доказательную базу, включая публикации результатов клинических исследований, будет препятствием для включения в КР и, соответственно, использования в рутинной клинической практике препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью, а также назначения off label. Вместе с тем, оставлена возможность делать такие назначения решением врачебной комиссии (консилиума), что расширяет возможности, хотя и способствует увеличению затрат времени и ресурсов практикующих специалистов на ведение документооборота.

Вместе с тем, в течение всего времени концепция КР собирала критические замечания от представителей профессионального врачебного сообщества и медицинских юристов [27-30].

Так, на момент подготовки данной публикации Минздравом РФ еще не утверждён Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), по которым разрабатываются КР, хотя заложены довольно ограниченные сроки на их разработку. Также не регламентированы форма и порядок направления в Минздрав РФ уведомления о начале разработки КР, которые медицинские профессиональные некоммерческие организации должны направить в течение месяца после публикации данного Перечня.

В нормативных документах указывается, что медицинским профессиональным некоммерческим организациям на разработку проекта КР и общественное обсуждение отводится срок в четыре месяца с даты направления в Минздрав РФ уведомления о начале разработки КР. Однако не специфицируется, сколько из этих четырех месяцев необходимо потратить на разработку, а сколько – на процедуру общественного обсуждения. Чрезмерное сокращение продолжительности общественного обсуждения несет в себе риски обесценивания значимости разработки КР. Порядок общественного обсуждения также не детализирован, в частности, на каких ресурсах в сети интернет должен быть размещен проект КР, как должен быть организован доступ к документу.

Приказом определено направление Заявления о разработке и пересмотре КР вместе с текстом проекта КР по окончании четырех месяцев разработки и общественного обсуждения, то есть точный срок направления этих документов не регламентирован. Так, направление пакета документов, например, через

год после окончания процесса, формально не противоречит регламенту.

Разработка проекта КР и организация общественного обсуждения требуют значительных ресурсов, включая привлечение ведущих экспертов, научную работу по селекции публикаций и валидации доказательной базы. Выделение ресурсов нормативными актами сейчас не предусмотрено. Предполагается, что ресурсы будут выделять сами медицинские профессиональные некоммерческие организации. В этих условиях есть риск низкой заинтересованности высококвалифицированных экспертов, привлечения для такой работы наименее квалифицированных кадров, причем в качестве неоплачиваемой дополнительной нагрузки, что не способствует их мотивации. Это может повлечь копирование зарубежных гайдлайнов либо создание проектов КР низкого качества [28-30].

Общепризнанной методики оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций не существует [31]. В мире наиболее распространены методики SIGN, OCEBM, GRADE, АНСРР/АНРК, NHMRC и NCCN. SIGN (англ. – Scottish Intercollegiate Guidelines Network Levels of Evidence and Grades of Recommendations) предусматривает оценку УДД по категориям от 1 до 4 на основании иерархии дизайнов исследований. УУР имеет буквенные обозначения А, В, С, D, которые отражают степень достижения клинического эффекта [32]. В шкале OCEBM (англ. – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence) оценивается только УДД по категориям от 1 до 5 на основании иерархии дизайнов исследований, при этом оценка УУР не производится [33]. GRADE (англ. – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). предусматривает оценку УДД для каждого исхода заболевания/состояния по четырем категориям от высокого до очень низкого, наивысшую категорию имеют рандомизированные клинические исследования (РКИ), в то время как систематические обзоры и метаанализы не оцениваются. УУР оценивается только по двум градациям (сильная или слабая рекомендация) в зависимости от соотношения преимуществ и недостатков медицинского вмешательства [34,35]. АНСРР/АНРК (англ. – Agency for Health Care Policy and Research / Agency for Health Care Research and Quality) предусматривает оценку УДД по градациям от 1 до 5 на основании иерархии дизайнов исследований, а УУР по градациям с буквенными обозначениями от А до Е [36]. В шкале NHMRC (англ. – National Health and Medical Research Council levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines) оценка УДД не предусмотрена, оцениваются отдельные параметры каждого исследования. УУР имеет градации с буквенными обозначениями А, В, С, D, которые определяются суммированием результатов отдельных параметров оценки [37]. В шкале NCCN (англ. – National Comprehensive Cancer Network Categories of Evidence and Consensus and Categories of Preference) оценивается только итоговый УУР, при определении которого учитываются качество исследований в соответствии с иерархией дизайнов, их количественные показатели и согласованность результатов. В соответствии с полученными данными рекомендациям присваивается категория от 1 до 3 [38]. Ассоциация SIGN в 2009 г. приняла решение использовать для определения УДД и УУР основные принципы методологии GRADE [31,39]. В последнее время большинство разработчиков КР в мире также используют систему GRADE. Журавлева Н. И. с соавт. провели анализ использования шкал УУР и УДД в российской практике разработки КР. Их анализ позволил сделать однозначный вывод об отсутствии единого подхода к их оценке при разработке КР профессиональными некоммерческими медицинскими организациями в РФ. Большое число применяемых методик делает процесс оценки медицинских технологий непрозрачным и даже ошибочным как на этапе формирования КР, так и при последующем принятии решений медицинскими работниками и организаторами

здравоохранения. При этом наиболее часто применялась шкала оценки SIGN [31].

Регламентированные Приказами МЗ РФ методы оценки УДД и УУР в КР во многом несут черты подхода SIGN. При этом в требования к КР не вошел исходно применявшийся в шкале SIGN т.н. уровень GPP (англ. – good practice points, сложившаяся клиническая практика). Сотрудниками отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России был проведен опрос ведущих экспертов России в области доказательной медицины с целью формирования подходов по уточнению места уровня GPP в единой методологии по оценке УДД и УУР [40]. Опрос выявил сильную неоднородность мнений и отсутствие единой позиции экспертного сообщества по определению GPP для вмешательств, для которых отсутствуют доказательства выше уровня «мнение эксперта». В частности, многие разработчики КР опасаются отказа практикующих врачей от следования тезисам-рекомендациям с уровнем «мнение эксперта», которым не может быть присвоен уровень GPP в соответствии с разработанной методологией, несмотря на то, что механизм определения и уровня «мнение эксперта», и уровня GPP основан на достижении консенсуса при отсутствии научных доказательств. В связи с этим внедрение уровня GPP в методологию оценки УДД и УУР при разработке КР, требования к их структуре, составу и научной обоснованности, было признано нецелесообразным [40]. Ряд экспертов считают, что было бы оправданно внедрить для оценки уровня доказательности и убедительности рекомендаций систему GRADE или иную международную шкалу вместо того, чтобы имплементировать проприетарную систему оценки УУР и УДД, как это реализовано сейчас.

Наличие государственного контроля в виде научно-практического совета вселяет представителям некоторых медицинских профессиональных некоммерческих организаций опасения в непрозрачности решений, которые будут приниматься данным советом. Также Совет должен принять одно из следующих решений: одобрение проекта КР, отклонение проекта КР или направление проекта КР на доработку. Заседания Совета проводятся по мере поступления КР, но не реже одного раза в три месяца. Однако срок рассмотрения проекта конкретной КР Приказом не регламентирован. Также не определено, в какой срок после получения вердикта Совета медицинская профессиональная некоммерческая организация должна выполнить доработку проекта КР; должно ли быть организовано общественное обсуждение доработанного проекта КР; в какой срок доработанный проект будет рассмотрен Советом; порядок действий, если подготовившая проект КР медицинская профессиональная некоммерческая организация по каким-либо причинам на станет заниматься доработкой проекта. Также не специфицирован порядок действий на случай, если Совет отклонит проект КР [27,28,29,30].

Ряд критиков указывают на риск нескоординированных действий и дублирования процессов в случае, если в одном и том же терапевтическом направлении работают несколько ассоциаций. Например, в гастроэнтерологии в РФ действуют Российская гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА), научное общество гастроэнтерологов России (НОГР), Российское общество по изучению печени (РОПИП), Российское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Все эти медицинские профессиональные некоммерческие организации занимаются валидацией и разработкой клинических рекомендаций. Есть и региональные ассоциации гастроэнтерологов. Похожая ситуация имеет место и по ряду других терапевтических направлений. Сейчас Приказы Минздрава РФ допускают параллельную несогласованную подготовку проектов нескольких версий КР по одному и тому же заболеванию (состоянию). Однако, согласно ФЗ № 323, по одной нозологии может быть утверждено не больше одной КР. При этом не определены критерии отбора медицинских профес-

сиональных некоммерческих организаций, подходы к организации научно-практическим советом работ по совместной разработке КР, особенно если имеется несколько проектов КР по одной и той же нозологии, разработанных разными медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Похожая ситуация и с пересмотром КР. Критики считают, что остались открытыми следующие вопросы: «Нужно ли медицинским профессиональным некоммерческим организациям подавать уведомление в Минздрав о начале работы по пересмотру КР?», «В какой срок должна быть организована работа по пересмотру КР?», «Требуется ли общественное обсуждение проекта пересмотренной КР?», «Какая медицинская профессиональная некоммерческая организация должна/может подготовить проект пересмотренной КР — только утвердившая КР или любая другая?», «Как должен действовать Совет, если таких проектов пересмотра КР поступит несколько?» [27,28].

Регламент предусматривает выделение в тексте КР тех ЛП, медицинских изделий и специализированных продуктов медицинского питания, которые входят, соответственно, в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП), Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов. Поскольку периодичность пересмотра данных перечней чаще, чем максимальный срок пересмотра КР, в реальной практике КР должны будут пересматриваться не реже, чем данные Перечни. Также не определено, на кого будет возложена задача по регулярной проверке изменения статуса ЛП, медицинских изделий и специализированных продуктов медицинского питания в данных Перечнях и инициации пересмотра/актуализации КР при необходимости. Похожие риски и с предоставлением в разделе «Справочные материалы» КР информации из Инструкций по медицинскому применению ЛП. В Инструкции компаний-производителей или регулятором с различной периодичностью вносятся изменения, поэтому есть риск, что практикующий специалист будет следовать устаревшей версии Инструкции, ориентируясь на информацию в разделе «справочные материалы» КР, а не на действующую версию Инструкции по медицинскому применению ЛП [27,28,29].

Среди других комментариев можно отметить неясный порядок действий при ситуации, когда тезисы-рекомендации в утвержденных (и обязательных к применению) КР выходят за рамки тезисов-рекомендаций или противоречат таковым в авторитетных международных гайдлайнах. Например, в зарубежных гайдлайнах нет рекомендаций применять иммуномодуляторы при ОРВИ или гепатопротекторы при неалкогольной жировой болезни печени, а в отечественных КР такие рекомендации могут присутствовать. Похожая ситуация – если необходима форма ЛП, не зарегистрированная в РФ. Например, в детской практике необходимы свечи с диазепамом для контроля судорожных приступов, но данная форма не имеет регистрации в ГРЛС. Действующим законодательством установлена возможность ввоза и применения по жизненным показаниям незарегистрированных в РФ лекарственных препаратов [41]. Но такие препараты априори окажутся вне утвержденных КР, хотя в зарубежных гайдлайнах они присутствуют.

Существующие различия в оснащенности ЛПУ, уровне подготовки специалистов и в доступе населения к медицинской помощи увеличивают риск отступления от исполнения утвержденных КР. Например, многие методы инструментальной и лабораторной диагностики, привычные в многопрофильных стационарах крупных мегаполисов, просто недоступны жителям отдаленных регионов.

Отдельно следует отметить юридический конфликт между КР, стандартами и порядками. Медицинские юристы полагают, что поскольку КР разрабатываются и утверждаются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями,

которые не являются органами государственной власти или органами местного самоуправления, то их акты не являются нормативно-правовыми и не создают правовых норм. Даже одобрение КР научно-практическим советом Минздрава РФ не даст повода считать КР нормативным актом. Из этого следует отсутствие правовой возможности ставить стандарты медицинской помощи в зависимости от КР, поскольку нормативный правовой акт, которым является стандарт медицинской помощи, не может быть поставлен в зависимость от ненормативного акта [27]. Также, поскольку КР не являются нормативно-правовыми актами, к ним нельзя апеллировать во время судебных разбирательств [42].

Заклучение / Conclusion

Внедрение КР является важным шагом вперед как для унификации подходов к профилактике, диагностике, лечению и реабилитации, так и для приближения качества оказания медицинской

помощи к стандартам доказательной медицины. Впервые законом регламентировано, что КР должны содержать структурированную информацию, основанную на научных доказательствах. Это дает основания надеяться на снижение доли вмешательств, не имеющих доказательной базы, в повседневной клинической практике.

Очевидно, что некоторые аспекты процесса разработки и утверждения КР нуждаются в дальнейшем совершенствовании. Это закономерно и является неотъемлемой частью любого процесса, предусматривающего масштабные изменения нормативной базы и сложившейся практики. Практика быстрой и конструктивной реакции разработчиков законопроекта на комментарии и замечания представителей профессионального сообщества позволяет выразить надежду на то, что совершенствование подходов продолжится. В целом последовательное внедрение обязательного следования КР в клиническую практику к 2022 г. имеет высокие шансы позитивно повлиять на качество оказания медицинской помощи.

Литература:

1. Яковлев В.М. и др. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей. М. 2016; Т. 520.
2. Серов В.Н. и др. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М. 2016.
3. Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (6): 20-40.
4. Моштова Л.К., Нестерова А.П., Егорова Е.А. Клинические рекомендации. *Офтальмология*. М. 2007; 204.
5. Федеральный Закон № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», утвержден 21.11.2011 г. Собрание законодательства Российской Федерации. 2018; № 53.
6. Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».
7. Приказ Минздрава России от 28 февраля 2019 года № 102н «Положение о научно-практическом совете Минздрава России».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
9. Рубрикатор клинических рекомендаций. [Электронный ресурс]. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html. Дата доступа: 19.03.2019.
10. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭККМП) Минздрава РФ. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/>. Дата доступа: 19.03.2019.
11. Требования к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2017/09/Trebovaniya-k-KR.pdf>. Дата доступа: 19.03.2019.
12. Госдумой принят закон о клинических рекомендациях, наделяющий их статусом обязательных к исполнению. Группа «ВКонтакте» «Аккредитация врачей». [Электронный ресурс]. URL: [\[vrachi-spb.ru/novosti/prinyat-zakon-o-klin-rekomend\]\(http://vrachi-spb.ru/novosti/prinyat-zakon-o-klin-rekomend\). Дата доступа: 13.03.2019.](http://</div><div data-bbox=)

13. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х., Гомберг М.А., Хрянин А.А. Эффективность и безопасность глюказаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019; 13 (2): 132-154. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154.

14. Государственный Реестр Лекарственных Средств. [Электронный ресурс]. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. URL: Дата доступа: 24.03.2019.

15. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг». (Собрание законодательства Российской Федерации, 2019, № 2, ст. 196).

16. Распоряжение Правительства Российской Федерации № 2273-р от 22 октября 2018 г. «Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2019 год». Собрание законодательства Российской Федерации. 2018; № 44, ст. 6786.

17. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1183н (ред. от 01.08.2014) «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников». [Электронный ресурс]. URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-20122012-n-1183n/>. Дата доступа: 14.03.2019.

18. Изменения требований по разработке и оформлению клинических рекомендаций с учетом вступления в силу Приказа Минздрава России от 28 февраля 2019 г. № 103н по сравнению с «Требованиями к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе». [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/05/Izmeneniya-Trebovaniy.pdf>. Дата доступа: 19.03.2019.

19. Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденный распоряжением

- Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2018 г. № 3053-р (Собрание законодательства Российской Федерации, 2019, № 2, ст. 196).
20. Проект Методических рекомендаций по разработке и актуализации клинических рекомендаций (версия 1.1). [Электронный ресурс]. URL: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-razrab.-KR_v1.pdf. Дата доступа: 19.03.2019.
21. Проект методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций (версия 1.1). [Электронный ресурс]. URL: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-shkalam_v1.pdf. Дата доступа: 19.03.2019.
22. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские Технологии. Оценка и выбор*. 2012; 4: 10-24.
23. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence. Evidence Report/Technology Assessment Number 47. Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication No. 02-E016, April 2002, 199.
24. Staevska M. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125 (3): 676-682.
25. Sharma V. K. et al. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017; 28 (6): 539-543.
26. Акарачкова Е.С., Веселова А.Н., Блинов Д.В., Котова О.В., Лебедева Д.И., Царева Е.В., Травникова Е.В. Стресс у детей и подростков. Причины и последствия, лечение и профилактика. Методические рекомендации для врачей. М. 2018; 83 с.
27. Габай П. Клинические нерекомендации Минздрава. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.kormed.ru/baza-znaniy/kontrol-kachestva-medicinskoj-pomoschi/klinicheskie-nerekomendatsii-minzdrava/#hcq=DBXzotr>. Дата доступа: 26.03.2019.
28. Бранд П. Клинические рекомендации (КР). Краткий анализ. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.facebook.com/100002993238093/posts/1773718619404562/>. Дата доступа: 26.03.2019.
29. Врачи раскритиковали законопроект о клинических рекомендациях. *Vademecum*. 10.07.2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://vademecum.ru/news/2018/07/10/vrachi-raskritikovali-zakonoproekt-o-klinicheskikh-rekomendatsiyakh/>. Дата доступа: 26.03.2019.
30. Новый статус клинических рекомендаций: мнения. *Vademecum*. 04.12.2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://vademecum.ru/news/2018/05/04/novyy-status-klinicheskikh-rekomendatsiy-mneniya/>. Дата доступа: 26.03.2018.
31. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2019; 12 (1): 34-41. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41>.
32. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Quick reference guide November 2015. [Электронный ресурс]. URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf. Дата обращения: 28.03.2019.
33. OCEBM Levels of Evidence Working Group «The Oxford 2011 Levels of Evidence» Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Дата обращения: 28.03.2019.
34. Guyatt G.H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336 (7650): 924-926.
35. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G.E., Liberati A., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 1049.
36. The NCBI Handbook, 2nd Edition. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20542/table/A5857/?report=objectonly>. Дата обращения: 28.03.2019.
37. NHMRC levels of evidence and grade of recommendations. 2009. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.mja.com.au/sites/default/files/NHMRC.levels.of.evidence.2008-09.pdf>. Дата обращения: 26.01.2019.
38. NCCN Categories of Evidence and Consensus. [Электронный ресурс]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx. Дата обращения: 26.01.2019.
39. Applying the GRADE methodology to SIGN guidelines: core principles. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/gradeprinciples.pdf>. Дата обращения: 29.03.2019.
40. Уровень GPP не вошел в требования к клиническим рекомендациям [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/uroven-gpp-ne-voshel-v-trebovaniya-k-klinicheskim-rekomendatsiyam/>. Дата доступа: 17.03.2019.
41. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 9 августа 2005 года №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».
42. Минздрав продумает, как сопоставить клинические рекомендации и тарифы ОМС. *Vademecum*. [Электронный ресурс]. URL <https://vademecum.ru/news/2018/07/30/minzdrav-produmaet-kak-sopostavit-klinicheskie-rekomendatsii-i-tarif-y-oms/>. Дата доступа: 14.03.2019.

References:

1. Yakovlev V.M. et al. Dysplasia of the connective tissue in the practice of primary care physicians: a guide for physicians (in Russ.). Moscow. 2016; T. 520.
2. Serov V.N. et al. Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology (in Russ.). Moscow. 2016.
3. Ivashkin V.T. et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver on the management of adult patients with alcoholic liver disease. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* (in Russ.). 2017; 27 (6): 20-40.
4. Moshetova L.K., Nesterova A.P., Egorova E.A. Clinical guidelines. Ophthalmology (in Russ.). Moscow. 2007; 204.
5. Federal Law № 323 "On the Principles of Health Protection of Citizens in the Russian Federation", approved on November 21, 2011. Meeting of the legislation of the Russian Federation. 2018; No. 53 (in Russ.).
6. Federal Law of December 25, 2018 № 489-ФЗ "On Amendments to Article 40 of the Federal Law "On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation" and the Federal Law "On the Basics of the Protection of Citizens' Health in the Russian Federation" on clinical recommendations" (in Russ.).
7. Order of the Ministry of Health of Russia dated February 28, 2019 № 102n "Regulations on the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of Russia" (in Russ.).
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 28, 2019 No. 103n "On approval of the procedure and terms for the development of clinical guidelines, their revision, the standard form

of clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific validity of the information included in clinical guidelines" (in Russ.).

9. Rubricator of clinical recommendations (in Russ.) [Electronic resource]. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html. Accessed: 05.03.2019.

10. Federal State Budgetary Institution "Center for Expertise and Control of Quality of Medical Care" (CECKMP) of the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ.). [Electronic resource]. URL: <https://rosmedex.ru/>. Accessed: 05.03.2019.

11. Requirements for the design of clinical guidelines for placement in the Rubricator. (in Russ.). [Electronic resource]. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2017/09/Trebovaniya-k-KR.pdf>. Accessed: 19.03.2019.

12. The State Duma adopted a law on clinical guidelines, which gives them mandatory status. Group "VKontakte" "Accreditation of doctors." (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <http://vrachi-spb.ru/novosti/prinyat-zakon-o-klubn-rekomend>. Accessed: 13.03.2019.

13. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Vikulov G.Kh., Gomberg M.A., Khryanin A.A. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in the treatment of diseases associated with human papillomavirus: a systematic review. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya / Obstetrics, Gynecology and Reproduction* (in Russ.). 2019; 13 (2): 132-154. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154.

14. State Register of Medicines. (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 24.05.2019.

15. Order of the Government of the Russian Federation of December 31, 2018 № 3053-р "On approval of the lists of medical products implanted into the human body when providing medical care under the program of state guarantees of free medical care to citizens and prescriptions for medical products when providing social services". (Meeting of the legislation of the Russian Federation, 2019, № 2, Art. 196) (in Russ.).

16. Order of the Government of the Russian Federation № 2273-р dated October 22, 2018 "List of specialized therapeutic food products for children with disabilities for 2019". Meeting of the legislation of the Russian Federation. 2018; № 44, art. 6786 (in Russ.).

17. Order of the Ministry of Health of Russia dated 12/20/2012 № 1183n (ed. Dated 08/01/2014) "On approval of the Nomenclature of positions of medical workers and pharmaceutical workers" (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrav-rossii-ot-20122012-n-1183n/>. Accessed: 14.03.2019.

18. Changes in the requirements for the development and execution of clinical guidelines, taking into account the entry into force of the Order of the Ministry of Health of Russia dated February 28, 2019 № 103n compared with the "Requirements for the design of clinical guidelines for placement in the Rubricator". (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/05/lzmeneniya-Trebovaniy.pdf>. Accessed: 19.03.2019.

19. Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2018 г. № 3053-р (Собрание законодательства Российской Федерации, 2019, № 2, ст. 196). (in Russ.)

20. Draft Guidelines for the development and updating of clinical guidelines (version 1.1) (in Russ.) [Electronic resource]. URL: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-razrab.-KR_v1.pdf. Accessed: 19.03.2019.

21. Draft guidelines for assessing the reliability of evidence and credibility of recommendations (version 1.1) (in Russ.) [Electronic resource]. URL: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-shkalam_v1.pdf. Accessed: 19.03.2019.

22. Andreeva N.S., Rebrova O.Yu., Zorin N.A., Avksentyeva M.V., Omelyanovskiy V.V. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: a comparative description and prospects for unification. *Meditsinskie Tekhnologii. Otsenka i vybor* (in Russ.). 2012; 4: 10-24.

23. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence. Evidence Report/Technology Assessment Number 47. Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication № 02-E016, April 2002, 199.

24. Staevska M. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125 (3): 676-682.

25. Sharma V.K. et al. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017; 28 (6): 539-543.

26. Akarachkova E.S., Veselova A.N., Blinov D.V., Kotova O.V., Lebedeva D.I., Tsareva E.V., Travnikova E.V. Stress in children and adolescents. Causes and effects, treatment and prevention. Methodical recommendations for doctors. Moscow. 2018; 83 s.

27. Gabai P. Clinical Non-Recommendations of the Ministry of Health (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <https://www.kormed.ru/baza-znaniy/kontrol-kachestva-medicinskoi-pomoschi/klinicheskie-nerekomendatsii-minzdrava/#hcq=DBXzotr>. Accessed: 26.03.2019.

28. Brand P. Clinical guidelines (KR). Brief analysis (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <https://www.facebook.com/100002993238093/posts/1773718619404562/>. Accessed: 26.03.2019.

29. Doctors criticized the clinical guidelines bill. *Vademecum*. 10.07.2018 (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <https://vadecum.ru/news/2018/07/10/vrachi-raskritikovali-zakonoproekt-o-klinicheskikh-rekomendatsiyakh/>. Accessed: 26.03.2019.

30. New status of clinical recommendations: opinions. *Vademecum*. (in Russ.) [Electronic resource]. URL: <https://vadecum.ru/news/2018/05/04/novyiy-status-klinicheskikh-rekomendatsiy-mneniya/>. Accessed: 26.03.2018.

31. Zhuravleva N.I., Shubina L.C., Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]*. 2019; 12 (1): 34-41 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41.

32. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Quick reference guide November 2015. [Electronic resource]. URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf. Accessed: 28.03.2019.

33. OCEBM Levels of Evidence Working Group «The Oxford 2011 Levels of Evidence» Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Electronic resource]. URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Accessed: 28.03.2019.

34. Guyatt G.H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336 (7650): 924-926.

35. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G.E., Liberati A., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 1049.

36. The NCBI Handbook, 2nd Edition. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20542/table/A5857/?report=objectonly>. Accessed: 28.03.2019.

37. NHMRC levels of evidence and grade of recommendations. 2009. [Electronic resource]. URL: <https://www.mja.com.au/sites/default/files/NHMRC.levels.of.evidence.2008-09.pdf>. Accessed: 26.01.2019.

38. NCCN Categories of Evidence and Consensus. [Electronic resource]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx. Accessed: 26.01.2019.

39. Applying the GRADE methodology to SIGN guidelines: core principles. [Electronic resource]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/grade-principles.pdf>. Accessed: 29.03.2019.

40. The level of GPP is not included in the requirements for clinical guidelines (in Russ) [Electronic resource]. URL: <https://rosmedex.ru/uroven-gpp-ne-voshel-v-trebovaniya-k-klinicheskim-rekomendaciyam/>. Accessed: 17.03.2019.

41. Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation of August 9, 2005 № 494 “On the Procedure for Using Medicinal Products in Patients for Life Conditions” (in Russ).

42. The Ministry of Health will consider how to compare clinical recommendations and compulsory health insurance tariffs. Vademecum (in Russ). [Elektronnyi resurs]. URL <https://vademec.ru/news/2018/07/30/minzdrav-produmaet-kak-sopostavit-klinicheskie-rekomendatsii-i-tarifuy-oms/>. Accessed: 14.03.2019.

Сведения об авторах:

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по научным и медицинским вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза»; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя». Researcher ID: E-8906-2017; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>, RSCI: 9779-8290. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Акарачкова Елена Сергеевна – д.м.н., президент Международного общества «Стресс под контролем»; невролог, ведущий научный сотрудник НИО неврологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Орлова Александра Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры патологии человека ФГАУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9725-7491.

Крюков Евгений Владимирович – член-корр. РАН, профессор, д.м.н., начальник ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Корабельников Даниил Иванович – к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсами семейной медицины, функциональной диагностики, инфекционных болезней, ректор АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>, RSCI: 7380-7790.

About the authors:

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute of Preventive and Social Medicine; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical – Social Institute; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group. Researcher ID: E-8906-2017; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>, RSCI: 9779-8290. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Elena S. Akarachkova – MD, PhD, President of International Society of “Stress Under Control”; Neurologist, Leading Researcher, Department of Neurology, Sechenov University.

Aleksandra S. Orlova – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Human Pathology, Sechenov University. ORCID: 0000-0001-9725-7491.

Evgeniy V. Kryukov – MD, PhD, Professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, Head of the Burdenko Main Military Clinical Hospital.

Daniil I. Korabelnikov – M.D., Ph.D., Professor at the Department of Internal Diseases, General practice, Functional Diagnostics and Infectious Diseases, Rector, Moscow Haass Medical – Social Institute. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>, RSCI: 7380-7790.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
22-24 октября 2019 года состоится

XVIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии "вопрос-ответ" и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2019

Москва, 22-24 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVIII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.146-154

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Международный опыт организации и финансового обеспечения агентств по оценке технологий здравоохранения

Хачатрян Г.Р.^{1,2}, Омельяновский В.В.^{1,3}, Мельникова Л.С.^{1,2}, Ратушняк С.С.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации» (Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, Москва 127006, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Хохловский пер., вл. 10, стр. 5, Москва 109028, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, д. 82, Москва 119571, Россия)

Для контактов: Хачатрян Георгий Рубенович, e-mail: khachatryan-george@ya.ru

Резюме

Цель – представляется актуальным изучение зарубежного опыта организации работы и финансирования организаций, ответственных за проведение оценки технологий здравоохранения (ОТЗ).

Материалы и методы. Проведен анализ международного опыта организации работы и финансового обеспечения агентств по ОТЗ в странах Европы (Австрия, Бельгия, Германия, Ирландия, Нидерланды, Соединенной Королевство Великобритании и Северной Ирландии, Франция, Швеция), а также в Канаде и в Австралии. Были установлены организации, ответственные за проведение ОТЗ (ОТЗ-агентства). Затем в доступных источниках (веб-сайты ОТЗ-агентств; библиографической базе данных Medline, поисковых системах Yandex и Google с использованием ключевых слов «организация работы ОТЗ агентств», «финансирование деятельности ОТЗ агентств», «pharmaceutical», «reimbursement», «healthcare decision making», «funding») был проведен поиск релевантной информации об организации их деятельности и финансирования.

Результаты. Установлено, что ОТЗ-агентство может быть как самостоятельной государственной или некоммерческой организацией, так и структурным подразделением государственного органа исполнительной власти. Основным источником финансирования ОТЗ-агентств являются бюджетные средства государства. Общий объем финансирования варьируется от 550 000 евро (Ирландия) до 63,1 млн фунтов в Великобритании, Уэльсе и Северной Ирландии у Национального Института здоровья и клинического совершенствования (англ. – National Institute for Clinical Excellence, NICE). Число сотрудников, занимающихся ОТЗ, в штате агентств различается: от 6,8 ставок в Управлении по вопросам медицинской информации и качества медицинских услуг (англ. – Health Information and Quality Authority, HIQA) в Ирландии до 604 ставок в штате NICE).

Ключевые слова

ОТЗ-агентство, международный опыт, оценка технологий здравоохранения, ОТЗ, финансирование, организация работы.

Статья поступила: 12.04.2019 г.; в доработанном виде: 22.05.2019 г.; принята к печати: 25.06.2019 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

Хачатрян Г.Р., Омельяновский В.В., Мельникова Л.С., Ратушняк С.С. Международный опыт организации и финансового обеспечения агентств по оценке технологий здравоохранения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 146-154. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.146-154.

Organizational structure and funding of health technology assessment agencies around the worldKhachatryan G.R.^{1,2}, Omelyanovskiy V.V.^{1,3}, Melnikova L.S.^{1,2}, Ratushnyak S.S.¹¹ Research Institute of Finance, Ministry of Finance of the Russian Federation (3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia)² Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia)³ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education (82 Vernadskogo prospect, Moscow 119571, Russia)**Corresponding author:** Georgii R. Khachatryan, e-mail: gorkavenko@rosmedex.ru.**Summary****Aim:** analyze the structure and funding of health technology assessment (HTA) agencies abroad.**Materials and methods.** Here, we review the organizational structure and funding of HTA agencies in Europe (Austria, Belgium, Germany, Ireland, the Netherlands, the United Kingdom, France, and Sweden), Canada and Australia. The relevant information was found on web-sites of HTA agencies, in the Medline database, and via the searching engines Yandex and Google; the search was conducted using the specific descriptors: «organizational structure of HTA agency», «funding of HTA agency», «pharmaceutical», «reimbursement», «healthcare decision-making», and «funding».**Results.** The identified HTA-agencies may have a status of either government-funded or nonprofit organization or a structural element of a governmental body. These HTA agencies are funded mainly from the national budget. The funding varies from €550 000 for Ireland to £63.1 mln (€70 million) for the National Institute for Clinical Excellence (NICE) in the UK. The number of employees in the reviewed HTA agencies varies from 6.8 full time employees (FTE) in the Health Information and Quality Authority (HIQA) in Ireland to 604 FTEs in the NICE.**Key words**

HTA-agency, international practice, health technology assessment, HTA, funding, organizational structure.

Received: 12.04.2019; **in the revised form:** 22.05.2019; **accepted:** 25.06.2019.**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citationKhachatryan G.R., Omelyanovskiy V.V., Melnikova L.S., Ratushnyak S.S. International practice of organizational structure and funding of health technology assessment agencies. *Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]*. 2019; 12 (2): 146-154 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.146-154.**Введение / Introduction**

Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) представляет собой междисциплинарный процесс, позволяющий в результате оценить клинические и экономические последствия применения технологии здравоохранения в клинической практике. Основной задачей ОТЗ является определение добавленной стоимости технологии здравоохранения по сравнению с уже применяемыми в клинической практике технологиями, что используется для поддержки принятия решений о возмещении стоимости этой технологии здравоохранения [1].

В этой связи в большинстве стран Европы, Северной Америки и в Австралии созданы и на протяжении длительного времени функционируют специальные организации, основной задачей которых является проведение ОТЗ для поддержки принятия решений о возмещении стоимости технологий здравоохранения. Решение о целесообразности возмещения стоимости технологии здравоохранения принимается на национальном или региональном уровнях органами, отвечающими за распределение денежных средств в области здравоохранения. Такая практика принятия решений гарантирует эффективное использование ограниченных ресурсов здравоохранения [2,3].

Цель – изучить зарубежный опыт организации работы и финансирования организаций, ответственных за проведение ОТЗ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Нами был проведен анализ опыта организации работы и финансового обеспечения организаций, ответственных за проведение ОТЗ в странах Европы (Австрия, Бельгия, Германия, Ирландия, Нидерланды, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии, Франция, Швеция), а также в Канаде и в Австралии. Выбор стран был обусловлен тем, что в указанных странах накоплен достаточный опыт по организации работы системы ОТЗ для поддержки принятия решений о возмещении стоимости технологий здравоохранения.

С этой целью нами были установлены организации, ответственные за проведение ОТЗ в указанных странах (ОТЗ-агентства). Затем на веб-сайтах найденных ОТЗ-агентств был проведен поиск информации об организации их деятельности и финансирования. Кроме того, поиск релевантной информации об организации работы и источниках финансирования ОТЗ-агентств проводился в библиографической базе данных Medline и поисковых системах Yandex и Google с использованием ключевых слов: «организация работы ОТЗ агентств», «финансирование деятельности ОТЗ агентств», «pharmaceutical», «reimbursement», «healthcare decision making», «funding».

Таким образом, нами рассматривались сведения, доступные в открытом доступе на русском и английском языках об организа-

ции деятельности и источниках финансирования ОТЗ-агентств в указанных странах.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Основная информация об ОТЗ-агентствах

Ниже кратко представлена информация об ОТЗ-агентствах в рассмотренных странах.

Австралия

Национальная система ОТЗ в Австралии представлена тремя экспертно-консультативными комитетами по оценке технологий здравоохранения. Консультативный комитет по фармацевтическим льготам (англ. – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) создан в 1953 г. для оценки лекарственных препаратов. Существует еще два консультативных комитета для оценки медицинских услуг, включая новые процедуры и технологии здравоохранения, и для оценки медицинских изделий [4,5].

Рекомендации комитетов используются правительством Австралии для принятия решений о целесообразности возмещения стоимости технологий здравоохранения за счет государственных средств или частного медицинского страхования для обеспечения эффективного расходования средств [6].

Австрия

Национальная система по ОТЗ в Австрии представлена тремя агентствами. Главная ассоциация австрийских учреждений социального обеспечения (англ. – Main Association of Austrian Social Security Institutions; нем. – Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger, HVB) занимается оценкой лекарственных препаратов. Для оценки нелекарственных медицинских технологий в Австрии функционируют еще два ОТЗ агентства [7].

Комиссия по оценке лекарственных препаратов (англ. – Pharmaceutical Evaluation Board, НЕК) HBV дает рекомендации, на основании которых HBV принимается решение о возмещении стоимости лекарственного препарата [8-10].

Бельгия

В Бельгии функциями национального агентства по ОТЗ наделен Национальный институт медицинского страхования (англ. – National Institute for Health and Disability Insurance; голл. – Rijksinstituut Voor Ziekte-en Invaliditeitsverzekering; фп. – Institut National d'Assurance Maladie Invalidite, RIZIV-INAMI). RIZIV-INAMI проводит оценку медицинских технологий для поддержки принятия решений о возмещении медицинских технологий (лекарственных и нелекарственных) в рамках базового пакета обязательного медицинского страхования [11-15].

Специальная Комиссия (англ. – Commission for the Reimbursement of Medicines; голл. – Commissie voor Tegemoetkoming Geneesmiddelen; фп. – Commissie de Remboursement des Médicaments, CTG/CRM) образована как структура RIZIV-INAMI для поддержки принятия решений о возмещении лекарственных препаратов. Решение о возмещении лекарственного препарата за счет средств обязательного медицинского страхования принимается Министерством социального обеспечения [11-15].

Германия

Национальным агентством по ОТЗ в Германии является Институт качества и эффективности в здравоохранении (англ. – Institute for Quality and Efficiency in Healthcare; нем. – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) [16]. Законом об усилении конкуренции с 2008 г. за IQWiG официально закреплена обязанность по оценке эффективности лекарственных препаратов с точки зрения затрат.

В соответствии с законом о реформировании рынка лекарственных средств (англ. – Act on the Reform of the Market for Medicinal Products, AMNOG) с 2011 г. для новых лекарственных

препаратов, зарегистрированных на территории Германии, компании-производителю требуется направлять досье в Федеральную объединенную комиссию (англ. – Federal Joint Committee, G-BA). G-BA затем поручает IQWiG выполнить экспертизу данных, представленных досье, и провести оценку уровня добавленной пользы лекарственного препарата. При этом необходимо отметить, что окончательное решение о возмещении стоимости медицинской технологии принимается Министерством здравоохранения (нем. – Bundesministerium fuer Gesundheit) [17-19].

Ирландия

В Ирландии государственная система по ОТЗ представлена двумя национальными агентствами: Управлением по вопросам медицинской информации и качества медицинских услуг (англ. – Health Information and Quality Authority, HIQA), созданным в 2007 г., и Национальным центром по фармакоэкономическим исследованиям (англ. – National Centre for Pharmacoeconomics, NCPe), созданным в 1998 г. [17].

NCPe является государственной организацией, финансируемой за счет средств Департамента здоровья и детства (англ. – Department of Health and Children, DoHC), который, в свою очередь, оказывает консультативную поддержку Министерству здравоохранения и правительству по вопросам развития здравоохранения в стране. Кроме того, независимую оценку технологий здравоохранения в Ирландии проводит HIQA, результаты оценки HIQA также могут учитываться службой здравоохранения (англ. – Health Services Executive, HSE) при принятии решения о включении лекарственного препарата в список возмещаемых лекарственных препаратов. HIQA была создана как независимая организация, отчитывающаяся перед Министерством здравоохранения. Следует отметить, что окончательное решение о включении в систему государственного возмещения затрат на лекарственное обеспечение принимается HSE.

Канада

Национальным агентством по ОТЗ в Канаде является Канадское агентство по лекарствам и технологиям в здравоохранении (англ. – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH). Основной задачей CADTH является поддержка принятия решений о возмещении стоимости медицинских технологий, в т.ч. лекарственных препаратов за счет финансовых средств государственного бюджета. CADTH осуществляет свои полномочия через программу по оценке технологий здравоохранения и процедуру рассмотрения основных лекарственных средств (англ. – Common Drug Review process, CDR), а также через Канадскую службу по рациональному назначению и использованию лекарственных средств (англ. – Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service, COMPUS), которая определяет и пропагандирует рациональную медикаментозную терапию [18,19]. При этом в Канаде окончательное решение о возмещении стоимости лекарственного препарата находится в юрисдикции конкретного региона страны [6,18-21].

Нидерланды

Национальным агентством по ОТЗ в Нидерландах является Национальный институт здравоохранения (англ. – National Health Care Institute; голл. – Zorginstituut Nederland, ZIN). ZIN проводит оценку технологий здравоохранения для поддержки принятия решений о возмещении стоимости лекарственных препаратов и других технологий здравоохранения [22].

Окончательное решение о возмещении стоимости лекарственного препарата принимается Министерством здравоохранения, социального обеспечения и спорта (англ. – Ministry of Health, Welfare and Sport, VWS).

Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии

Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии (далее – Соединенное Королевство) состоит из Англии, Шотландии, Уэльса и Северной Ирландии. Каждая из этих стран имеет собственную систему по ОТЗ.

На территориях Англии, Уэльса и Северной Ирландии ключевым национальным агентством по ОТЗ является Национальный Институт здоровья и клинического совершенствования (англ. – National Institute for Clinical Excellence, NICE). NICE является независимой организацией, ответственной за разработку национальных руководств (клинических рекомендаций) по профилактике и лечению заболеваний.

Публикуемые NICE клинические рекомендации являются обязательными для Национальной службы здравоохранения (англ. – National Health Service, NHS). Как правило, такие документы основаны на ОТЗ-отчетах, подготовленных от имени NICE Национальным координационным центром по оценке технологий здравоохранения (англ. – National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, NCCHTA) [23].

Правительством Ассамблеи Уэльса дополнительно создана в 2002 г. Группа по стратегии лекарственного обеспечения в Уэльсе (англ. All Wales Medicines Strategy Group, AWMS) для поддержки принятия решений в области лекарственного обеспечения на территории Уэльса. Решение о возмещении медицинской технологии за счет средств NHS принимают Уэльские местные советы здравоохранения (англ. – Welsh Local Health Boards, LHBs) [3,6,14,23,24].

На территории Шотландии система оценки технологий здравоохранения представлена двумя агентствами. Шотландский консорциум по лекарственным средствам (англ. – Scottish Medicines Consortium, SMC) образован для оценки клинико-экономической эффективности всех новых лекарственных средств, появляющихся на рынке Соединенного Королевства, с позиции NHS Шотландии. Другое агентство занимается оценкой нелекарственных технологий с позиции NSH Шотландии [12,25,26]. Если лекарственный препарат одобряется SMC, он автоматически попадает в рецептурные формуляры Комитетов по лекарственным средствам (англ. – Area Drug and Therapeutic Committee formulary, ADTC formulary) и становится доступным на территории Шотландии. Если лекарственный препарат не рекомендован SMC, доступность его на территории Шотландии будет ограничена [6,12,14,25,26].

Франция

Во Франции национальным агентством по ОТЗ является Верховная комиссия по делам здравоохранения (англ. – High Health Authority; франц. – Haute Autorité de Santé, HAS), образованная в 2004 г. и представляющая собой независимый общественный орган [27]. По результатам работы HAS готовятся рекомендации для национального фонда медицинского страхования (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie, UNCAM), экономического комитета продуктов здравоохранения (Economic Committee for Health Products, CEPS) и Министерства здравоохранения [27-30]. Решение о включении лекарственного препарата в лист возмещаемых лекарственных препаратов принимает Министерство здравоохранения Франции, в то время как UNCAM принимает решение о ставке возмещения [30].

Швеция

В Швеции национальным агентством по ОТЗ является Совет по льготам в фармацевтике и стоматологии (англ. – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency; швед. – Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket, TLV). TLV – это независимая государственная организация, образованная для обеспечения процесса государственного возмещения затрат на лекарственное обеспечение [31]. TLV принимает решение о возмещении стоимости лекар-

ственных препаратов в рамках программы лекарственного обеспечения [34].

Анализ практики организации работы и источников финансирования

Процедура принятия решения о возмещении стоимости лекарственного препарата

В общих чертах процедуру принятия решения о возмещении стоимости лекарственного препарата ОТЗ-агентством, можно представить следующим образом. Инициатором процедуры в большинстве случаев выступает компания-производитель путем направления заявки, либо непосредственно в ОТЗ-агентство (Австралия [32,33], Австрия [8-10], Канада [6,18-21], Уэльс [3,6,14,23,24], Шотландия [6,12,14,25,26], Франция [27-30,34], Швеция [24,31,35,38]), либо в орган, принимающий окончательное решение о возмещении стоимости лекарственного препарата (Ирландия [17,39,40], Нидерланды [22,41-45]).

В некоторых странах существует ряд особенностей. Так, в Нидерландах компания-производитель не является инициатором процесса оценки дорогостоящих лекарственных препаратов [22,41-44]. В Германии для всех новых лекарственных препаратов, появляющихся на территории, компании-производителю требуется направлять досье в Федеральную объединенную комиссию, которая затем поручает оценку лекарственного препарата в IQWiG [16,45-47]. В Англии NICE проводит оценку лекарственных препаратов, если они клинически более эффективны или существенно дешевле применяющихся в клинической практике лекарственных препаратов, а компания-производитель может предложить лекарственный препарат для оценки через UK PharmaScan. UK PharmaScan является основным источником информации о новых лекарствах препаратах и их показаниях для организаций NHS, занимающихся так называемым «сканированием горизонта», по всей Великобритании [3,6,14,23,24]. При этом в Шотландии все лекарственные препараты проходят процедуру оценки для возмещения из стоимости.

Форма и требования к содержанию заявки регламентируются специальными документами, руководствами и методическими рекомендациями. Следует отметить, что существует практика обязательного предварительного обсуждения с ОТЗ-агентством данных, необходимых для включения в заявку (Ирландия) [17,39,40]. Заявки, как правило, содержат общие сведения о лекарственном препарате, данные о сравнительной клинической эффективности, экономические данные (клинико-экономический анализ и анализ влияния на бюджет).

Оценка лекарственного препарата (то есть непосредственно ОТЗ) проводится на основании данных, предоставленных заявителем, при этом дополнительный поиск информации как часть процесса оценки проводится не всегда. Например, в Бельгии [11-15], Канаде [6,18-21], Англии [3,6,14,23,24] ОТЗ-агентства проводят систематический поиск и/или используют другие источники информации. ОТЗ-агентства проверяют соответствие и надежность предоставленных компанией-производителем сведений, включая критическую оценку данных об экономической приемлемости изучаемой медицинской технологии. В Швеции при оценке клинико-экономических данных эксперты TLV могут вносить изменения в полученные клинико-экономические модели или самостоятельно проводить клинико-экономическое моделирование [24,31,35-38].

Количество и состав сотрудников

Число сотрудников, занимающихся ОТЗ, в штате агентств различается (от 6,8 ставок в HIQA в Ирландии до 604 ставок в штате NICE в Англии). В среднем в штате агентств имеется 30 ставок для сотрудников, занимающихся ОТЗ. К работе по оценке лекарствен-

Таблица 1. Сведения о функционировании ОТЗ-агентств [48].

Table 1. Information about the functioning of HTA-agencies [48].

Страна	Название организации	Сотрудники, выполняющие ОТЗ	Привлечение внешних экспертов	Меры по предотвращению конфликта интересов
Австралия	Консультативный комитет по фармацевтическим льготам (PBAC)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Австрия	Главная ассоциация австрийских учреждений социального обеспечения (HVB)	7 ставок	ДА	ДА
Бельгия	Национальный институт медицинского страхования (RIZIV-INAMI)	12 ставок	Незначительно	ДА
Германия	Федеральная объединенная комиссия (G-BA)	Нет данных	НЕТ	ДА
	Институт качества и эффективности в здравоохранении (IQWiG)	Нет данных	ДА	ДА
Ирландия	Управление по вопросам медицинской информации и качества медицинских услуг (HIQA)	6,8 ставок	ДА	ДА
	Национальный центр по фармакоэкономическим исследованиям (NCPE)	10 ставок	Нет данных	ДА
Канада	Канадское агентство по лекарствам и технологиям в здравоохранении (CADTH)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Нидерланды	Национальный институт здравоохранения (ZIN)	54,14 ставок	ДА	ДА
Соединенное Королевство	Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE)	604 ставки	ДА	ДА
	Группа по стратегии лекарственного обеспечения в Уэльсе (AWMS)	21,5 ставок	ДА	ДА
	Шотландский консорциум по лекарственным средствам (SMC)	39,4 ставки	НЕТ	ДА
Франция	Верховная комиссия по делам здравоохранения (HAS)	107 ставок	ДА	ДА
Швеция	Совет по льготам в фармацевтике и стоматологии (TLV)	140 ставок	ДА	ДА

ного препарата также могут привлекаться внешние эксперты – это происходит в таких странах, как Австрия, Бельгия, Германия, Канада, Нидерланды, Англия, Уэльс, Франция и Швеция [7,48] (табл. 1).

Вовлечение компаний-производителей

Компании-производители и/или другие заинтересованные стороны могут принимать участие в процессе оценки лекарственного препарата следующим образом. Предварительный отчет, подготовленный ОТЗ-агентством после первичного анализа поданных данных, направляется компании-производителю и другим заинтересованным участникам для комментариев – так происходит в Англии [3,6,14,23,24], Бельгии [11-15], Германии [16,45-47] и Нидерландах [22,41-44]. В Австрии, например, если в процессе рассмотрения заявки выясняются факты, которые могут послужить причиной отказа в возмещении, компания-производитель имеет возможность дать пояснения и внести изменения в досье [8-10]. Далее, как правило, проходят консультативные процедуры, после чего по результатам обсуждения и с учетом комментариев подготовятся финальные рекомендации (отчеты). Рекомендации размещаются в открытом доступе (например, на веб-сайте ОТЗ-агентства) с сокрытием конфиденциальной информации.

Уровень принятия решения

Окончательное решение о возмещении стоимости лекарственного препарата принимается либо на федеральном уровне органом исполнительной власти (Австралия [32], Бельгия [11-15], Ирландия [17,39,40], Нидерланды [22,41-44], Франция [27-30,34]) или фондом обязательного медицинского страхования (Франция [27-30,34]), либо на региональном уровне (Канада [6,18-21], Англия, Северная Ирландия и Уэльс [3,6,14,23,24], Шотландия [6,12,14,25]). Существует практика совмещения функций по проведению ОТЗ и принятию решений о возмещении стоимости лекарственного препарата за счет

государственных средств на уровне одной организации, как HVB в Австрии [8-10] и TLV в Швеции [24,31,35-38]. При этом в некоторых странах (Германия [16,45-47], Англия и Северная Ирландия [3,6,14,23,24]) теоретически все лекарственные препараты, официально зарегистрированные и разрешенные для продажи на территории государства, получают возможность возмещения их стоимости за счет государственных средств. Кроме того, клинические рекомендации NICE, составляемые по результатам комплексной оценки лекарственных препаратов, играют важную роль при принятии решения о возмещении стоимости лекарственного препарата.

Сроки принятия решения

Сроки рассмотрения заявки и оценки лекарственного препарата различаются по странам, при этом срок принятия решения о возмещении стоимости лекарственного препарата ни в одной из рассматриваемых стран не превышает 180 дней (за исключением Австралии, где решение принимается в срок до 35 недель) [32].

Другие направления работы

Помимо деятельности по оценке лекарственных препаратов (в некоторых случаях и других нелекарственных технологий), ОТЗ-агентства также занимаются разработкой стандартов качества медицинской помощи (Австрия, Германия, Нидерланды, Англия, Шотландия, Франция), клинических рекомендаций (Австрия, Нидерланды, Англия, Уэльс, Франция), укреплении здравоохранения (Австрия, Бельгия, Англия, Уэльс, Франция), проводят самостоятельный поиск информации (Бельгия, Нидерланды, Англия, Уэльс, Шотландия, Швеция), а также ведением регистров (Бельгия, Ирландия, Англия, Шотландия, Швеция), образовательной деятельностью (Бельгия, Германия, Ирландия, Англия, Уэльс), предварительными обсуждениями и научными консультациями

Таблица 2. Объемы и источники финансирования ОТЗ-агентств в различных странах [48].

Table 2. Sources and volumes of funding of HTA agencies in various countries [48].

Страна	Название ОТЗ-агентства	Объемы финансирования ОТЗ-агентства			Источники финансирования ОТЗ-агентства		
		Всего	В т.ч. на ОТЗ	В т.ч. для привлечения внешних экспертов	Бюджет	Сервисные сборы	Другое
Австралия	Консультативный комитет по фармацевтическим льготам (PBAC)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	ДА	Нет данных
Австрия	Главная ассоциация австрийских учреждений социального обеспечения (HVB)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	ДА	НЕТ	ДА
Бельгия	Национальный институт медицинского страхования (RIZIV-INAMI)	120 млн евро	1,1 млн евро	9 636 евро	ДА	НЕТ	НЕТ
Германия	Федеральная объединенная комиссия (G-BA)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	ДА (2 000 -10 000 евро)	НЕТ
	Институт качества и эффективности в здравоохранении (IQWiG)	18,8 млн евро	-	-	-	-	-
Ирландия	Управление по вопросам медицинской информации и качества медицинских услуг (HIQA)	694 285 евро	Нет данных	40 000 евро	ДА	НЕТ	НЕТ
	Национальный центр по фармакоэкономическим исследованиям (NCPE)	550 000 евро	Нет данных	Нет данных	ДА	Нет данных	НЕТ
Канада	Канадское агентство по лекарствам и технологиям в здравоохранении (CADTH)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	ДА	ДА	Нет данных
Нидерланды	Национальный институт здравоохранения (ZIN)	Нет данных	5,37 млн евро (8% от всего бюджета)	НЕТ	ДА	НЕТ	НЕТ
Соединенное Королевство	Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE)	63,1 млн фунтов	Нет данных	Нет данных	ДА	ДА	ДА
	Группа по стратегии лекарственного обеспечения в Уэльсе (AWMS)	2,9 млн фунтов	2,4 млн фунтов	Нет данных	Нет данных	НЕТ	НЕТ
	Шотландский консорциумом по лекарственным средствам (SMC)	2,07 млн фунтов	Нет данных	Нет данных	ДА	НЕТ	НЕТ
Франция	Верховная комиссия по делам здравоохранения (HAS)	9 316 789 евро	8 627 396 евро	689 393 евро	ДА	Нет данных	Нет данных
Швеция	Совет по льготам в фармацевтике и стоматологии (TLV)	5,2 млн евро (ЛП) и 0,6 млн евро (МИ)	Невозможно детализировать	60 000 евро	ДА	НЕТ	НЕТ

для компаний-производителей (Ирландия, Канада, Нидерланды, Англия, Франция, Швеция) [7,48].

Основные источники и объемы финансирования ОТЗ-агентств
 Основным источником финансирования деятельности ОТЗ-агентств, как правило, являются бюджетные средства. Общий

объем финансирования варьируется от 550 000 евро (Ирландия) до 63,1 млн фунтов (NICE). В Бельгии общий бюджет организации оставляет 120 млн евро, из которых 1,1 млн евро идет на финансирование деятельности по ОТЗ и около 10 000 евро – на работу внешних экспертов. В Уэльсе общий объем финансирования AWMSG составляет 2,9 млн фунтов, из которых 2,4

млн фунтов идет на финансирование ОТЗ-деятельности. Общий объем финансирования SMC в Шотландии составляет 2,7 млн фунтов. Общий объем финансирования AAZ в Хорватии составляет 836 674,3 евро, из которых на финансирование деятельности по ОТЗ идет 67 620 евро. Общий бюджет TLV в Швеции составляет 5,8 млн евро, из которых 5,2 млн евро идут на финансирование деятельности, связанной с оценкой лекарственных препаратов, в то время как 0,6 млн евро идут на финансирование деятельности, связанной с оценкой медицинских изделий [7,48].

IQWiG в Германии финансируется за счет сбора доплат за каждый больничный случай, подлежащий оплате, а также путем дополнительного увеличения вознаграждения для амбулаторного подрядчика и контрактной стоматологии на соответствующий процент [49]. Общий объем финансирования IQWiG в 2015 г. составил 18,8 млн евро [7,48].

HAS во Франции финансируется за счет правительственных субсидий, платежей за аккредитацию, взносов социального медицинского страхования, выплат от компаний по производству медицинского оборудования и средств, поступающих от фармацевтических компаний за счет налога на их деятельность по продвижению товаров. Общий бюджет организации (без уточнения, за какой год представлены данные) составляет 9 316 789 евро, из которого 8 627 396 евро идет на финансирование деятельности, связанной с ОТЗ, а 689 393 евро на оплату внешних экспертов, привлекаемых к работе организации [7,48].

Доступная информация об основных источниках финансирования и об объемах финансирования ОТЗ-агентств в различных странах представлена в **таблице 2**.

Литература / References:

1. Dahabreh J., Chan J. A., Earley A. et al. Modeling and Simulation in the Context of Health Technology Assessment: Review of Existing Guidance, Future Research Needs, and Validity Assessment, 2017.
2. Ciani O., Jommi C. The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 2273-2281.
3. Akehurst R. L., Abadie E., Renaudin N., Sarkozy F. Variation in Health Technology Assessment and Reimbursement Processes in Europe. *Value Heal.* 2017; 20 (1): 67-76.
4. Jackson T. J. Health technology assessment in Australia: challenges ahead. *Med. J. Aust.* 2007; 187 (5): 262-4.
5. Lopert R., Viney R. Revolution then evolution: The advance of health economic evaluation in Australia. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundheitswes.* 2014; 108 (7): 360-6.
6. Allen N., Walker S. R., Liberti L., Salek S. Health Technology Assessment (HTA) Case Studies : Factors Influencing Divergent HTA Reimbursement Recommendations. *Value Heal.* 2017; 20 (3): 320-8.
7. Chamova J., Stellaliance A. B. Mapping of HTA national organisations, programmes and processes in EU and Norway, 2017. [Electronic resource] URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/2018_mapping_npc_en.pdf. Accessed: 10.04.2019.
8. ISPOR Global Health Technology Assessment Road Map. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes – Austria, 2009. [Electronic resource] URL: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/Austria.asp>. Accessed: 10.04.2019.
9. Austria – Pharmaceutical country profile, 2010. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19731en/s19731en.pdf>. Accessed: 10.04.2019.
10. Leopold C., Habl C., Vogler S., Morak S. PPRI Pharma Profile Austria. Vienna: Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI), 2008.
11. Franken M., Polain M. le, Cleemput I., Koopmanschap M. Policies Similarities and differences between five European drug reimbursement systems. *Int. J. Heal. Technol. Assess.* 2012; 28 (4): 349-57.
12. EUnetHTA. An analysis of HTA and reimbursement procedures in EUnetHTA partner countries : final report, 2017. [Electronic resource] URL: <https://www.eunetha.eu/an-analysis-of-hta-and-reimbursement-procedures-in-eunetha-partner-countries-final-report/>. Accessed: 10.04.2019.
13. Franken M., Stolk E., Scharringhausen T., et al. A comparative study of the role of disease severity in drug reimbursement decision making in four European countries. *Health Policy.* 2015; 119 (2): 195-202.
14. Allen N., Liberti L., Walker S. R., Salek S. A Comparison of Reimbursement Recommendations by European HTA Agencies : Is There Opportunity for Further Alignment ? *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 384.
15. Barnieh L., Manns B., Harris A. et al. Health Policy Analysis A Synthesis of Drug Reimbursement Decision-Making Processes in Organisation for Economic Cooperation and Development Countries. *Value Heal.* 2014; 17 (1): 98-108.
16. ISPOR Global Health Technology Assessment Road Map. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes – Germany, 2009. [Electronic resource] [URL: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/Germany.asp>. Accessed: 10.04.2019.
17. ISPOR Global Health Technology Assessment Road Map. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes – Ireland, 2009. [Electronic resource] URL: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/Ireland.asp>. Accessed: 10.04.2019.
18. ISPOR Global Health Technology Assessment Road Map. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes – Canada, 2011. [Electronic resource] URL: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/CanadaPharm.asp>. Accessed: 10.04.2019.

19. Лемешко В.А., Тепцова Т.С. Лекарственное обеспечение и оценка медицинских технологий в системе здравоохранения Канады. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1 (31): 30-39 / Lemeshko V. A., Teptsova T. S. Drug Supply and Health Technology Assessment in Canada's Health Care System. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018; 1 (31): 30-39 (in Russ).
20. Paris V., Docteur E. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies in Canada. OECD. 2006 (Health Working Papers No. 24).
21. Huserreau D., Dempster W., Blanchard A., Chambers J. Evolution of Drug Reimbursement in Canada: The Pan-Canadian Pharmaceutical Alliance for New Drugs. *Value Heal*. 2014; 17 (8): 888-94.
22. Zuidberg C. The Pharmaceutical System of the Netherlands. A Comparative Analysis Between the Dutch Out-patient Pharmaceutical System, in Particular the Pricing and Reimbursement Characteristics, and Those of the Other European Union Member States, with a Special Focus on Tendering-like Systems, 2010. [Electronic resource] URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23167en/s23167en.pdf>. Accessed: 10.04.2019.
23. ISPOR Global Health Technology Assessment Road Map. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes – United Kingdom, 2008. [Electronic resource] URL: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/UK.asp>. Accessed: 10.04.2019.
24. Salas-vega S., Bertling A., Mossialos E. A comparative study of drug listing recommendations and the decision-making process in Australia, the Netherlands, Sweden, and the UK. *Health Policy*. 2016; 120 (10): 1104-14.
25. ISPOR Global Health Technology Assessment Road Map. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes – Scotland, 2008. [Electronic resource] URL: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/Scotland.asp>. Accessed: 10.04.2019.
26. Тепцова Т.С., Лемешко В.А. Оценка технологий здравоохранения в Шотландии. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 2 (32): 34-41 / Teptsova N. S., Lemeshko V. A. Health Technology Assessment in Scotland. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018; S 2 (32): 34-41 (in Russ). DOI: 10.31556/2219-0678.2018.32.2.034-041.
27. ISPOR Global Health Technology Assessment Road Map. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes – France, 2009. [Electronic resource] URL: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/France.asp/>. Accessed: 10.04.2019.
28. HAS. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France Medicinal Products in France, 2014. [Electronic resource] URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf. Accessed: 10.04.2019.
29. Lopes S. D., Marty C., Berdai D. PHIS Pharma Profile: France. Vienna: Pharmaceutical Health Information System (PHIS), 2011.
30. Blachier C., Kanavo P. France pharmaceutical pricing and reimbursement. [Electronic resource] URL: <http://plg-group.com/wp-content/uploads/2014/03/France-Pharmaceutical-Pricing-and-Reimbursement-Corinne-BI.pdf>. Accessed: 10.04.2019.
31. Anell A., Pers U. Reimbursement and clinical guidance for pharmaceuticals in Sweden: do health-economic evaluations support decision making? *Eur. J. Heal. Econ*. 2005; 6 (3): 274-9.
32. Procedure guidance for listing medicines on the Pharmaceutical Benefits Scheme (including consideration of vaccines for the National Immunisation Program), Version 1.4, 2019. [Electronic resource] URL: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/procedure-guidance/files/procedure-guidance-listing-medicines-on-the-pbs.pdf>. Accessed: 10.04.2019.
33. Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 5.0), 2016. [Electronic resource] URL: <https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>. Accessed: 10.04.2019.
34. van Wilder P.B., Bormans V.V., Dupont A.G. Relative efficacy and effectiveness assessment of new pharmaceuticals in three EU member states : current practices and outcome agreement between Belgium, the Netherlands and France. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2013; 69 (12): 2037-43.
35. Davidova J., Praznovcova L., Lundborg C.S. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in the Czech Republic and Sweden. *Pharm. World Sci*. 2008; 30 (1): 57-64.
36. Jansson S. Implementing accountability for reasonableness – the case of pharmaceutical reimbursement in Sweden. *Health Econ. Policy Law*. 2007; 2 (Pt 2): 153-71.
37. Ontén J., Rönholm G., Skiöld P. PPRI Pharma Profile Sweden. Vienna: Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI), 2017.
38. ISPOR Global Health Technology Assessment Road Map. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes – Sweden, 2009. [Electronic resource] URL: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/Sweden.asp>. Accessed: 10.04.2019.
39. Tilson L., Leary A. O., Usher C., Barry M. Pharmacoeconomic Evaluation in Ireland A Review of the Process. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28 (4): 307-22.
40. Barry M., Tilson L. Recent developments in pricing and reimbursement of medicines in Ireland. *Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res*. 2007; 7 (6): 605-11.
41. Sandmann F. G., Franken M. G., Steenhoek A., Koopmanschap M. A. Do reassessments reduce the uncertainty of decision making? Reviewing reimbursement reports and economic evaluations of three expensive drugs over time. *Health Policy*. 2013; 112 (3): 285-96.
42. Dupree R., Pasman P. Specialist drugs package management. Zorginstituut Nederland, 2013. [Electronic resource] URL: <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2013/12/03/specialist-drugs-package-management>. Accessed: 10.04.2019.
43. Franken M., Nilsson F., Koopmanschap M. Unravelling Drug Reimbursement Outcomes : A Comparative Study of the Role of Pharmacoeconomic Evidence in Dutch and Swedish Reimbursement Decision Making. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31 (9): 781-97.
44. Cleemput I. European drug reimbursement systems legitimacy : Five-country comparison and policy tool. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2012; 28 (4): 358-66.
45. OECD. Pharmaceutical reimbursement and pricing in Germany, 2018. [Electronic resource] URL: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf>. Accessed: 10.04.2019.
46. Leverkus F., Chuang-stein C. Implementation of AMNOG: An industry perspective. *Biometrical J*. 2016; 58 (1): 76-88.
47. Staab T. R., Walter M., Nesurini S. M. et al. Market withdrawals of medicines in Germany after AMNOG: a comparison of HTA ratings and clinical guideline recommendations. *Health Econ. Rev*. 2018; 8 (1): 23.
48. Chamova J, Ab S. Mapping of HTA national organisations, programmes and processes in EU and Norway Annexes. 2017. [Electronic resource] URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/2018_mapping_processes_annexes_en.pdf. Accessed: 10.04.2019.
49. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 139c Finanzierung. [Electronic resource] URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BjNR024820988.html. Accessed: 10.04.2019.
50. Vogel L. Health Canada wants more funds from pharma. *CMAJ*. 2017; 189 (24): E845-E846.
51. CADTH. Industry Application Fees: An Administrative Review, September 26, 2016, 2016. [Electronic resource] URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ApplicationFeeAdministrativeReview_Final.pdf. Accessed: 10.04.2019.

Сведения об авторах:

Хачатрян Георгий Рубенович – начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина России. E-mail: khachatryan-george@ya.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7340-2698>.

Омельяновский Виталий Владимирович – д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>; Researcher ID: P-6911-2018; Scopus Author ID: 6507287753.

Мельникова Любовь Сергеевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ.

Ратушняк Светлана Сергеевна – ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении, ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России.

About the authors:

Georgii R. Khachatryan – Head of the Department of Methodological Support of Comprehensive Health Technology Assessment, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation; Junior Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute of the Ministry of Finance of Russia. E-mail: gkh@hta-rus.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7340-2698>.

Vitaly V. Omelyanovskiy – MD, PhD, Professor, Head of the Healthcare Finance Center at the Research Financial Institute, Ministry of Finance of the Russian Federation. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>; Researcher ID: P-6911-2018; Scopus Author ID: 6507287753.

Lyubov S. Melnikova – MD, PhD, Leading Researcher at the Research Financial Institute, Ministry of Finance of the Russian Federation.

Svetlana S. Ratushnyak – Leading Specialist at the Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation.

Научно-практический журнал



Медицинские технологии

оценка и выбор

Экспертное мнение
должно быть
востребовано!



**Информационный
партнер российского
отделения ISPOR
по оценке технологий
здравоохранения**

- Оценка технологий здравоохранения
- Экономика и организация здравоохранения
- Фармакоэкономика
- Инновации в медицине
- Качество медицинской помощи

Распространение:

- РФ, страны ближнего и дальнего зарубежья
- Рассылка по целевой базе аудитории, подписка по каталогам, тематическим мероприятиям (семинары, конференции, выставки)

**Включен в Перечень
ведущих рецензируемых
научных журналов
и изданий ВАК**



Тел.: (495) 921-10-89
E-mail: journal@hta-rus.ru
<http://mt-choice.ru/>



Оценка технологий здравоохранения и система лекарственного возмещения в Италии

Горкавенко Ф.В.¹, Омельяновский В.В.^{2,3}, Безденежных Т.П.^{1,2}, Хачатрян Г.Р.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Хохловский пер., вл. 10, стр. 5, Москва 109028, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации» (Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, Москва 127006, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, д. 82, Москва 119571, Россия)

Для контактов: Безденежных Татьяна Павловна, e-mail: bezdenezhnyh@rosmedex.ru

Резюме

Структура итальянской системы здравоохранения исторически обусловлена разницей в экономическом развитии между северными и южными регионами страны. Медицинское агентство Италии (англ. – The Italian Medicines Agency, итал. – Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) является национальным агентством по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ), ответственным за решения о государственном возмещении стоимости лекарственных препаратов и формирование национального перечня возмещаемых препаратов. В некоторых регионах Италии существуют собственные ОТЗ учреждения, в функции которых входит проведение ОТЗ для конкретного региона или учреждения. В целом система ОТЗ Италии характеризуется недостаточной согласованностью на межрегиональном уровне из-за недостаточной унификации процессов и координации на национальном уровне. Это приводит к неравенству доступа к медицинским услугам и трудностям в создании эффективной системы сбора и анализа данных для практического применения ценностно-ориентированного подхода. Хотя органами ОТЗ при принятии решений учитывается экономическая эффективность технологий здравоохранения, на практике основное внимание уделяется влиянию на бюджет и контролю затрат. Также можно отметить, что AIFA занимает лидирующие позиции в Европе в применении таких инновационных подходов, как соглашения о разделении рисков и затрат, ранняя ОТЗ и сканирование горизонта.

Ключевые слова

Оценка технологий здравоохранения, лекарственное обеспечение, государственное возмещение финансирования препаратов, Италия.

Статья поступила: 15.04.2019 г.; в доработанном виде: 24.05.2019 г.; принята к печати: 26.06.2019 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Горкавенко Ф.В., Омельяновский В.В., Безденежных Т.П., Хачатрян Г.Р. Оценка технологий здравоохранения и система лекарственного возмещения в Италии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (1): 156-164. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.156-164.

Health technology assessment and reimbursement of pharmaceuticals in Italy

Gorkavenko F.V.¹, Omelyanovskiy V.V.^{2,3}, Bezdenezhnykh T.P.^{1,2}, Khachatryan G.R.^{1,2}

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia)

² Research Institute of Finance, Ministry of Finance of the Russian Federation (3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia)

³ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (82 Vernadskogo prospect, Moscow 119571, Russia)

Corresponding author: Tatiana P. Bezdenezhnykh, e-mail: bezdenezhnykh@rosmedex.ru.

Summary

The Italian healthcare system is historically structured by the difference in economic development between the northern and southern parts of this country. The Italian Medicines Agency (AIFA) is the national health technology assessment (HTA) authority in charge of the reimbursement and formulary-listing. Some regions have established their own HTA institutions to define the reimbursement policy for a specific region or organization. Because of that, the entire HTA system in Italy can be characterized by low inter-regional coherence and insufficient coordination. As a result, the access to medical services is not unified at the regional level; in addition, it is difficult to collect and analyze the data required for providing value-based healthcare. Although the cost-effectiveness of specific health technologies is taken into consideration for decision-making, in practice, the main focus rests on the budget impact and cost control. Along with that, the AIFA holds the leading positions in Europe in using such innovative approaches as the patient access schemes, early HTA and horizon scanning.

Key words

Health technology assessment, drug provision, governmental pharmaceuticals reimbursement, Italy.

Received: 15.04.2019; **in the revised form:** 24.05.2019; **accepted:** 26.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Gorkavenko F.V., Omelyanovskiy V.V., Bezdenezhnykh T.P., Khachatryan G.R. Health technology assessment and reimbursement of pharmaceuticals in Italy. *Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology* [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]. 2019; 12 (2): 156-164 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.156-164.

Введение / Introduction

Продолжительность жизни в Италии является одной из самых высоких в мире и составляет около 83 лет. При населении более 60 млн человек в 2008 г. каждый пятый итальянец был старше 65 лет. Каждому гражданину, а с 1998 г. и каждому мигранту гарантирован широкий бесплатный набор медицинских услуг [1]. Система здравоохранения Италии представлена тремя уровнями: национальным, региональным и местным. На национальном уровне определяются глобальные цели здравоохранения и устанавливаются законодательные принципы работы системы. На региональном уровне проводится регулирование и финансирование медицинского обеспечения, а на местном уровне осуществляется непосредственно медицинское обеспечение граждан. Административно Италия поделена на 21 регион. При этом система здравоохранения характеризуется децентрализацией, в результате которой регионы имеют значительную законодательную, административную и регуляторную свободу [2].

Финансирование здравоохранения / Healthcare funding

Финансирование здравоохранения в Италии происходит в основном за счет общего налогообложения (более 90%), а также соплатежей граждан [2]. Расходы на местном уровне оплачиваются в основном из бюджетов регионов, централизованные дотации идут, как правило, только в регионы с низким уровнем налоговых поступлений. Прием врача общей практики является бесплатным, прием врача-специалиста при наличии направления оплачивается пациентом по сниженной ставке, по сравнению со стоимостью самостоятельного визита к специалисту. При наличии рецепта паци-

ент получает скидку на лекарственные препараты (ЛП). При амбулаторном посещении врача общей практики или специалиста, а также при проведении диагностических мероприятий оплата медицинской помощи производится по преискуртанту услуг посредством внутренних взаиморасчетов. В стационарных условиях медицинская помощь оплачивается по клинико-статистическим группам. В случае если пациент желает, чтобы ему выписали более дорогой препарат, чем его референтный аналог с тем же действующим веществом и в той же форме выпуска, он обязан оплатить разницу в ценах данных ЛП. Референтные препараты выбираются среди препаратов, затраты на которые компенсируются (возмещаются) государством. Референтная цена устанавливается для нескольких международных непатентованных наименований (МНН), относящихся к одной группе анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ), рассчитывается по специальной методике и пересчитывается каждый месяц. Также, согласно законодательству некоторых регионов, пациенты выплачивают фиксированную сумму за выписку рецепта или за количество прописанных препаратов [1,2].

Раз в три года Министерство здравоохранения Италии разрабатывает план финансирования системы здравоохранения. Ответственность за реализацию этого плана ложится на региональные власти, но полнота исполнения плана может различаться от региона к региону из-за разного уровня экономического развития [2].

Перечни препаратов / Reimbursement lists

Препараты в Италии могут быть отнесены к двум классам: «А» и «С». ЛП класса «А» являются важнейшими препаратами, цена

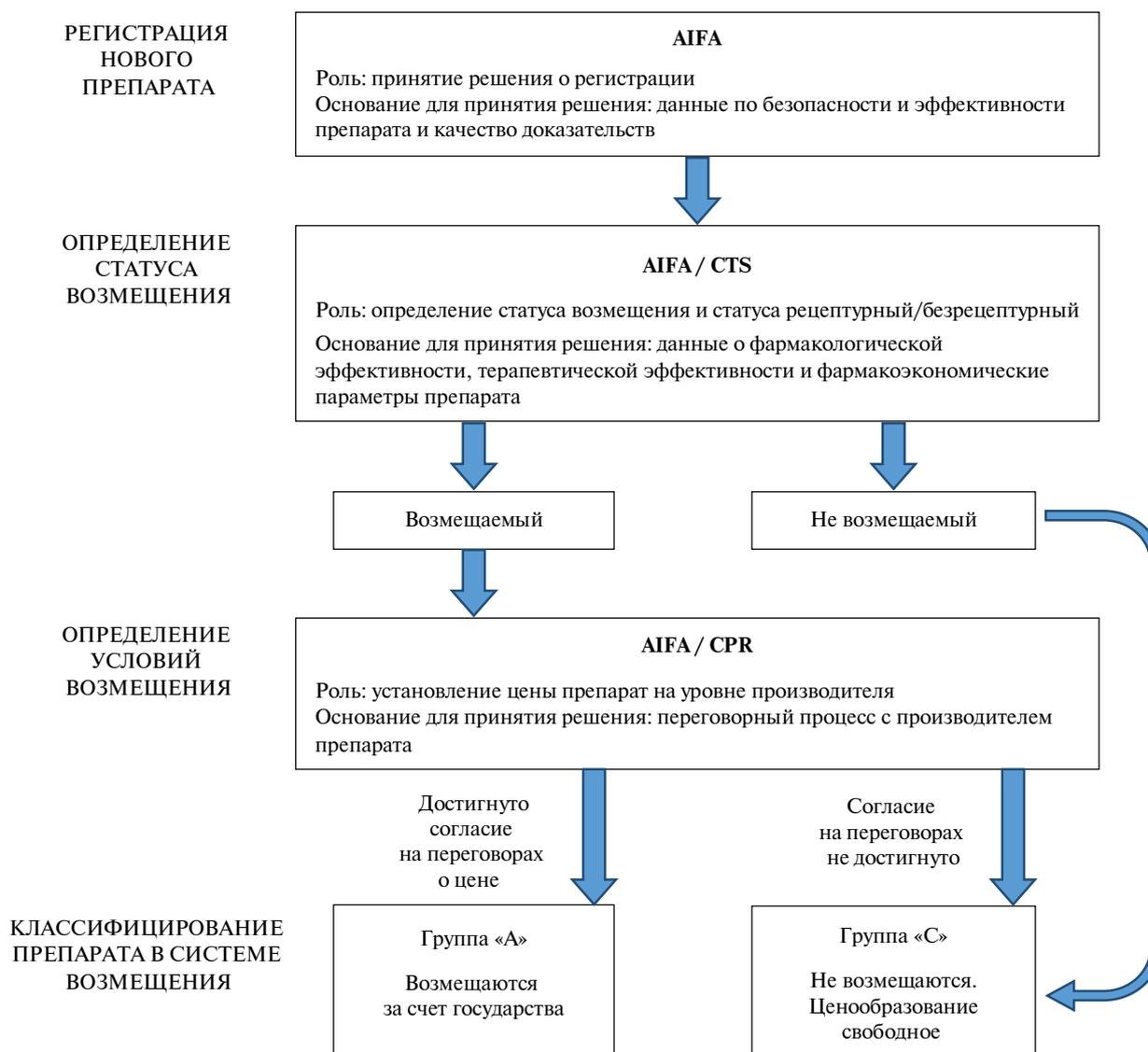


Рисунок 1. Схема участия AIFA в системе возмещения (адаптировано из [2]).

Примечание. AIFA – Медицинское агентство Италии; CTS – Технический научный комитет; CPR – Комитет по ценам и возмещению.

Figure 1. AIFA participation scheme in the reimbursement system (adapted from [2]).

Note. AIFA – Italian Medicines Agency; CTS – Technical Scientific Committee; CPR – Price and Reimbursement Committee.

которых определяется при включении в систему возмещения и полностью возмещается за счет системы здравоохранения. Среди препаратов класса А также есть подгруппа ЛП, возмещение которых осуществляется только по отдельным показаниям. Препараты класса «С» являются невозмещаемыми, а цены на них не регулируются. В стране есть общепринятое деление ЛП на рецептурные и безрецептурные препараты, при этом среди безрецептурных ЛП дополнительно выделяется группа препаратов, реклама которых запрещена [2].

В Италии существуют несколько видов перечней препаратов. На национальном уровне существует Национальный фармацевтический формуляр, содержащий перечень возмещаемых на территории страны препаратов. Государственное возмещение их стоимости производится как в амбулаторных, так и в стационарных условиях, при этом возмещению среди воспроизведенных ЛП подлежат только те, цена которых не превышает референтную. Законодательно установлено, что данный формуляр пересматривается раз в год, однако если затраты на лекарственное обеспечение превышают установленный порог, пересмотр может прово-

диться раз в полгода [2]. На региональном уровне существуют Региональные госпитальные фармацевтические формуляры и Госпитальные фармацевтические формуляры, которые закрепляют номенклатуру препаратов и схемы их назначения при определенных заболеваниях у определенных пациентов. Данные перечни являются возмещаемыми, причем первые перечни формируются на основе национального формуляра, а последние – на основе регионального. В силу децентрализованности системы здравоохранения региональные и местные перечни могут содержать не все препараты национального перечня, что может приводить к неравенству доступа к препаратам в некоторых регионах. Можно отметить, что некоторые регионы не имеют собственных формуляров, и препараты, включенные в национальный формуляр, автоматически становятся возмещаемыми в таких регионах [2,3].

Концепция ценностно-ориентированного здравоохранения / Value-based healthcare

Законодательно установлено, что затраты на лекарственное обеспечение не должны превышать 13% от всех затрат на здраво-

охранение в амбулаторных условиях и 16% – в стационарных условиях. В целом, на государство приходится порядка 90% затрат на лекарственное обеспечение в стране. В амбулаторном секторе 30% от затрат приходится на соплатежи пациентов, которые покрывают разницу в стоимости референтных и более дорогих препаратов, невозмещаемые ЛП и самолечение. В структуре соплатежей пациентов 50% идет на оплату невозмещаемых рецептурных препаратов, 35% – на безрецептурные ЛП и 15% – на ЛП, входящие в перечень возмещаемых, но купленных самостоятельно или в рамках медицинской помощи, не входящей в пакет гарантированной медицинской помощи [2].

Концепция ценностно-ориентированного здравоохранения, в основе которой лежит взаимосвязь затрат на лечение и клинических исходов, впервые нашла свое применение в Италии в 1980-х гг., когда в Национальном Институте Здравоохранения начали анализировать рациональность использования ресурсов на дорогостоящие технологии с учетом их безопасности [1]. Пробраз современной оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) стал появляться на уровне медицинских организаций (в автономной провинции Больцано, в больнице Сан-Маттео в Павии и в университетской больнице им. А. Гемелли в Риме), что стало отличительной чертой итальянского опыта на ранней стадии внедрения концепции ОТЗ, которая до сих пор определяет характер системы [4]. Таким образом, исторически сложилось, что в Италии отсутствует единый орган, проводящий ОТЗ.

Оценка технологий здравоохранения / Health technology assessment

Необходимость наличия организации, которая могла бы компетентно решать вопросы ОТЗ на национальном уровне, привела к созданию в 1993 г. AGENAS (Национальное Агентство Регионального здравоохранения, итал. – Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), целью которого была поддержка процесса определения национальных приоритетов в сфере медицинских технологий и ОТЗ, подготовка ОТЗ отчетов для медицинских изделий и поддержка процессов разработки ОТЗ программ на региональном уровне. В начале 2000-х гг. Министерство здравоохранения Италии запустило программу по финансированию и выделению грантов на развитие деятельности в сфере ОТЗ. В результате к 2007 г. была сформирована сеть организаций, имеющих на тот момент ОТЗ подразделения (итал. – Società Italiana di Health Technology Assessment, SIHTA). Задачей данной сети являлось распространение методов и инструментальных средств ОТЗ для поддержки принятия решений. Непосредственно термин «оценка технологий здравоохранения» впервые был использован в Национальном плане здравоохранения 2006-2008 гг., что подчеркнуло необходимость признать ОТЗ как приоритет развития системы [5].

Медицинское Агентство Италии / The Italian Medicines Agency

Для решения более конкретных задач в сфере ОТЗ в 2004 г. было учреждено Медицинское Агентство Италии (англ. – The Italian Medicines Agency, итал. – Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), целью которого стало проведение ОТЗ для ЛП в рамках системы возмещения. AIFA стала первой организацией в Италии, проводящей ОТЗ на национальном уровне.

Агентство AIFA является автономным учреждением, находящимся под надзором Министерства здравоохранения Италии и Министерства экономики Италии. К основным функциям AIFA относится регистрация ЛП, регулирование возмещения затрат на препараты и отслеживание безопасности в постмаркетинговый период.

Дополнительно агентство занимается консультированием компаний по вопросам соответствия надлежущей производственной практики, планированию клинических испытаний,

а также различным аспектам ОТЗ, актуальным для компаний-производителей [6].

ОТЗ в агентстве проводят два комитета, вовлеченных в процесс принятия решений по возмещению ЛП. Технический научный комитет (англ. – Technical Scientific committee, итал. – CTS) занимается рассмотрением и оценкой досье на ЛП, подаваемых на включение в Национальный фармацевтический формуляр, классификацией продуктов в рамках системы возмещения (класс ЛП («А» и «С»)) и класс инновационности). Комитет по ценам и возмещению (англ. – Prices and Reimbursement Committee, итал. – CPR) ведет ценовые переговоры с фармацевтическими компаниями (**рисунк 1**).

Порядок принятия решений

В рамках регулирования возмещения AIFA принимает решение о возмещении ЛП и договаривается о цене возмещения. Препараты, рассматриваемые для включения в Национальный фармацевтический формуляр, определяются исходя из заявок компаний-производителей. AIFA сотрудничает с Европейским агентством лекарственных средств (англ. – European Medicines Agency, EMA), поэтому если подающийся на рассмотрение препарат уже прошел оценку эффективности и безопасности в EMA, то агентство не углубляется в их изучение [3].

После подачи заявки компанией-производителем CTS проверяет полноту представленной информации, проводит анализ поданной доказательной базы, объемов потребления, затрат на ЛП, оценивает терапевтическую ценность препарата. В результате комитет относит ЛП к потенциально возмещаемым или невозмещаемым и передает заявку CPR для начала ведения переговоров по цене. В рамках переговоров компания-производитель должна предоставить информацию о затратной эффективности и терапевтической ценности ЛП, ожидаемых объемах продаж, цене на ЛП в других странах. В дополнение к представленной информации учитываются данные по предельным запланированным расходам на лекарственное обеспечение, распространенности заболевания по показаниям и предполагаемой частоте назначения ЛП, влиянии на бюджет, относительной эффективности ЛП, особенностям фармакологии, фармакокинетики, безопасности или способа приема ЛП, а также о степени инновационности ЛП [2].

Во время переговорного процесса между AIFA и производителем большое значение уделяется инновационности ЛП по сравнению с уже существующими и применяемыми препаратами. Степень инновационности играет особую роль в процессе ОТЗ в Италии. Так, при наличии у ЛП высокой степени инновационности и полезности его рассмотрение может быть ускорено, а сам препарат может стать доступным для использования еще до его включения в региональный и местный формулярный перечень [3]. Критерии оценки и категории инновационности, принятые в Италии, уже были подробно разобраны ранее [7,8], здесь же результаты анализа приведены для удобства читателей (**таблица 1**).

Результаты переговоров передаются вновь на рассмотрение CTS, затем руководству AIFA, которое принимает окончательное решение. Итоговое решение публикуется в официальном журнале Итальянской Республики. Препарат может получить статус возмещаемого на два года, после чего решение пересматривается [9]. Если договориться о цене не удастся, то препарат получает статус невозмещаемого и попадает в класс «С», а его цена на рынке не регулируется. Получить статус возмещаемого может и воспроизведенный препарат, однако его цена должна быть как минимум на 20% ниже оригинального препарата [2].

В целях мониторинга цен на ЛП, закупаемые медицинскими организациями, ведется специальный реестр, куда поставщики ежемесячно обязаны передавать данные о ценах на ЛП, поставленные медицинским учреждениям [2].

Таблица 1. Оценка инновационности лекарственного препарата (ЛП) в Италии (адаптировано из [8]).

Table 1. The drug innovation assessment in Italy (adapted from [8]).

Критерии оценки инновационности			Категория инновационности
Терапевтическая потребность	Дополнительная терапевтическая ценность	Качество доказательств	
<i>Максимальная</i> Альтернативные ЛП для рассматриваемого показания отсутствуют	<i>Максимальная</i> Препарат эффективнее существующих альтернатив и может привести к выздоровлению пациента или существенно повлиять на течение заболевания	Высокое	Инновационные ЛП
<i>Значительная</i> Существующие альтернативы для рассматриваемого показания не влияют на клинически значимые исходы	<i>Значительная</i> Препарат существенно влияет на течение заболевания или имеет значимое клиническое преимущество по сравнению с существующими альтернативами		
<i>Умеренная</i> Существующие альтернативы ограниченно влияют на клинически значимые исходы	<i>Умеренная</i> Препарат эффективнее существующих альтернатив только у некоторых подгрупп пациентов или влияет только на суррогатные исходы, при этом влияние на качество жизни пациентов является ограниченным	Среднее	Потенциально инновационные ЛП
<i>Низкая</i> ЛП с более высокой клинической эффективностью и хорошим профилем безопасности	<i>Плохая</i> Препарат эффективнее существующих альтернатив по исходам, имеющим небольшую клиническую ценность, или предоставляет меньшие выгоды, чем существующие альтернативы	Низкое	Не инновационные ЛП
<i>Отсутствует</i> ЛП, существенно влияющие на течение заболевания, имеющие хороший профиль безопасности	<i>Отсутствует</i> Никакой дополнительной клинической пользы по сравнению с существующими альтернативами	Очень низкое	

Методические особенности оценки технологий здравоохранения в AIFA

В первую очередь следует отметить, что прямые ссылки на источники о методологии проведения ОТЗ на сайте агентства отсутствуют, приведенная ниже информация была получена из литературных источников, которые отмечают непрозрачность данной сферы и наличие пробелов в понимании правил проведения ОТЗ агентством [10,11]. При этом нами не было найдено указаний на то, что само агентство проводит ОТЗ – найденные публикации касаются лишь требований AIFA к предъявляемым документам.

Согласно требованиям AIFA, при оценке эффективности ЛП предпочтительным видом доказательств являются РКИ и метаанализы, причем методологическое качество публикаций и отсутствие методических и других смещений (систематических ошибок) в клиническом исследовании также принимается во внимание. В качестве медицинской технологии сравнения следует выбирать золотой стандарт лечения в данной области. Анализ эффективности в исследовании должен включать популяцию больных с назначенным лечением (англ. – intention-to-treat, ИТТ), если в публикации использована популяция пациентов, выполнивших требования протокола (англ. – per protocol), то ее рекомендуется пересчитать на ИТТ-популяцию. Непосредственно исходы лечения должны быть «конечными», если приводятся суррогатные исходы, то необходимо обосновать их связь (ассоциированность) с истинными исходами [10,12].

Предоставляемые клинко-экономические исследования (КЭИ) должны быть проведены в контексте Италии (вне контекста могут быть лишь данные по эффективности технологии; исследования IV фазы должны быть проведены в Италии) и проводиться с позиции национальной системы здравоохранения. Допустимым дизайном КЭИ может быть анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ минимизации затрат. Для оценки финансовых последствий включения ЛП в формуляры может быть проведен анализ влияния на бюджет.

В клинко-экономический анализ включаются прямые медицинские и немедицинские затраты. Необходимость включения непрямых затрат в связи с трудностями их реального расчета является предметом дискуссий. На данный момент непрямые затраты могут быть представлены в качестве дополнительных данных. Должны быть четко описаны конкретные статьи затрат, источники информации о ценах, использованные в расчетах объемы медицинской помощи, экономическая модель и допущения проведенного исследования. Методика расчета числа сохраненных лет качественной жизни (англ. – quality adjusted life year, QALY) должна быть прозрачно описана, также желательно рассчитывать QALY по Европейскому опроснику качества жизни (EQ-5D), методом стандартных рисков или временного компромисса (англ. – standard gamble technique и time trade-off technique). Горизонт исследования допускается расширять до 30 лет. Рекомендуемые ставки дисконтирования – 0 и 3%. Анализ чувствительности рекомендуется проводить с максимальным изменением значения параметров до 8%. Результаты КЭИ рекомендуется приводить в виде инкрементальных показателей (инкрементальный показатель затраты-эффективность, англ. – incremental cost-effectiveness ratio, ICER) [10,12].

Однако на практике в процессе ОТЗ в Италии в первую очередь принимаются во внимание демографические и экономические факторы, связанные с ЛП (бремя болезни, влияние на бюджет) и относительная эффективность по сравнению с существующими методами лечения. Результаты анализа эффективности затрат играют второстепенную роль в процессе принятия решений, то есть ценностно-ориентированный подход к здравоохранению находится только на стадии становления. Хотя три региона (Венеция, Ломбардия, Кампания) разработали свои критерии приоритизации технологий и условий их признания «достойными изменения схем лечения пациента», экономическая ценность на данном этапе редко является предметом обсуждения [13]. AIFA не использует пороговое значение за QALY как основной инструмент перегово-

ворного процесса с фармацевтическими компаниями и принятия решений, скорее как дополнительный критерий, поддерживающий предложение производителя. Вместо этого в Италии нашли широкое применение схемы-соглашения (схемы разделения рисков) между производителями и государством, основанные на производительности и фактических показателях эффективности препаратов [14].

ОТЗ на региональном уровне / Regional HTA

На региональном уровне в 16 регионах имеются организации, проводящие ОТЗ [12], однако только в пяти из них (Венето, Эмилия-Романья, Ломбардия, Пьемонт и Тоскана) они представляют собой полноценные ОТЗ-агентства, интегрированные в процесс принятия решений. Перечисленные пять регионов расположены на более развитом экономически севере страны [15]. Концепция ОТЗ в регионах имеет разную реализацию. Так, в Венето ОТЗ-организация является непосредственными участниками процесса принятия решений, тогда как в других четырех регионах централизованные региональные структуры занимают только оценочную деятельность. В Эмилии-Романье в процессе ОТЗ принимают участие представители фармацевтической индустрии, в Пьемонте – пациенты, остальные три региона не вовлекают в процесс ни индустрию, ни пациентов. В Ломбардии в понятие технологий здравоохранения входят лекарственные препараты, медицинские изделия и алгоритмы лечения (англ. – clinical pathways), в Эмилии-Романье – только медицинские изделия и процедуры [13]. Все больше и больше регионов Италии разрабатывают собственные ОТЗ-модели, адаптированные под местные условия для использования на уровне госпиталей и отдельных медицинских организаций или прибегают к услугам внешних экспертов в этой области, что позволяет более точно оценить целесообразность внедрения технологий в данном регионе или медицинской организации. Следует отметить, что процесс принятия решений на региональном уровне в Италии не обладает достаточной прозрачностью, обмен опытом от региона к региону затруднен. В свою очередь, AIFA не занимается производством и публикацией ОТЗ-отчетов для поддержки процесса принятия решений на региональном уровне.

Многоуровневая система ОТЗ в Италии характеризуется децентрализованным характером и недостатком координации между структурными единицами, что сказывается на равенстве доступа к медицинским услугам между регионами. По мнению экспертов, между AIFA, AGENAS и Национальным Институтом Здравоохранения существует адекватное распределение функций и выстроены каналы коммуникации, однако эти организации не могут достаточно эффективно влиять на курс региональной и местной политики [14]. В результате некоторые регионы не справляются с организацией своевременного доступа к медицинским услугам. В подтверждение вышесказанному можно привести два примера. В исследовании, описывающем результаты ОТЗ двух регионов, было выявлено, что несмотря на незначительные методологические различия при проведении оценки, исследователями в регионах были получены одинаковые результаты, однако в трех из пяти случаев изученные ЛП были внесены в формулярные перечни для разных популяций пациентов [16]. Иначе говоря, в одном из регионов пациентам не удалось бы получить доступ к конкретному ЛП и им пришлось бы обращаться в медицинское учреждение другого региона. В другом исследовании оценивалось время между одобрением онкологических ЛП в ЕМА и началом приема тех же ЛП пациентами в различных регионах Италии [3]. Было установлено, что среднее время до начала использования препаратов в разных регионах колебалось от 127 до 279 дней, а разница между минимальным и максимальным временем была очень значительной – через 1 день и 1024 дня после одобрения в ЕМА соответственно.

Инновационные подходы к финансированию лекарственного обеспечения / Innovative reimbursement pathways

В отличие от других европейских стран, переговорный процесс в Италии не разделяется на решение о возможности возмещения из бюджета и обсуждение цены. Благодаря этому в стране возможна реализация инновационных подходов финансирования здравоохранения. Этот процесс уже оказывает влияние на разработку препаратов, так как ОТЗ-агентства и фармацевтические компании применяют три новых метода: сканирование горизонта и раннее ОТЗ, в сфере соглашений об организации доступа пациентов к медицинским технологиям (включают в себя соглашения о разделении рисков и соглашения о разделении затрат) (англ. – managed entry agreements) и ранние переговоры между компаниями-производителями и регулирующими органами [6].

Италия является лидером в сфере соглашений об организации доступа пациентов к ЛП, что способствует более эффективному сбору данных реальной практики (англ. – real world evidence) в ходе использования препарата. Подобные соглашения, с одной стороны, помогают снизить вероятность одобрения и использования препаратов с низкой затратной эффективностью, а с другой – позволяют фармацевтическим компаниям возместить определенную часть издержек [6]. Переговоры о заключении данных соглашений являются отличительной чертой итальянской системы ОТЗ. В отличие от Великобритании, где схемы доступа пациентов к препаратам обсуждаются только после положительной рекомендации NICE, в Италии определение схемы доступа к препарату, ценовые переговоры и решение о его возмещении объединены в одном переговорном процессе.

Соглашения о разделении затрат

До установления приоритета ценностно-ориентированного здравоохранения на раннем этапе становления ОТЗ в Италии главной целью заключения таких соглашений было сокращение издержек и контроль за влиянием на бюджет, поэтому основной фокус был смещен на затраты. Чаще всего использовались так называемые соглашения о разделении затрат (CP3, англ. – cost-sharing), подразумевающие возмещение определенного процента от стоимости ЛП в течение определенного периода времени. По другой схеме процент от стоимости препарата возмещался при достижении определенного количества пациентов, получающих препарат (англ. – price-per-volume). Также производитель мог платить за лечение дополнительно пролеченных пациентов, когда их количество превышает заведомо определенный порог (англ. – price ceiling) [17].

Соглашения о разделении рисков

Позднее фокус соглашений о доступе к ЛП начал смещаться в сторону клинических исходов, сбора и накопления данных реальной практики. Соглашения о разделении рисков (CPP, англ. – risk-sharing) требуют от производителя оплаты лечения тех пациентов, положительный клинический результат у которых не был зафиксирован. Подобные соглашения похожи на соглашения доступа пациентов к лечению, применяемые в Великобритании. Они функционируют на основе сетевого веб-регистра, который позволяет медицинским учреждениям отслеживать данные реальной практики применения препаратов. Применение CPP гармонизирует взаимодействие компаний-производителей и регулирующих органов [18]. Согласно недавнему исследованию, 55% соглашений об организации доступа пациентов к медицинским услугам в Италии основаны на CPP [19].

AIFA заключила первые CPP в 2006 г., когда 25 препаратов были включены в соглашения на основе их эффективности. В частности, существовала схема, согласно которой компания-производитель должна была возместить стоимость лечения пациентов,

не ответивших на лечение определенных видов рака почек и груди в течение 3-6 мес. препаратом зверолоimus [6]. Однако, как отмечается, из-за недостатков в работе электронной сети возврат средств, положенных медицинским учреждениям согласно ССР, зачастую откладывается или проходит с затруднениями [20].

Сканирование горизонта

Сканирование горизонта помогает оценить возможный эффект от внедрения новых технологий в будущем. Идентифицированные технологии, находящиеся в разработке, проходят процесс приоритизации в зависимости от возможного клинического и финансового эффекта, а также потенциального влияния на политику здравоохранения. В Италии в 2006 г. был запущен проект сканирования горизонта (англ. – Italian Horizon Scanning Project, IHSP) на базе регионального ОТЗ агентства Венеции [6]. IHSP выпускает три отчета (за 36, 18 и 12 мес. до ожидаемого выхода технологии на рынок), каждый раз повышая степень информативности отчета о продукте. Отчет за 18 мес. составляется после предварительных данных по результатам РКИ. Однако данные отчеты не публикуются, что затрудняет их использование на практике [21].

Оценка на ранних стадиях

Ранняя ОТЗ в большей степени призвана служить средством информирования фармацевтической индустрии. Оценка безопасности, эффективности и затратной эффективности проводится на основе исследований на животных и компьютерного моделирования. В 2011 г. AIFA запустила проект по научному консультированию на ранних стадиях (англ. – scientific advice, SA-HTA) и опубликовала рекомендации по выбору наиболее подходящих медицинских технологий сравнения, исходов и их соответствия

степени заболевания, а также влиянию на бюджет на сайте проекта в 2012 г. Трехсторонний диалог между регулирующими органами, ОТЗ агентствами и компаниями-производителями на ранних стадиях разработки и исследований продукта позволяет избежать в будущем возможных ошибок в процессе выхода на рынок, вызванных недостатком релевантной информации [6].

Заключение / Conclusion

Система ОТЗ в Италии достаточно своеобразна за счет своей децентрализованности, при этом ее жизнеспособность и активность свидетельствуют о необходимости принятия во внимание итальянского опыта другими странами. С одной стороны, в стране существует неравенство доступа к медицинским услугам вследствие автономии регионов и отсутствия единых подходов к принятию решений. Одни и те же функции, выполняемые несколькими агентствами, и неэффективные коммуникации между национальным и региональным уровнем ведут к неэффективности усилий. С другой стороны, Италия занимает лидирующее положение в сфере реализации инновационных способов финансирования лечения. Хотя пока большинство соглашений об организации доступа пациентов к медицинским технологиям основаны на сокращении издержек (схемы на основе СРЗ), заключается все больше СРР, основанных на результатах реальной практики. Такая тенденция ведет к развитию диалога ОТЗ-агентств и компаний-производителей и повышению качества мониторинга данных реальной практики. Дальнейшее развитие ОТЗ в Италии на региональном уровне и повышение эффективности системы коммуникаций, сбора и распространения данных может привести к внедрению технологий лечения, которые обладают большей ценностью для данной страны в долгосрочной перспективе.

References:

- Favaretti C., Cicchetti A., Guarrera G. et al. Health technology assessment in Italy. *Int J Tech Assess Health Care*. 2009; 25 (1): 127-33.
- PPRI Pharma Profile Italy 2007 [Электронный ресурс]. URL: https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/Italy_PPRI_2007_4.pdf. Дата обращения: 07.04.2019.
- Prada M., Ruggeri M., Sansone C. et al. Timeline of authorization and reimbursement for oncology drugs in Italy in the last 3 years. *Med Access@point care*. 2017; 1 (1): e29-e36
- Catananti C., Cicchetti A., Marchetti M. Hospital-based health technology assessment: the experience of Agostino Gemelli University Hospital's HTA Unit. *Italian Journal of Public Health*. 2005; 3: 23-8.
- Garrido M. V., Kristensen F.B., Nielsen C. P., Busse R. Observatory Studies Series No 14 on Health Systems and Policies. European. Health technology. Assessment and health. Policy-making in europe. Current status, challenges and potential. [Электронный ресурс]. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/90426/E91922.pdf. Дата обращения: 11.11.2018.
- Ciani O., Jommi C. The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. *Drug Design. Development and Therapy*. 2014; 8: 2273-2281.
- Мусина Н.З., Федяева В. К., Омеляновский В.В., Хачатрян Г.Р., Герасимова К.В., Лемешко В.А., Кончиц К.П. Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (3): 66-74. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.066-074.
- Senatore P., Chalmers M., Cyrus A. The New AIFA Algorithm For Assessing 'Innovativeness' Of New Products In Italy: So What? 18 August 2017. [Электронный ресурс]. URL: <http://cbpartners.com/blog/new-aifa-algorithm-assessinginnovativeness-new-products-italy.html>. Дата обращения: 15.01.2019.
- Montilla S., Xoxi E., Russo P. et al. Monitoring registries at Italian Medicines agency: fostering access, guaranteeing sustainability. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015 Jan; 31 (4): 210-3.
- Capri S., Ceci A., Terranova L. et al. Guidelines for Economic Evaluations in Italy: Recommendations from the Italian Group of Pharmacoeconomic Studies. *Drug Information Journal*. 2001; 35: 189-201. DOI: 10.1177/009286150103500122.
- Angelis A., Lange A. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries P. *Eur J Health Econ*. 2017; DOI: <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>.
- Garattini L., van de Vooren K., Curto A. Regional HTA in Italy: Promising or confusing? *Health Policy*. 2012 Dec; 108 (2-3): 203-6. DOI: 10.1016/j.healthpol.2012.10.010.
- Ciani O., Tarricone R., Torbica A. Diffusion and use of health technology assessment in policy making: What lessons for decentralised healthcare systems? *Health Policy*. 2012; 108 (2-3): 194-202.
- The Economist Intelligence Unit: Value-based Health Assessment in Italy. A decentralised model. 2015.
- Longhi S., Lazzari A., Fattore G. et al. Italy: Health system review. *Health Systems in Transition*. 2014; 16 (4): 1-168.

16. Bruno G., Valentino M., Oselin M. et al. Comparison between HTA Reports in Veneto and Emilia Romagna: Drugs Assessment Decision Criteria and Priorities. *Value Health*. 2015 Nov; 18 (7): A558. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1811. Epub 2015 Oct 20.

17. Paris V., Belloni A. Value in Pharmaceutical Pricing. *OECD Health Working Papers*. 2013; 63. OECD Publishing. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>.

18. Wilsdon T., Barron A. Managed Entry Agreements in the context of Medicines Adaptive Pathways to Patients. Final Report. November 2016. [Электронный ресурс]. URL: <http://adaptsmart.eu/wp-content/uploads/2016/12/CRA-MEA-in-the-context-of-MAPPs-Final-Report-16-December-2016-STC.pdf>. Дата обращения: 15.11.2018.

References:

1. Favaretti C., Cicchetti A., Guarrera G. et al. Health technology assessment in Italy. *Int J Tech Assess Health Care*. 2009; 25 (1): 127-33.

2. PPRI Pharma Profile Italy 2007 [Electronic resource]. URL: https://ppri.goeg.at/Downloads/Results/Italy_PPRI_2007.pdf. Accessed: 07.04.2019.

3. Prada M., Ruggeri M., Sansone C. et al. Timeline of authorization and reimbursement for oncology drugs in Italy in the last 3 years. *Med Access@point care*. 2017; 1 (1): e29-e36.

4. Catananti C., Cicchetti A., Marchetti M. Hospital-based health technology assessment: the experience of Agostino Gemelli University Hospital's HTA Unit. *Italian Journal of Public Health*. 2005; 3: 23-8.

5. Garrido M. V., Kristensen F.B., Nielsen C. P., Busse R. Observatory Studies Series No 14 on Health Systems and Policies. European. Health technology. Assessment and health. Policy-making in europe. Current status, challenges and potential. [Electronic resource]. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/90426/E91922.pdf. Accessed: 11.11.2018.

6. Ciani O., Jommi C. The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. *Drug Design. Development and Therapy*. 2014; 8: 2273-2281.

7. Musina N. Z., Fedyaeva V.K., Omelyanovskiy V.V., Khachatryan G.R., Gerasimova K.V., Lemeshko V.A., Konchits K.P. Review of the current approaches to the assessment of the drug innovative potential worldwide. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2017; 10 (3): 66-74 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.066-074.

8. Senator P., Chalmers M., Cyrus A. The New AIFA Algorithm For Assessing 'Innovativeness' Of New Products In Italy: So What? 18 August 2017. [Electronic resource]. URL: <http://cbpartners.com/blog/new-aifa-algorithm-assessinginnovativeness-new-products-italy.html>. Accessed: 15.01.2019.

9. Montilla S., Xoxi E., Russo P. et al. Monitoring registries at Italian Medicines agency: fostering access, guaranteeing sustainability. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015 Jan; 31 (4): 210-3.

10. Capri S., Ceci A., Terranova L. et al. Guidelines for Economic Evaluations in Italy: Recommendations from the Italian Group of Pharmacoeconomic Studies. *Drug Information Journal*. 2001; 35: 189-201. DOI: 10.1177/009286150103500122.

19. Pauwels K., Huys I., Vogler S., Casteels M., Simoens S. Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 4 (8): 171. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphar.2017.00171>.

20. Garattini L., Gianluigi C. Risk sharing agreements: What lessons from Italy? *International journal of technology assessment in health care*. 2011; 27 (2): 169-172.

21. Lepage-Nefkens I., Douw K., Mantjes G., de Graaf G., Leroy R., Cleemput I. Horizon scanning for pharmaceuticals: proposal for the BeNeLuxA collaboration. R283. *Health Services Research (HSR)*. 2017; Report number: 283.

11. Angelis A., Lange A. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *P. Eur J Health Econ*. 2017; DOI: <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>.

12. Garattini L., van de Vooren K., Curto A. Regional HTA in Italy: Promising or confusing? *Health Policy*. 2012 Dec; 108 (2-3): 203-6. DOI: 10.1016/j.healthpol.2012.10.010.

13. Ciani O., Tarricone R., Torbica A. Diffusion and use of health technology assessment in policy making: What lessons for decentralised healthcare systems? *Health Policy*. 2012; 108 (2-3): 194-202.

14. The Economist Intelligence Unit: Value-based Health Assessment in Italy. A decentralised model. 2015.

15. Longhi S., Lazzari A., Fattore G. et al. Italy: Health system review. *Health Systems in Transition*. 2014; 16 (4): 1-168.

16. Bruno G., Valentino M., Oselin M. et al. Comparison between HTA Reports in Veneto and Emilia Romagna: Drugs Assessment Decision Criteria and Priorities. *Value Health*. 2015 Nov; 18 (7): A558. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1811. Epub 2015 Oct 20.

17. Paris V., Belloni A. Value in Pharmaceutical Pricing. *OECD Health Working Papers*. 2013; 63. OECD Publishing. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>.

18. Wilsdon T., Barron A. Managed Entry Agreements in the context of Medicines Adaptive Pathways to Patients. Final Report. November 2016. [Electronic resource]. URL: <http://adaptsmart.eu/wp-content/uploads/2016/12/CRA-MEA-in-the-context-of-MAPPs-Final-Report-16-December-2016-STC.pdf>. Accessed: 15.11.2018.

19. Pauwels K., Huys I., Vogler S., Casteels M., Simoens S. Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 4 (8): 171. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphar.2017.00171>.

20. Garattini L., Gianluigi C. Risk sharing agreements: What lessons from Italy? *International journal of technology assessment in health care*. 2011; 27 (2): 169-172.

21. Lepage-Nefkens I., Douw K., Mantjes G., de Graaf G., Leroy R., Cleemput I. Horizon scanning for pharmaceuticals: proposal for the BeNeLuxA collaboration. R283. *Health Services Research (HSR)*. 2017; Report number: 283.

Сведения об авторах:

Горкавенко Филипп Васильевич – ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки ОТЗ ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>; Researcher ID: A-8805-2017. Тел.: +7(495)7831905.

Омельяновский Виталий Владимирович – д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>; Researcher ID: P-6911-2018; Scopus Author ID: 6507287753.

Безденежных Татьяна Павловна – ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Тел. +7 (495) 783-19-05; доб.182. E-mail: tatiana.b@alumni.york.ac.uk. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-8081>.

Хачатрян Георгий Рубенович – начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина России. E-mail: gkh@hta-rus.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7340-2698>.

About the authors:

Filipp V. Gorkavenko – Leading Specialist, Department of Methodological Support of Comprehensive Health Technology Assessment, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation.

Vitaly V. Omelyanovskiy – MD, PhD, Professor, Head of the Healthcare Finance Center at the Institute for Financial Research, Ministry of Finance of the Russian Federation. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>; Researcher ID: P-6911-2018; Scopus Author ID: 6507287753.

Tatiana P. Bezdenezhnykh – Leading Specialist, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation; Junior Researcher at the Center for Healthcare Funding, Institute for Financial Research. Tel.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: tatiana.b@alumni.york.ac.uk. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-8081>.

Georgii R. Khachatryan – Head of the Department of Methodological Support of Comprehensive Health Technology Assessment, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation; Junior Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute of the Ministry of Finance of Russia. E-mail: gkh@hta-rus.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7340-2698>.