

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Департамент здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет

А.С. Шпигель, Р.А. Галкин, В.В. Павлов, С.И. Кузнецов

КАК РАЗРАБОТАТЬ ФОРМУЛЯР

Научные основы разработки
формулярной системы региона

(Руководство для врачей)

Самара 2001

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ

1. ЗНАЧЕНИЕ ФОРМУЛЯРА ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ
 - 1.1. Национальный и региональный перечни жизненно важных лекарственных средств
 - 1.2. Необходимость административного решения проблемы
 - 1.3. Понятие о лекарственном формуляре
 - 1.4. Задачи, стоящие перед клиницистом при создании формуляра
 - 1.5. Система предоставления информации

2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
 - 2.1. Общие вопросы клинической фармакологии и ее разделы
 - 2.2. Взаимодействие лекарственных средств при проведении комбинированной фармакотерапии
 - 2.2.1. Несовместимые смеси при комбинации ЛС
 - 2.2.2. Всасывание лекарственных средств
 - 2.2.3. Взаимодействие с пищей
 - 2.3. Связывание лекарств с белками плазмы
 - 2.4. Метаболизм лекарственных средств
 - 2.5. Выведение лекарственных средств
 - 2.6. Требования, предъявляемые к лекарственным средствам, включаемым в формуляр

3. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА (совместно с Г.П. Котельниковым)
 - 3.1. Доказательная медицина - новая область знаний
 - 3.2. Оценка качества клинической информации и ее интерпретация
 - 3.3. Понятия: истинный клинический исход и косвенные критерии оценки

4. ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ - РАЗРАБОТКА ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ
 - 4.1. Анализ терапевтических классов лекарственных средств
 - 4.2. Экономические аспекты анализа терапевтических классов лекарственных средств
 - 4.3. Использование неформулярных препаратов
 - 4.4. Генерические и терапевтические замены
 - 4.5. Систематические обзоры и мета-анализ (совместно с В.В. Лазаревым)

5. ФАРМАКОЭКОНОМИКА
 - 5.1. Предпосылки использования экономических методов регулирования фармацевтического сектора
 - 5.2. Характеристика фармацевтического рынка России
 - 5.3. Методы фармакоэкономического анализа
 - 5.4. Формы экономической оценки в системе здравоохранения
 - 5.5. Виды экономической оценки
 - 5.5.1. Прямые расходы
 - 5.5.2. Непрямые расходы

- 5.5.3. [Косвенные расходы](#)
 - 5.5.4. [Нематериальные расходы](#)
 - 5.5.5. [Анализ минимизация затрат](#)
 - 5.5.6. [Анализ затратной эффективности](#)
 - 5.6. [Практическое значение анализа затратной эффективности](#)
 - 5.7. [Анализ полезности затрат](#)
6. ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЬГОТНЫХ КАТЕГОРИЙ НАСЕЛЕНИЯ И ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИНДЕКСИРОВАНИЕ ГЕНЕРИЧЕСКИХ НАИМЕНОВАНИЙ
- 6.1. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для льготных категорий населения
 - 6.2. Перекрестное индексирование (совместно с В.В. Лазаревым)
 - 6.2.1. Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры
 - 6.2.2. Средства, влияющие на центральную нервную систему
 - 6.2.3. Средства, применяемые для профилактики и лечения инфекций
 - 6.2.4. Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства
 - 6.2.5. Средства, влияющие на кровь
 - 6.2.6. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему
 - 6.2.7. Антисептики и средства для дезинфекции
 - 6.2.8. Средства лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта
 - 6.2.9. Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему
 - 6.2.10. Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей
 - 6.2.11. Лекарственные средства, используемые при офтальмологических заболеваниях, не обозначенных в других рубриках
 - 6.2.12. Средства, влияющие на органы дыхания
 - 6.2.13. Витамины и минералы

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СПИСОК ЛС В АЛФАВИТНОМ ПОРЯДКЕ

УДК 614.2.001.5(471.43):615.7:33

Г16

Научный редактор:

ректор Самарского государственного медицинского университета,
лауреат Государственной премии РФ и премии Правительства РФ,
заслуженный деятель науки РФ, доктор мед. наук,
профессор **Г. П. Котельников**

Галкин Р. А., Шпигель А. С., Павлов В. В., Кузнецов С. И.

Как разработать формуляр. Научные основы разработки формулярной системы региона. Руководство для врачей. - Самара, ГП «Перспектива», 2001. - 344 с.
ISBN 5-900031-36-5

В книге на основе положений клинической фармакологии, доказательной медицины и фармакоэко-номики представлены особенности подхода к разработке формулярной системы региона. Приводится перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для льготных категорий населения Самарской области. Подчеркивается, что это не формуляр, а лишь база для последующей его разработки. В связи с этим, для данных лекарственных средств разработано перекрестное индексирование генерических наименований и даются основные характеристики ЛС - международное непатентованное название (МНН) или состав для комбинированных препаратов, торговое название, лекарственная форма, дозировка, фасовка, производитель, страна и описываются характеристики лекарств из базы данных Фонда фармацевтической информации (www.drugreg.ru/bases). Государственный реестр ЛС и его электронная версия являются основным документом для фармацевтического рынка и важнейшим информационным стандартом для формирования Единого информационного пространства в области фармации.

Авторы подчеркивают, что формулярный список не аналогичен перечню жизненно важных лекарственных средств. Обычно он носит ограничительный характер, в то время как перечень жизненно важных ЛС не ограничивает их использование только внесенными в него, а имеет, скорее, рекомендательный характер. Разработанные в отдельных лечебных учреждениях формулярные списки лекарственных средств послужат основой для создания регионального формуляра ЛС.

Книга может представлять интерес для организаторов здравоохранения, практических врачей всех специальностей, провизоров, преподавателей медицинских вузов и студентов.

УДК 614.2.001.5(471.43):615.7:33

Г16

Рецензенты

Академик РАМН, профессор, проректор Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, заведующий кафедрой семейной медицины **И. Н. Денисов**

Проректор по учебной работе СамГМУ, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов **Н. Н. Крюков**

ISBN 5-900031-36-5

© Коллектив авторов

© ГП «Перспектива», 2001

ВВЕДЕНИЕ

Повсеместный постоянный рост цен на медицинские услуги и ЛС привел к тому, что, по мнению экспертов ВОЗ, «ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение». Такое положение вынуждает искать пути рационального использования бюджетов здравоохранения даже в экономически процветающих странах. В России с ее дефицитом финансовых средств этот вопрос стоит особенно остро.

Сегодня отечественный фармацевтический рынок в стоимостном выражении составляет (в оптовых ценах) примерно 1% мирового, 2,8% европейского и около 2, 5% рынка США. Недостаточное финансирование лекарственного обеспечения населения государством и нерациональное использование выделенных на эту статью денежных средств приходится компенсировать личными платежами граждан.

Расходы населения России на лекарства в настоящее время приближаются к государственным. В 1996 г. они составили 41% и 45% всех расходов в государстве по этой статье. До финансового кризиса 1998 г. россияне тратили на медицинскую помощь около 15% своих доходов, а у 20% беднейшего населения страны примерно 40% доходов уходило на медицинские услуги и лекарства.

Вместе с тем, средний уровень затрат на медикаменты на одного жителя в Российской Федерации значительно ниже, чем в развитых странах, – всего 7 долларов США. Так, в 1998 г. по сравнению с Бельгией он был ниже примерно в 20 раз, с Францией – в 26 раз, с США – в 30 раз, с Японией – в 40 раз.

Около трети населения России, т.е. более 30 млн. человек, имеют право на льготное лекарственное обеспечение при лечении в амбулаторных условиях, из них более половины — на бесплатное, а остальные – с 50-процентной скидкой. В 1998 г. на льготное лекарственное обеспечение израсходовано 4 млрд. руб., вместо запланированных 7 млрд. Эти затраты в основном возмещаются из бюджетов субъектов Федерации и муниципальных бюджетов.

Недостаточный контроль за выписыванием льготных рецептов и отпуском по ним лекарств приводит к дефициту денежных ресурсов, предназначенных для лекарственного обеспечения льготных категорий населения.

Дорогостоящие ЛС или популярные у населения дешевые препараты, не обладающие реальным терапевтическим действием, а зачастую опасные, назначаются часто неоправданно. Иногда, по льготным рецептам отпускаются дорогие импортные препараты с недоказанной эффективностью. Это приводит к повышению цен на ЛС средства, исчезновению из аптечного ассортимента некоторых жизненно важных препаратов.

1. ЗНАЧЕНИЕ ФОРМУЛЯРА ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

1.1. Национальный и региональный перечни жизненно важных лекарственных средств

Введение Национального перечня жизненно важных лекарственных средств, по рекомендациям ВОЗ, является первым этапом в процессе улучшения использования лекарственных средств.

В 1977 г. был опубликован первый примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ, включавший 224 лекарственных препарата и вакцин. Через каждые 2-3 года он пересматривался.

В России работа по составлению перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств проводится с 1989 г. Первый такой перечень был утвержден в 1992 г, в 1993 г. был утвержден «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, реализуемых населению по рецептам врачей медицинских учреждений с 50-процентной скидкой», и «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и изделий медицинского назначения, иммунобиологических препаратов.

Постановлением Правительства РФ Министерству здравоохранения РФ поручено ежегодно утверждать, по согласованию с Минэкономки и Минфином России, перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, вести ежегодный баланс их спроса и предложений.

Сегодня в перечень входит около 400 лекарственных средств по международным непатентованным наименованиям, или более 1500 торговых наименований. Для сравнения: в аналогичный перечень в Великобритании входит 689 наименований, в Японии — 718, в Австралии — 259.

Федеральный перечень жизненно необходимых лекарственных средств для субъектов Российской Федерации носит **рекомендательный** характер. Органы исполнительной власти субъектов Федерации должны на его основе утверждать территориальные перечни лекарственных средств, по которым производится льготный отпуск лекарственных средств. Однако на практике территориальные документы порой значительно отличаются от федерального перечня как по количеству лекарственных средств, так и по ассортименту. Причем в некоторых регионах осуществляется столь значительная ревизия, что федеральный перечень и региональные его аналоги практически не совпадают. Некоторые региональные перечни содержат – менее 100 лекарственных средств. В первую очередь, это связано с отсутствием четкого законодательного и нормативного регулирования; регионы разрабатывают свои ассортиментные списки с учетом существующего финансирования, а должно быть, наоборот - на основе перечня формироваться бюджет. Федеральный перечень является минимальным ассортиментным набором для всех территорий и служит отражением программы государственных гарантий бесплатной медицинской помощи населению.

Исследования, проведенные в разных регионах России, показали, что жизненно важные препараты составляют менее 50% от всех лекарств, выписываемых по льготным рецептам. По данным Европейского регионального бюро ВОЗ, фактически высоко эффективными и доступными по цене в странах СНГ, включая Россию, являются только 12% имеющихся на рынке лекарственных средств. В общем, товарообороте аптек России жизненно важные ЛС средства составляют 44,3% от общего числа медикаментов.

Только контроль назначений и отпуска лекарств по льготным рецептам может позволить сэкономить от 10 до 25% бюджетных средств.

1.2. Необходимость административного решения проблемы

В начале 90-х годов из средств госбюджета покрывалось 55 – 60% расходов на медикаменты. Лекарственное обеспечение стационаров полностью финансировалось государством. При переходе к системе обязательного медицинского страхования была сформулирована задача: сохранить населению гарантии лекарственного обеспечения.

Все это заставило искать административные пути решения проблемы: регулировать цены на ЛС, вводить контроль за выписыванием льготных рецептов и отпуском по ним лекарств, составлять перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, ограничивающие потребление медикаментов. Особенно актуальным вопрос выбора и правильного назначения лекарств в России стал с начала 90-х годов, когда на рынок хлынули многочисленные зарубежные препараты. Государственный реестр лекарственных средств РФ в 1996 г. содержал 10 000 наименований лечебных, лечебно-профилактических и лечебно-диагностических средств от 882 фирм из 71 страны мира.

За период с 1992 по 1996 г.г. Министерством здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 6344 ЛС, из которых 1160 (18%) отечественного и 5184 (82%) зарубежного производства. В настоящее время количество регистрируемых ЛС сохраняется на высоком уровне.

Вместе с тем, известно, что на мировом фармацевтическом рынке имеется много препаратов сомнительного качества, обладающих низкой эффективностью и безопасностью [1]. Существуют препараты, предназначенные исключительно для экспорта. Имеют место двойные стандарты маркировки одних и тех же препаратов, предназначенных на экспорт и для использования внутри страны. В первом случае часто указывалось больше показаний и меньше противопоказаний и побочных эффектов, чем во втором. К сожалению, в 1989 году Европейский Парламент отказался запретить экспорт лекарств, которые были запрещены, изъяты из обращения или строго ограничены для внутреннего пользования.

Некоторые страны, например, Испания (1990 г.) и Франция (1994г.) приняли правила, запрещающие экспорт «сомнительных медикаментов». Тем не менее, несмотря на эти законы, фармацевтические препараты могут быть экспортированы в тех случаях, когда компетентные органы страны-импортера санкционируют их ввоз, даже если в стране-экспортере не было получено разрешение на сбыт.

Значительное количество лекарственных препаратов еще несколько лет назад поступало в Россию в порядке гуманитарной помощи. Среди них имелись и лекарства с истекшим сроком годности, сомнительного качества и малознакомые врачам препараты, предназначенные для симптоматической терапии.

В рекомендациях, основанных на положениях доклада Комитета экспертов ВОЗ подчеркивается недопустимость поставок лекарств, имеющих срок годности менее 1 года, а также отсутствующих в национальном перечне лекарственных средств (при отсутствии такового – в Перечне жизненно важных лекарств ВОЗ). ВОЗ рекомендует не поставлять и не использовать лекарства, которые уже были выданы больным и возвращены в аптеку в стране донора. Особо ВОЗ предупреждает о недопустимости донорства вакцин с истекшим сроком годности, поскольку в некоторых странах при применении подобных вакцин были описаны тяжелые токсические реакции.

Рациональное использование лекарств предполагает получение больными медикаментов в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного промежутка времени и по наименьшей стоимости для них и для общества.

Ошибки при фармакотерапии только в США ежегодно являются причиной 8,76 млн. случаев госпитализации (на лечение тратится 47,4 млрд. долларов), 115 млн. посещений врача (7,5 млрд. долларов), выписки 76,3 млн. дополнительных рецептов (1,93 млрд. долларов), 200 000 летальных случаев. Нежелательные эффекты лекарственных средств наблюдаются в среднем у 10–20% госпитализированных больных, а в развивающихся странах – у 30–40% [6].

Аналогичная тенденция имеется и в нашей стране: от 3 до 15% всех обращений к врачу вызваны ухудшением состояния здоровья в связи с применением лекарств, причиной 3 – 5% госпитализаций являются побочные реакции от лечения. В среднем побочные эффекты лекарственной терапии развиваются у 10–30% госпитализированных больных. Дополнительные ошибки, связанные с деятельностью фармацевтов, медицинских сестер в стационарах значительно повышают этот процент.

Большой вклад в нерациональное использование лекарственных средств вносят фармацевтические компании, тратящие огромные деньги на продвижение своих препаратов на рынок и не соблюдающие при этом этических норм. Это формирование общественного мнения посредством недобросовестности рекламы, предоставление медицинским работникам не вполне объективной или неполной информации о лекарственных средствах.

Полагают, что путем рационального отбора и назначения лекарственных препаратов можно уменьшить расходы и предотвратить примерно половину всех побочных эффектов.

Рабочее совещание Европейского регионального бюро ВОЗ (Дания, 1996), посвященное политике в области информации о лекарственных средствах в странах Центральной и Восточной Европы и новых независимых государствах [7], пришло к выводам о необходимости следующих мер:

- проведение государственной политики, направленной на производство безопасных и эффективных препаратов, доступных для населения (цены на них должны быть приемлемыми как для государства, так и потребителя);
- эта политика должна быть отражена в государственном законе о лекарственных средствах;
- создание государственных перечней жизненно важных лекарственных средств и формуляров лекарственных средств на разных уровнях: отдельных медицинских учреждений, региональном, государственном;
- создание стандартных инструкций по лечению распространенных заболеваний;
- издание независимых фармацевтических информационных бюллетеней о лекарственных средствах и создание центров информации о лекарствах;
- принятие сводов правил по рекламе лекарств, ограничивающих поступление необъективной информации;
- разработка и внедрение обучающих программ по рациональному отбору и назначению лекарств для врачей и фармацевтов на всех уровнях;
- просвещение пациентов по вопросам рационального применения лекарственных средств;
- выделение ресурсов на государственном уровне.

1.3. Понятие о лекарственном формуляре

В качестве основных мер предлагается использование эффективных методов отбора лекарств, разработка стандартов качества лечения, внедрение программ оценки использования лекарственных средств, изучение объемов потребления лекарств и стоимости курсов лечения.

Методология отбора лекарственных средств применяется во многих странах мира. Появление на фармацевтическом рынке дорогостоящих препаратов, которые по эффективности и безопасности не превосходили, а иногда и уступали старым, лучше изученным и более дешевым препаратам, привело к созданию **формулярной системы**.

Формуляры – это списки лекарственных средств, отобранных экспертным советом лечебного учреждения, которые ограничивают их закупки и использование. Формулярная система позволяет решать проблемы терапевтического и экономического плана. Она подразумевает не только отбор, но и рациональное использование лекарств, разработку стандартов качества лечения и внедрение программы оценки использования лекарственных средств. Закупка ограниченного количества тщательно отобранных препаратов должна позволить рациональнее использовать бюджет, проводить тендерные (конкурсные) закупки, получать скидки у постоянных поставщиков.

Врачи при постоянном использовании ограниченного набора лекарственных средств способны не только досконально изучить их фармакологические свойства, но и приобрести практический опыт работы с этими препаратами [9,10]. На основании этого опыта экспертные комитеты лечебных учреждений разрабатывают схемы и стандарты качества лечения различных заболеваний, исключают из формуляра плохо зарекомендовавшие себя препараты, добавляют новые высокоэффективные средства. Все это облегчает работу практическим врачам, приводит к сокращению числа врачебных ошибок и осложнений лекарственной терапии, повышению качества лечения, снижению смертности. В результате обеспечивается экономия больничного бюджета за счет сокращения времени пребывания пациента в стационаре, повторных госпитализаций и расходов на лечение осложнений медикаментозной терапии. Внедрение формулярной системы может способствовать удалению с рынка неэффективных и некачественных препаратов, так как подобные препараты не будут включаться в формуляры, а следовательно, не будут и закупаться.

Таким образом, формуляр представляет собой регламентированный документ как по количеству лекарственных средств, включенных в него, так и по объему информации, касающейся медикаментов.

В основе формирования формуляра и формулярного справочника лежат согласованные и принятые стандарты лечения, высокие требования к качеству лекарственного средства — не только как основного фармакологического соединения, но и как средства, отвечающего международным регламентам по биофармацевтическим и фармакокинетическим свойствам; рекомендации по применению у основных контингентов больных (пожилые и дети, беременные, кормящие женщины, больные с недостаточной функцией печени и почек).

Объем информации, касающейся показаний и противопоказаний к применению лекарств, их взаимодействия, доз и режима дозирования препарата, а также вызываемых им побочных эффектов должен быть согласован специалистами различного профиля.

Формуляр и формулярный справочник являются динамическими развивающимися документами с постоянным изменением и уточнением перечня рекомендаций и статей по лекарственным средствам, дозам, способам применения, показаниям и противопоказаниям.

В передовых странах формуляр и формулярный справочник в уточненном виде издаются один-два раза в год. Формулярная система — это доктрина здравоохранения. Врач назначает только те лекарства и использует те стандарты лечения, которые являются оптимальными по эффективности, безопасности и приемлемыми по цене.

Формулярная система нацеливает производителей, в том числе и отечественных, выпускать высококачественные ЛС, а дистрибьюторов — обеспечивать страну только такими средствами, которые возможно включить в

формулярный справочник. Основу формуляра составляет определение стандартов лечения, и это имеет очень большое значение, поскольку создавать формулярную систему, не используя опыт клиницистов, невозможно.

Формуляр обязывает рационально оценить потребность в ЛС и провизора: место каждого из ЛС и разнообразие лекарственных форм, особенно в педиатрической практике; прогнозировать фармакоэпидемиологическую обстановку в регионе и по стране. *В формуляре ЛС рекомендуется использовать менее дорогое, но эффективное и высококачественное ЛС. Более дорогой препарат назначается только в тех случаях, когда лечение первым не дало эффекта.*

Очень важно использовать результаты международных клинических испытаний отдельных ЛС, схем и программ лечения или данные метанализа — то, что сегодня называют медициной, основанной на доказательствах. Это имеет важное значение для разработки стандарта лечения или поможет добиться быстрого решения данной проблемы.

Например, очень долгое время при лечении больных, страдающих сердечной недостаточностью, использовали сердечные гликозиды, однако с помощью крупных многоцентровых исследований удалось показать, что использование дигоксина, в частности, не снижает смертность и не улучшает качество жизни больных с сердечной недостаточностью, а напротив, приводит к увеличению частоты летальных исходов, связанных с нарушением ритма сердца. В то же время исследование по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), каптоприла, эналаприла у больных с сердечной недостаточностью показало, что эти ЛС увеличивают продолжительность жизни и улучшают качество жизни, уменьшают число госпитализаций больных, сокращают численность повторных инфарктов миокарда, приступов стенокардии.. На этом основании был разработан документ, регламентирующий ведение больных, страдающих сердечной недостаточностью, где основную роль в лечении занимают ингибиторы АПФ. Однако еще 15-20 лет назад дигоксин в сочетании с фуросемидом были базисными препаратами для ведения больных с сердечной недостаточностью.

В формуляр и стандарты лечения должны быть включены ЛС, обладающие наибольшей эффективностью и безопасностью. Поэтому изучение сравнительной эффективности и безопасности применения различных ЛС, оценка международного опыта имеют огромное значение.

Формуляры ЛС базируются на стандартах лечения отдельных наиболее распространенных заболеваний, однако это не означает, что в справочник должны включать все существующие на сегодняшний день заболевания человека. Их насчитывается более ста тысяч, в том числе редко встречающихся. Каждый больной с тем или иным заболеванием должен получить адекватное, качественное лечение. Это не означает, что в формуляр не должны включаться высокоэффективные дорогостоящие ЛС, препараты, разработанные на основе высоких технологий. Однако больных, которым необходимо такое лечение, по данным широкомасштабных эпидемиологических исследований, насчитывается не более 10%.

Лишь в отдельных областях медицины, — в частности, речь идет об онкологических, аутоиммунных и генетически обусловленных заболеваниях — количество больных, которые лечатся нестандартными ЛС и более дорогими эффективными средствами, возрастает до 25%.

Формуляры ЛС содержат рекомендации по использованию препаратов первого выбора и альтернативных, т. е. *никакого строгого ограничения, предусматривающего применение одного ЛС, не существует.*

Первый этап внедрения формуляров ЛС — это простое сокращение расходов. Действительно, на первом этапе расходы сокращаются за счет внедрения рациональной

фармакотерапии путем сравнительной оценки эффективности, безопасности, стоимости препаратов по терапевтическим классам и показаниям.

Освободившиеся средства вкладываются в развитие диагностической базы, в развитие новых технологий по производству ЛС, *в обучение врачей* на курсах клинической фармакологии.

Поскольку сам процесс назначения лекарственных веществ достаточно субъективен, зависит от многих факторов, в том числе:

- знаний и привычек врача;
- отсутствия достоверной информации о лекарственных средствах;
- доступности лекарств;
- влияния фармацевтических компаний, тратящих огромные деньги на продвижение препаратов на рынок.

Формулярная система — это доктрина здравоохранения. Врач назначает только те лекарства и использует те стандарты лечения, которые являются оптимальными по эффективности, безопасности и приемлемыми по цене.

По мнению А.И. Вялкова, формирование стандартов лечения должно происходить в таком порядке:

- оценка эффективности стандартов лечения;
- определение безопасности применения ЛС;
- фармакоэкономическое обоснование.

В настоящее время большинство стандартов фармакотерапии основных наиболее распространенных заболеваний у нас в России разработаны. К примеру, по ведению больных бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, эпилепсией (взрослых и детей), раком грудной железы.

Дополнительным элементом системы рационального использования лекарственных средств могут служить «Протоколы ведения больных». Каждый протокол разрабатывается для одного заболевания. Правила составления протоколов ведения больных, обработки информации и т.д. определены приказом Минздрава России от 08.08.99 г. № 303 «Протоколы ведения. Общие требования».

Появление протоколов ведения больных должно коренным образом изменить сложившуюся врачебную практику: от существующей почти полной бесконтрольности к строго регламентированным действиям.

Введение протоколов не ограничивает свободы врача в выборе методов диагностики и лечения, наоборот, заставляет его больше задумываться над вопросами рациональности лечебно-диагностических мероприятий, обосновывать их и нести ответственность за свой выбор.

1.4. Задачи, стоящие перед клиницистом при создании формуляра

Необходимо определить ограниченное число лекарств, соответствующих стандартам лечения. Именно ограниченное и небольшое количество ЛС, потому что ни один бюджет не в состоянии выдержать того количества ЛС, которые можно, исходя из теоретических предпосылок, использовать для лечения того или иного заболевания.

В то же время формуляр рассчитан на лечение основных заболеваний человека, на лечение большинства больных. Для каждого лекарства необходимо выделить основные показания и противопоказания, побочные эффекты по степени тяжести, клинически значимое взаимодействие лекарств — все эти моменты очень важно учитывать при создании формуляра.

Формуляр должен содержать лишь основные (два-три) показания к применению того или иного ЛС. Существует огромное количество

противопоказаний, важных и не очень, для применения того или иного ЛС, но формуляр должен включать лишь основные противопоказания, самые важные побочные эффекты по степени их тяжести.

Довольно трудная задача — определение дозы препарата, режима дозирования у особых контингентов больных (детей и пожилых). Это имеет принципиально важное значение, потому что организм пожилого больного требует примерно в два раза меньше лекарств и другой режим дозирования, чем когда речь идет о больном среднего или молодого возраста, а у детей, особенно недоношенных и новорожденных, режим дозирования и доза препарата индивидуализированы в соответствии с функцией метаболизирующих и элиминирующих органов.

Это имеет важное значение еще и потому, что именно для детей и пожилых людей производится большое количество различных лекарственных форм, удобных для приема (в жидком виде, в виде пластинок, ингаляций, суспензий); сюда же входят лекарственные формы для плохо видящих больных.

В формуляре должны быть перечислены особенности дозирования и применения ЛС у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью. Необходимо описать риск применения лекарств у беременных и кормящих женщин.

Клиницисты, входящие в состав формулярного комитета и экспертных комиссий, должны быть готовы к пересмотру или замене того или иного формуляра.

В формуляр должны быть включены только ЛС высокого качества. В связи с этим необходимо выбирать производителя с известной репутацией (это особенно важно для антибиотиков и химиотерапевтических средств). Производство должно соответствовать принципам хорошей фабричной практики (GMP); с отсутствием рекламаций со стороны потребителей и контролирующих органов, в частности Фармакопейного и Фармакологического комитетов, Контрольного института, при наличии добротной документации. Для всех оральных препаратов обязательно предъявление данных о биоэквивалентности этого препарата эталонному.

Список лекарств должен приводиться на основе *терапевтических групп*. Для каждой терапевтической группы препаратов предлагается обзор с указанием предпочтительных лекарств, второстепенных лекарств, новых лекарств и лекарств, которые не рекомендуются. Для основных групп заболеваний, приводятся стандартные фармакотерапевтические методики.

Отражение в списке *отдельных лекарств*. Лекарства цитируются по их **международному непатентованному названию**. *Подзаголовки* включают в себя:

- показания к использованию;
- предостережения к назначению;
- противопоказания;
- побочные действия;
- основные взаимодействия с другими лекарствами;
- дозировка и назначения;
- указание, является ли лекарство безрецептурным или отпускается только по рецепту;
- названия синонимов;
- сведения о дозировках;
- существующие готовые формы;
- стоимость лекарства;
- краткий список производителей данного лекарственного средства;
- указание на то, одобрено ли лекарство для применения в учреждениях Министерством Здравоохранения;

- информация для пациентов (указания для врачей о важной информации, которую необходимо сообщить пациенту).

1.5. Система предоставления информации

Приложения к формуляру.

Помимо подробного описания отдельных лекарственных средств, в формуляре должна содержаться следующая *полезная информация*:

- руководство по выписке рецептов, включая инструкции по наиболее эффективным методам составления рецептов;
- новые препараты, включенные в последнее издание формуляра;
- исключенные из употребления препараты;
- информация относительно системы анализа выписки и цен на лекарства;
- контролируемые лекарства и руководства по выявлению медикаментозной зависимости пациентов;
- календарь прививок;
- система отчетности о побочных реакциях на лекарства;
- назначение лекарств особым группам больных: правила выписки рецептов детям, пожилым людям, терминальным больным;
- рекомендации по лечению отравлений;
- данные по взаимодействию лекарств.

Создание формуляра лекарственных средств, формулярного справочника и формулярной системы — кропотливая, длительная разноплановая работа, в которую должны быть вовлечены специалисты в различных областях медицины и фармации. Для участия в создании формуляра врач должен знать и уметь применять на практике основы клинической фармакологии, доказательной медицины и фармакоэкономики.

Литература

1. Вялков А. И. К национальной системе рационального использования лекарств. Фармацевтический вестник, № 2 (№ 153) 18.01.1999.
2. Белоусов Ю. Б. О создании Российского национального формуляра по лечению основных заболеваний. // Лечащий врач. — 1999. - № 4.
3. Чучалин А., Шухов В., Харпер Д. Введение формулярной системы в России: пользы больше, чем риска. // Ремедиум. - 1999. - № 10.
4. Афанасьев Н., Ушкалова Е. Формулярная система — для территорий, выгоды — для участников фармрынка. // Ремедиум. - 2000. - № 1-2.
5. Кузнецов С. И., Шпигель А. С., Лазарев В. В. Создание формуляра стационара. Первый опыт./Тезисы III научно-практической конференции «Проблемы стандартизации в здравоохранении». Москва. 22–24 марта 2001 г.

2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

2.1. Общие вопросы клинической фармакологии и ее разделы

Специфика работы по внедрению формуляра лекарств в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) обуславливает необходимость практического использования достижений *клинической фармакологии*.

Клиническая фармакология — это наука, обосновывающая принципы рационального выбора лекарственных средств для терапии конкретного больного с определенным заболеванием или синдромом и методы контроля терапевтической эффективности и безопасности применения лекарств.

Термин "лекарственное средство" определен научной группой ВОЗ как «любое вещество или продукт, используемый или планируемый к использованию с целью модификации и исследования физиологических систем или патологических состояний для блага реципиента».

Естественно, что использовать термин "лекарство", имея в виду лишь вредное и опасное его действие, значит, исказить смысл этого слова. Тем не менее известно, что лекарства могут явиться причиной недомоганий, хронических заболеваний, инвалидности и даже смерти. Поэтому **основной целью клинической фармакологии является разработка методов наиболее эффективного и безопасного применения лекарственных средств, на основе изучения их фармакодинамики, фармакокинетики и фармакогенетики.**

Ф а р м а к о г е н е т и к а - раздел клинической фармакологии, предметом изучения которого является закономерности разной чувствительности и реактивности на лекарственные средства. Судьба лекарств и их метаболизм в значительной степени зависит и определяется генетическими (наследственными) свойствами организма. Наследственные аномалии, определяющие эти реакции, как правило, относят к биохимическим и связывают с нарушением функции ферментов.

В задачи **ф а р м а к о г е н е т и к и** входят изучение ферментов, метаболизирующих медикаменты, профилактика и лечение необычных лекарственных реакций, обусловленных ферментопатиями. Ферментопатии - это состояния организма, обусловленные наследственными дефектами ферментов. Различают "скрытые" и "явные" ферментопатии. "Явные" ферментопатии характерны для ферментов, участвующих в метаболизме как лекарственных средств, так и в обмене веществ. Обычно они проявляются сразу после рождения ребенка определенными симптомами. "Скрытые" ферментопатии характерны для тех ферментов, которые участвуют лишь в метаболизме лекарств. Они могут не обнаружить себя в течение всей жизни человека при условии, если он не принимает медикаменты. Дефекты ферментов лекарственного метаболизма обычно проявляются после приема лекарств в виде чрезвычайно бурных реакций, нетипичных для данного лекарства, либо резко ослабленного его действия.

Показано, что в основе лекарственной идиосинкразии лежит наследственная недостаточность или отсутствие того или иного фермента лекарственного метаболизма.

Желательно, чтобы врачи общей практики в своей работе учитывал эти обстоятельства и при возможности выявлял ферментопатии. Для этого существуют специальные биохимические тест-наборы. Кроме того, ферментопатии необходимо фиксировать при случайном их обнаружении и предупреждать врачей узких специальностей о неблагоприятных реакциях на введение препаратов. Родственники больных, у которых обнаружены генетические аномалии, тоже должны пройти

обследование, результаты которого необходимо отразить в семейном анамнезе и учитывать при назначении препаратов.

У лиц с ферментопатиями интенсивность обезвреживания соответствующих лекарств ограничена. Например, ферментопатия глюкозо-6-фосфат - дегидрогеназы эритроцитов, проявляющаяся при приеме таких медикаментов, как хинин, хинидин, сульфаниламиды, нитрофураны, левомецетин, ПАСК, приводит к возникновению острого гемолитического криза. Проницаемость мембран таких эритроцитов резко возрастает и они легко гемолизируются. Обычно гемолиз развивается на 2-3 сутки после лечения и может купироваться самопроизвольно, так как лизису подвергаются только старые клетки.

Дефицит метгемоглобинредуктазы, провоцируемый нитратами, сульфаниламидами, ведет к накоплению в крови метгемоглобина неспособного переносить кислород, что способствует цианозу. Таких примеров можно приводить множество.

Ферментопатии следует отличать от такого типичного явления, как незрелость ферментов. В той или иной степени оно имеется у каждого младенца до 3 месяцев, особенно в период от 1 до 4 недель. Поэтому желательно воздержаться в это время от назначения лекарств, а в случае необходимости применять и дозировать их с осторожностью.

Другие разделы клинической фармакологии - фармакодинамика и фармакокинетика имеют не меньшее значение.

Ф а р м а к о д и н а м и к а отражает биологические и терапевтические эффекты лекарств, **ф а р м а к о к и н е т и к а** - процессы их всасывания, распределения, метаболизма и экскреции.

Иными словами, фармакодинамика - это механизм действия лекарств, а фармакокинетика - действие организма на лекарства. Лекарственная терапия может оказаться неэффективной как по фармакодинамическим, так и по фармакокинетическим причинам.

Помимо знаний механизма действия лекарств, необходимо знать и механизм развития заболевания. Так как, в формировании одного и того же синдрома могут участвовать различные факторы. Например, развитие артериальной гипертонии (АГ) может начинаться с задержки жидкости, повышения сердечного выброса или повышения общего периферического сосудистого сопротивления. Ясно, что ни один антигипертензивный препарат не может быть одинаково эффективен во всех перечисленных случаях. При объемзависимых формах АГ оптимальным является применение диуретических средств, при гемодинамических формах — средств, снижающих сердечный выброс, а при повышении общего периферического сопротивления сосудов — вазодилататоров.

Общепринято, что фармакологический эффект определяется концентрацией препарата на уровне рецептора. В условиях целостного организма установить содержание препарата у рецептора невозможно, поэтому его определяют в биологических жидкостях, обычно крови. Однако, и в плазме крови концентрация не всегда отражает эффект воздействия препарата. Например, при использовании лекарств, работающих по принципу "появился и исчез", эффект намного продолжительней по сравнению с временем их содержания в плазме. Такие препараты оказывают разрушающее или инактивирующее действие на рецепторы, восстановление функций которых возможно только через несколько дней или недель (ингибиторы моноаминоксидазы, резерпин, некоторые антихолинэстеразные препараты).

Трудно установить корреляцию между концентрацией и вызываемым эффектом: при образовании метаболитов, обладающих фармакологической активностью (бензодиазепины, антагонисты β -адренорецепторов); при одновременном определении

неактивных метаболитов и активного вещества; при определении общего (свободного и связанного) уровня лекарств, а не только его свободной фракции.

Таким образом, постоянное наблюдение за лечением, путем определения концентрации препарата в крови, не имеет особого значения в работе врача общей практики. Особенно, когда лекарства можно точно дозировать и легко выявлять фармакодинамический эффект. В частности, определением АД (гипотензивные препараты), протромбинового индекса (непрямые антикоагулянты), уровня сахара в крови (гипогликемические). Основное внимание необходимо обращать не на изменения концентрации лекарственного вещества в плазме, а на реакцию организма на это воздействие. Оценивая и сопоставляя время начала развития и прекращения эффекта с общепринятыми показателями и внося соответствующие коррективы с учетом индивидуальности пациента и взаимодействия назначаемых препаратов при проведении комбинированной терапии.

Вместе с этим, при проведении антибиотикотерапии показатели концентрации лекарства могут иметь определяющее значение. Если уровень антибиотика в средах не превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для данного возбудителя, то добиться бактериологического или клинического выздоровления не удастся. Например, концентрация цефтриаксона в цереброспинальной жидкости у больных менингитом в 10000 раз выше МПК для гемофильной палочки и в 1000 раз выше МПК для пневмококка, что и обуславливает его высокую эффективность при этом заболевании. Концентрация цефаклора и цефуроксима аксетила в мокроте в 25–50 раз выше МПК для большинства респираторных патогенов (*H. influenzae*, *M. catharrhalis*, пневмококки), что определяет достаточно высокую клиническую эффективность (около 90%) и элиминацию возбудителя из бронхов и легких. После приема 500 мг ципрофлоксацина концентрация препарата в моче у больных пиелонефритом достигает 400 мкг/мл, что во много раз превышает МПК для основных возбудителей инфекции мочевых путей (кишечная палочка, клебсиелла, семейство *Proteus*, синегнойная палочка). Этим определяется высокая эффективность ципрофлоксацина и других фторхинолонов при урогенитальной инфекции.

2.2. Взаимодействие лекарственных средств при проведении комбинированной фармакотерапии

Целесообразность монотерапии или комбинированного лечения определяет тяжесть состояния больного. При среднетяжелых состояниях желательнее назначение одного препарата, эффективность которого можно повышать, увеличивая дозу. Такой подход считают более правильным, чем отказ от препарата при его недостаточной эффективности в средних дозах. Редкие исключения составляют препараты, дозозависимый эффект которых нечеткий или отмечается в узком диапазоне (гипотиазид, противоаритмические и психотропные средства). В более тяжелых случаях, когда в патологический процесс включились несколько механизмов и страдают несколько органов и систем, монотерапия (даже при использовании максимально переносимых доз), как правило, недостаточна. В таких случаях используют комбинацию 2–3 препаратов, дозы которых подбирают индивидуально.

Под комбинированным действием понимают одновременное введение нескольких лекарственных средств в организм или их введение друг за другом на фоне действия предыдущего препарата.

При этом могут возникнуть четыре вида явлений:

- усиление лечебного эффекта;
- отсутствие эффекта;

- ослабление эффекта;
- отрицательные (нежелательные) реакции, включая лекарственную аллергию и тяжелую ее форму - лекарственную болезнь. Указанные явления при комбинированном лекарственном лечении представляют собой интегральный результат от прямого взаимодействия препаратов друг с другом и опосредованного взаимодействия их с системами организма.

При взаимодействии лекарственных средств в организме участвуют следующие основные механизмы:

- 1) прямое взаимодействие молекул препаратов друг с другом на месте введения, в крови, лимфе, межтканевой жидкости, клетках;
- 2) изменение фармакокинетики (всасывания, распределения, выведения);
- 3) изменение метаболизма;
- 4) конкуренция лекарств за места связывания с биомолекулами, ферментами, медиаторными и гормональными рецепторами клеток;
- 5) изменение механизмов их действия на структуры и функции живых систем.

При правильном комбинированном применении медикаментов эффективность лечения возрастает, а при отсутствии обоснованного комбинирования эффективность лечения уменьшается и увеличивается количество отрицательных реакций. Считается, что более 20% лекарственных осложнений является результатом нежелательного взаимодействия препаратов.

Проблема взаимодействия лекарств трудна и полностью неизученна. Этим объясняется большое число терапевтических неудач, связанных с одновременным применением нескольких медикаментов. Использование смесей лекарств для парентерального введения может привести к образованию хлопьев или преципитатов. В случае, когда препараты добавляются к переливаемым больному крови или плазме, подобные реакции остаются визуально незамеченными, но не становятся менее опасными. Важно учитывать, что некоторые лекарства вследствие повышенной чувствительности к свету, изменениям температуры, вариациям pH могут образовывать несовместимые смеси не только при комбинации друг с другом, но и с растворителем.

2.2.1. Несовместимые смеси при комбинации ЛС

При растворении и разбавлении препаратов для парентерального введения используют воду для инъекций, физиологический раствор хлорида натрия, растворы глюкозы, новокаина. Вода для инъекций используется для растворения препаратов вводимых в небольшом объеме (5-15 мл), так как при введении значительного ее количества возможно изменение осмотического давления крови и гемолиз эритроцитов. В воде для инъекций рекомендуется растворять препараты, которые чувствительны к изменению pH среды (например, ампициллина натриевая соль). При необходимости введения большого количества жидкости в организм медикаменты разбавляют физиологическим раствором натрия хлорида или глюкозы. Необходимо учитывать, что инъекционный раствор глюкозы нестойк в воде в присутствии следов щелочи, поэтому его стабилизируют до pH 3-4. В связи с этим, нерационально в раствор глюкозы вводить лекарства, которые в водном растворе имеют щелочную реакцию. Допустим, при растворении в воде амидопирин, содержащего в структуре третичный атом азота, создается щелочная реакция среды (pH 7,8-8,5), и при смешивании водного раствора препарата с инъекционным раствором глюкозы (pH 3-4) наступает химическая несовместимость. В растворе глюкозы многие антибиотики разрушаются (бензилпенициллин, эритромицин, олеандомицин, линкомицин), либо выпадают в осадок (канамицин).

Растворы новокаина, имеют рН 3,8-4,5 (стабилизация соляной кислотой), поэтому при растворении в них лекарств необходимо учитывать рН препарата в водной среде. Например, водные растворы кофеина имеют щелочную реакцию, следовательно, при смешивании их с инъекционным раствором новокаина может произойти их нейтрализация, что приведет к изменению стабильности препаратов и их свойств. Аминазин, напротив, в водном растворе имеет кислую реакцию и при разбавлении раствором новокаина свойства и эффективность препарата сохранятся.

Для растворения антибиотиков часто используют 0,5 - 0,1% раствор новокаина. Бензилпенициллин легко разлагаясь в кислой среде, снижает свою терапевтическую активность. Причем, разложение бензилпенициллина наступает не сразу, а со временем: через 30 мин инактивируется 1-1,5%, а через сутки - 30-40% антибиотика. Следовательно, растворять бензилпенициллин в растворе новокаина можно только перед употреблением. Неизрасходованный раствор дальнейшему использованию не подлежит. Стрептомицин в отличие от бензилпенициллина более устойчив в слабокислой среде, поэтому его можно растворять в растворе новокаина и хранить некоторое время в растворенном виде.

Таким образом, чтобы избежать нежелательного фармацевтического взаимодействия при разбавлении или растворении медикаментов, необходимо правильно выбирать растворитель.

Хорошо известны явления физико-химического взаимодействия витаминных препаратов, вводимых в одном объеме (в одном шприце). В частности, кислота аскорбиновая несовместима в одном шприце со многими щелочнореагирующими лекарственными средствами (эуфиллин, кордиамин, кофеин-бензоат натрия). Кислая среда лекарств может способствовать разложению малоустойчивых антибиотиков - бета-лактамов. Взаимодействие, инактивация препаратов и окрашивание раствора в желтый цвет происходит при введении в одном шприце пиридоксина (кислая среда) и эуфиллина или кофеин-бензоата натрия (щелочные свойства).

При смешивании пиридоксина с тиамин-хлоридом (бромидом) наступает разрушение последнего под действием кислой среды пиридоксина. Если эти два витамина вводить даже в разных шприцах, но в один день, то может произойти фармакологическая несовместимость, так как пиридоксин затрудняет в организме переход тиамина в биологически активную (фосфорилированную) форму. Поэтому рекомендуют чередовать введение этих витаминов через день.

Фармацевтическая несовместимость (образование осадка, инактивация) может наступить при смешивании в одном шприце нескольких химиотерапевтических препаратов. Инактивация антибиотиков (солей бензилпенициллина, стрептомицина, гентамицина, тетрациклина) наступает при введении в одном шприце с эуфиллином, обладающим щелочными свойствами. Необходимость совместного их назначения может возникнуть при бронхиальной астме, бронхите, в этом случае препараты требуется вводить в разных шприцах.

Нельзя вводить в одном шприце антибиотики и гепарин, обладающий щелочными свойствами (натриевая соль).

При некоторых патологических состояниях (аллергические осложнения, вызванные антибиотиками, инфекционно-токсический шок, бронхиальная астма) антибиотикотерапию сочетают с введением кортикостероидов. Нарушение растворимости и образование осадка может наступить при смешивании в одном шприце гидрокортизона с пенициллинами, цефалоспорины, левомицетина сукцинатом.

Общеизвестна целесообразность комплексного применения антибиотиков и витаминных препаратов (кислоты аскорбиновой, витаминов комплекса В), улучшающих терапевтическую эффективность проводимого лечения. Например, кислота аскорбиновая способствует более быстрому переходу пенициллина в ткани и пролонгирует время его пребывания в организме. Аналогичные результаты отмечены при совместном применении

бензилпенициллина с кислотой никотиновой. Однако при контакте некоторых антибиотиков с витаминными препаратами может наступить взаимодействие и разрушение антибиотиков. Поэтому бензилпенициллин, стрептомицин, левомицетина сукцинат не рекомендуют вводить в одном шприце с тиамин бромидом (хлоридом), кокарбоксылазой, пиридоксином, кислотой аскорбиновой (взаимное разложение). Кобальт, содержащейся в цианкобаламине, при взаимодействии с бензилпенициллином может инактивировать его с образованием продуктов гидролиза, являющихся сильными аллергенами.

Некоторые лекарства не рекомендуют смешивать в одном шприце (или вводить в сложную инфузионную систему) ни с какими препаратами, так как из-за их реакционной способности может произойти инактивация или образование осадка. К таким лекарственным средствам относят: оксиферрикарбон натрия (допустимо лишь введение в одном шприце с атропина сульфатом), производные фенотиазина (аминазин), викасол, кислота аскорбиновая, препараты витаминов группы В, фуросемид, этамзилат (дицинон), эуфиллин, ампицилина натрия соль, курантил, адреномиметики.

Таким образом, при приготовлении сложных растворов предназначенных для парентерального введения необходимо учитывать совместимость препаратов и свойства растворителя. Проводя инфузионную терапию, семейный врач должен иметь в виду следующие замечания и рекомендации:

- все смеси лучше готовить непосредственно перед введением;
- чем больше лекарств смешивается с растворителем, тем выше вероятность их взаимодействия;
- не следует добавлять медикаменты к крови, растворам аминокислот, масляным эмульсиям, к растворам маннита или натрия гидрокарбоната (последние два препарата отличаются нестойкостью, легко образуют взвеси и кристаллы при смешивании с другими веществами);
- растворы аминокислот и жировых эмульсий нельзя вводить с полиионными растворами глюкозы, так как могут образовываться токсические продукты;
- концентрированные растворы глюкозы (более 5%), применяемые в качестве растворителей, могут снижать активность многих лекарственных средств;
- разрушение лекарственных средств может произойти при взаимодействии препаратов со спиртом и щелочами, следы которых иногда сохраняются на иглах, шприцах, инструментах при их стерилизации. В присутствии остатков спирта разрушается окситоцин, бензилпенициллин, стрептомицин, выпадает в осадок глюконат кальция. Содержание остатков щелочей на инструментах приводит к взаимодействию и разрушению дикаина, адреналина гидрохлорида, норадреналина гидротартрата и других солей.

2.2.2. Всасывание лекарственных средств

Фармацевтическое взаимодействие может вызывать и значительное нарушение всасывания в пищеварительной системе. Это происходит в тех случаях, когда одно лекарство связывается или становится нерастворимым под влиянием другого препарата. Например, алюминия гидрохлорид и трисиликат магния препятствуют абсорбции дигоксина, аминазина, ионообменные смолы (холестирамин) отдают свои ионы другим препаратам, которые становятся нерастворимыми и выводятся через кишечник (дигоксин, дигитоксин, антикоагулянты непрямого действия, бугадион, ацетилсалициловая кислота). Уменьшение всасывания тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина) под влиянием холестирамина может приводить гипотиреозу у больных, получающих указанные гормоны в качестве заместительной терапии.

Частой причиной уменьшения всасывания лекарственных средств является непосредственное взаимодействие их в просвете кишок. Препараты, освобождающие в кишечнике ионы кальция (кальция глюконат, пангамат), магния (магния окись, магния сульфат, панангин, аспаркам) и алюминия (алюминия гидроокись, альмагель) при одновременном назначении с сердечными гликозидами, непрямыми антикоагулянтами, сульфаниламидами, бутадиионом, салицилатами легко образуют комплексы, всасывание которых замедляется. В связи с этим, не всегда целесообразно назначать перорально некоторые широко применяемые сочетания, например, сердечные гликозиды с панангином и кальция пангаматом. Стабильные комплексы возникают между тетрациклином и катионами двух и трехвалентных металлов (железо, магний, алюминий, цинк, марганец, кобальт). При комбинированном назначении тетрациклина с препаратами, содержащими эти катионы, концентрация антибиотика снижается ниже терапевтического уровня (на 90% при совместном назначении с алюминия гидроокисью, магния окисью, альмагелем). Трехчасовой интервал между приемом лекарств исключает подобное взаимодействие.

Тетрациклины образуют комплексы с ионами кальция в растущих костях и зубах. У детей, матери которых длительно получали во время беременности тетрациклин, может выявиться гипоплазия зубов и темно-желтая их окраска из-за отложения кальций-тетрациклинового комплекса в зубной эмали и дентине. Поэтому назначать препараты тетрациклинового ряда при беременности и детям до 8 лет не рекомендуется.

Врачу общей практики необходимо помнить, что хелатообразование присуще и некоторым другим антибиотикам, в частности, олеандомицину фосфату, оксациллину натриевой соли, линкомицину гидрохлориду. Эти антибиотики могут взаимодействовать с кальцием, содержащимся в молоке, твороге и других молочных продуктах. Нерастворимый комплекс с пектинами пищи образует парацетамол.

2.2.3. Взаимодействие с пищей

Прием медикаментов вместе с пищей влияет на их фармакокинетику и фармакодинамику. Некоторые пищевые продукты (яйца, сыр, молоко, горох, фасоль) связывают лекарства, имеющие повышенное "сродство" к белку: дигитоксин, сульфаниламиды, хинидин, циметидин, антикоагулянты, кофеин. В результате такого взаимодействия препараты в значительной степени теряют свою активность, образуя неактивные комплексы с белками. Кофеин, принятый вместе с молоком, связывается и медленно высвобождается из образовавшегося комплекса. Всасывание сульфадимезина замедляется на 3-5 часов, если препарат принимался одновременно с богатой белками пищей.

Согласно международной терминологии, пищевые вещества называются нутриентами. Они подразделяются на макронутриенты (белки, жиры, углеводы) и микронутриенты - это в основном витамины, микроэлементы. Когда мы говорим о сбалансированном питании, то предполагаем оптимальное соотношение макро - и микронутриентов. В каждом конкретном клиническом случае необходимо подбирать соответствующее питание с учетом возможного взаимодействия с лекарственными средствами. Необходимо, чтобы семейный врач четко инструктировал своих пациентов, какими напитками желательно запивать то или иное лекарство.

Надо учитывать, что многие фруктовые соки осаждают дигитоксин, кофеин-бензоат натрия, а ягодные соки, особенно вишневые, смородиновые, замедляют всасывание кальция хлорида, бруфена, изониазида, фуросемида.

Кислые фруктовые и овощные соки могут нейтрализовать эритромицин, ампициллин, циклосерин и усилить фармакологический эффект (вплоть до токсического)

салицилатов, барбитуратов, глибутида (адебита), невиврамон, нитрофуранов. Сахарные сиропы замедляют всасывание амидопирин, ибупрофена.

Некоторые тонизирующие напитки ("Пепси-кола") содержат железо, которое образует в желудочно-кишечном тракте нерастворимые комплексы с тетрациклином, олеандомицином, линкомицином. При заживании чаем или кофе лекарств могут наступить взаимодействия с кофеином, теофиллином, дубильными, вяжущими веществами (танин), содержащимися в этих напитках. Например, кофеин, находящийся в чае, потенцирует фармакологический эффект ненаркотических анальгетиков (парацетамола, кислоты ацетилсалициловой). Кофе способствует быстрому выведению с мочой тех препаратов, которые выделяются путем фильтрации в почечных канальцах (ампициллин, стрептомицин и др.). Молоком можно заживать только те медикаменты, которые раздражают слизистую желудочно-кишечного тракта и не связываются с белками и кальцием молока (бутадиион, индометацин, преднизолон, резерпин, препараты железа). Нельзя заживать молоком препараты с кислотоустойчивым покрытием (панкреатин, панкурмен), так как возникает опасность преждевременного растворения предохранительной оболочки до места всасывания (кишечника) препарата. По той же причине нецелесообразно заживать указанные лекарства щелочными минеральными водами. Щелочными минеральными водами (Боржоми, Смирновская) следует заживать сульфаниламидные препараты. В щелочной среде ацетилированные сульфаниламиды находятся в растворенном состоянии и легко выводятся из организма. Большинство медикаментов следует заживать водой. Желательно стоять, оставаясь в таком положении минимум 1,5-2 минуты.

2.3. Связывание лекарств с белками плазмы

Поступив в системную циркуляцию, большинство препаратов связывается с форменными элементами крови и белками плазмы. Врач всегда должен помнить о возможности полипрагмазии, обусловленной взаимодействием медикаментов на уровне связи с белками. При использовании нескольких препаратов, один из которых обладает повышенным сродством к белкам плазмы, происходит вытеснение из этой связи другого препарата и повышение концентрации его свободной фракции, приводящей к изменению фармакологического эффекта, как терапевтического, так и токсического.

Особое практическое значение это явление имеет для лекарств, которые более чем на 80% связываются белками крови. Например, снижение связанной фракции дигитоксина всего лишь на 2% (с 98 до 96%) сопровождается развитием токсического эффекта (при сочетании дигитоксина с клофибратом). У дигитоксина связывание, которого с белком плазмы не превышает 40%, увеличение свободной фракции на 2 - 4 % не имеет практического значения. Конкурентное вытеснение наблюдается и на уровне тканевых белков.

2.4. Метаболизм лекарственных средств

Взаимодействие медикаментов и изменение эффекта их действия происходит в процессе метаболизма. Так, индукторы ферментов (фенобарбитал, алкоголь) снижают контрацептивный эффект комбинации эстрогена и прогестерона. Естественно, что врач в случае незапланированной беременности несет моральную ответственность перед пациентами. Некоторые препараты способны индуцировать свой собственный метаболизм (бутадиион, толбутамид, барбитураты), а другие (пропранолол, верапамил) ингибировать. Поэтому при заболеваниях печени, многие лекарства либо абсолютно противопоказаны, либо их следует применять с осторожностью. При заболеваниях почек особое внимание и

осторожность следует соблюдать при использовании препаратов, которые выводятся в неизменном виде или в виде активных метаболитов. Высокополярные сердечные гликозиды элиминируются с мочой в неизменном виде, низкополярные в виде фармакологически неактивных генинов. Следовательно, назначение низкополярных сердечных гликозидов противопоказано больным с заболеваниями печени, а высокополярных - почек. Препарат выбора при почечной недостаточности - дигитоксин.

2.5. Выведение лекарственных средств

Известно, что некоторые препараты изменяют рН мочи и крови. Это обстоятельство имеет практическое значение и его необходимо учитывать при совместном назначении медикаментов, так как изменение рН мочи может ускорить или замедлить выведение лекарств.

Ощелачивание мочи клинически важно при отравлении ацетилсалициловой кислотой и фенобарбиталом. Повышение ее кислотности приводит к увеличению экскреции фенамина. Следует помнить и о том, что многие препараты проникают в грудное молоко. В большинстве случаев доза, получаемая ребенком, невелика и не вызывает существенных побочных эффектов. Ряд исследователей выражают опасения относительно метронидазола, тетрациклина, невидграмона, мепробамата, кофеина, циметидина и салицилатов.

Трансплацентарное прохождение лекарств наиболее опасно между 21 и 31-м днем жизни плода, т.е. спустя 1 - 1,5 месяцев после последней менструации. К лекарствам, представляющим относительную опасность для плода и новорожденного, относят: оральные антикоагулянты (пороки развития, кровотечения); цитостатические препараты (индуцирующие аборт, пороки развития); половые гормоны (вирилизация плода, опухоли); тетрациклины (эмаль зубов, костная ткань).

Цель клинической фармакологии - это эффективное и безопасное лечение. Лечение не будет сопровождаться риском, если врач правильно использует препарат и четко знает фармакодинамические, фармакокинетические и фармакогенетические эффекты назначаемых препаратов и условия их появления.

Формуляр лекарственных средств с позиций клинической фармакологии должен обеспечить назначение препаратов на основе критериев и стандартов лечения с учетом индивидуального подхода к фармакотерапии.

2.6. Требования предъявляемые к лекарственным средствам, включаемым в формуляр

В формуляр должны входить лекарства с определенными и доказанными фармакологическими свойствами; туда не должны включаться лекарства с сомнительными или неопределенными фармакологическими свойствами. Доказанность фармакологического свойства должна базироваться на данных серьезных независимых исследований. Необходимо критически подходить к информации, которую представляют заинтересованные компании и фирмы. Рекомендуются для включения в формуляр лекарства, эффективность которых для лечения конкретного заболевания доказана в ходе многочисленных клинических, в том числе многоцентровых международных исследований. В формуляр должны включаться лекарства не только с определенными и доказанными фармакологическими свойствами, но и с более выраженными фармакологическими свойствами в своей фармакотерапевтической группе.

Примером могут служить нитраты, в эту группу входят пять наименований; наверное, наиболее эффективны из них в плане фармакологической активности сам

нитроглицерин и изосорбид 5-мононитрат. Остальные ЛС по своим антиангинальным и антиишемическим свойствам им уступают. Лекарства должны обладать хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности, особенно при длительном многолетнем применении.

Так, например, короткодействующие антагонисты кальция, в частности нифедипин, при длительном применении у больных с артериальной гипертонией не предотвращают нарушения мозгового кровообращения, повторных ишемических атак и инфарктов миокарда, а, наоборот, их увеличивают. Этот вывод удалось сделать лишь при метанализе большого количества исследований с длительным применением короткодействующего нифедипина (то есть обычных таблеток нифедипина). Было сделано заключение, что для больных с артериальной гипертонией требуется применение длительно действующих антагонистов кальция, в том числе и самого нифедипина с замедленным высвобождением, действующего либо 12, либо 24 часа.

Особое значение придается лекарствам с благоприятными фармакокинетическими свойствами, которые являются основными для определения качества препарата. **Лекарства, которые принимаются внутрь, должны иметь высокую биодоступность.** Абсолютная биодоступность (100%) достигается в том случае, когда ЛС вводится внутривенно или внутримышечно. Если ЛС, принимаемое внутрь, быстро всасывается и на 80–90% достигает системного кровотока, значит, можно говорить о его высокой биодоступности. Большинство больных получают лекарства внутрь. А это значит, что препараты должны обладать высокой биодоступностью, которая приближается к внутривенному введению ЛС. Лекарства должны создавать достаточные терапевтические концентрации в органах и тканях, поскольку основная теория, объясняющая связь между лекарством и фармакологическим эффектом, говорит о связи между концентрацией лекарств в органах и тканях и фармакологическим эффектом. Если концентрация противосудорожного средства в крови, цереброспинальной жидкости (соответственно в головном мозге) не достигает определенных величин, ни о какой противосудорожной активности говорить не приходится. Лекарства должны иметь длительный период полувыведения ($T_{1/2}$), что позволяет их вводить один-два раза в сутки. У больных с нарушенной функцией почек (в том числе у пожилых людей) необходимо применять лекарства, имеющие двойной путь элиминации: почечный и печеночный.

В перечне лекарственных средств, входящих в формулярный справочник, наряду с оригинальными эталонными средствами представлено большое число воспроизведенных генерических препаратов. Данная ситуация экономически оправдана, так как воспроизведенные генерические препараты в два-три раза дешевле оригинальных эталонных лекарств.

Основное требование, предъявляемое к качеству воспроизведенного препарата, — генерик должен быть биоэквивалентен оригинальному эталонному лекарству. О биоэквивалентности генерика судят после проведения сравнительных фармакокинетических исследований воспроизведенного препарата и оригинального эталонного лекарства на здоровых добровольцах. При этом время достижения максимальной концентрации ($T_{\text{макс}}$), максимальные концентрации ($C_{\text{макс}}$) и площадь под кривой “концентрация — время” у генерика должны отличаться от эталонного препарата не более чем на 15%.

Следует подчеркнуть, что лишь единичные отечественные воспроизведенные препараты исследованы на биоэквивалентность, т. е. общепринятые международные требования к воспроизведенным препаратам не выполняются.

Биоэквивалентность означает, что воспроизведенный препарат равноценен эталонному, т. е. тому оригинальному препарату, который разработала инновационная фармацевтическая компания, а таких **компаний, создающих новые технологии, принципиально новые ЛС, в мире насчитывается не более 15.**

По мнению Вялкова, основное внимание отечественной фармацевтической промышленности в основном как раз то и направлено только на воспроизводство дженериков, препаратов, которые появились на мировом рынке 15 – 20, а зачастую и 30 – 35 лет назад. За эти десятилетия мир ушел далеко вперед. Требуется провести решительный поворот в сторону фундаментальных фармакологических исследований с выходом на производство лекарственных средств, получаемых с помощью методов генной инженерии, воздействующих на организм на генном и молекулярном уровнях, регулирующих межклеточные взаимодействия. К сожалению, это направление фармацевтической науки полностью отсутствует в России. В настоящее время необходимо переосмысление и изменение политики государства в области производства новых лекарственных средств. Предстоит огромная работа по внедрению современных принципов рационального лекарственного обеспечения учреждений здравоохранения и населения страны, базирующихся на принципах медицины, основанной на доказательствах и фармакоэкономических методах исследования.

Литература

1. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепяхин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. М., 1997.
2. Балткайс Я. Я., Фатеев В. А. Взаимодействие лекарственных веществ. М., 1991.
3. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. : Уч./Науч. ред. А. З. Байчурина. - 2 изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. - 528 с.
4. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология: В 2-х т. Т. 1: Пер. с англ. - М.: «Медицина», 1991, 704 с.
5. Шпигель А. С. Клиническая фармакология // Семейная медицина / Под ред. А.Ф. Краснова, Р. А. Галкина, Б. Л. Мовшовича. - Самара. Т. 1. 1994. - С. 194-205.

3. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

3.1. Доказательная медицина - новая область знаний

На рубеже 80-90-х годов в медицине сформировалась новая область знаний – *доказательная медицина*, называемая, иногда - *клиническая эпидемиология* [1].

Предметом изучения клинической эпидемиологии является разработка научных основ врачебной практики - свода правил для принятия клинических решений.

Главнейший принцип клинической эпидемиологии - каждое клиническое решение должно основываться на строго доказанных научных фактах. Этот постулат получил название «evidence-based medicine», в буквальном переводе - «*медицина, основанная на фактах*» либо, что более точно отражает значение термина, «*научно-обоснованная медицинская практика*», или «*научно-доказательная медицина*».

Широкое внедрение научно-обоснованной медицинской практики во многом обусловлено экономическим аспектом. **От того, насколько убедительны научные данные в отношении клинической и стоимостной эффективности, зависит правильность размещения финансовых средств.** Естественно, что наиболее эффективно направлять эти ресурсы на развитие методов профилактики, диагностики и лечения, практическая польза которых подтверждена исследованиями, удовлетворяющими критериям научно-обоснованной медицинской практики.

Научно-обоснованная медицинская практика - это попытка изменить сложившуюся в течение веков систему авторитарных отношений в медицине и не ставить в основу принятия решений укоренившуюся традицию или мнение авторитета.

Индивидуальный врачебный опыт и мнение даже весьма авторитетных экспертов рассматриваются как не имеющие достаточной научной основы.

Точка зрения экспертов часто разноречива. Иногда суждение, однажды высказанное авторитетным экспертом, кочует из одного руководства в другое, несмотря на очевидные противоречащие факты. В качестве примера С.Е. Бацинский (1996) [2] приводит рекомендацию Lie K. et all. (1974) [3] по профилактическому введению лидокаина при остром инфаркте миокарда. В 1974 году появилась публикация, согласно которой профилактическое введение лидокаина в первые двое суток острого инфаркта миокарда значительно уменьшало риск фибрилляции желудочков, хотя и не влияло на смертность. На основании этих данных авторы знаменитого руководства «Болезни сердца» под редакцией Е. Браунвальда стали рекомендовать рутинное профилактическое введение лидокаина.

Это мнение стало практически общепринятым и воспроизводилось в большинстве обзоров и монографий вплоть до начала 90-х годов. И это несмотря на то, что к 1990 году были опубликованы результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований и практически во всех профилактическое введение лидокаина при инфаркте миокарда приводило к увеличению смертности [4]. Лишь в четвертом издании «Болезней сердца», вышедшем в 1992 году, авторы признали тактику рутинного введения лидокаина ошибочной и даже вредной.

Не отрицая полностью огромной важности личного опыта и значительного вклада исследователей в решение той или иной проблемы, научно-обоснованная медицинская практика ориентирована на следующие положения:

- в большинстве клинических ситуаций диагноз, прогноз и результаты лечения отдельного больного неопределенны и поэтому должны выражаться через вероятности;
- в клинические наблюдения заложены предвзятость и систематические ошибки, поскольку сделаны они экспериментатором-врачом на объекте наблюдения - человеке;
- любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности;
- клиницисты должны полагаться на наблюдения, основанные на твердых научных принципах, включающих способы уменьшения предвзятости и оценку роли случайности.

Систематическое отклонение полученных показателей от истинных значений может возникать на любой стадии исследования вследствие дефектов его планирования, организации и проведения. Такой процесс называется смещением, или систематической ошибкой. Искажение может быть обусловлено и случайностью, которая приводит к отклонению конечного результата в любую сторону от истинного. Смещение и случайность не исключают друг друга.

Следующий стержневой принцип научно-обоснованной медицинской практики связан с критическим анализом информации. Значимость каждого факта тем больше, чем строже научная методика исследования, в ходе которого факт получен.

«Золотым стандартом» считают рандомизированные контролируемые исследования, когда *пациентов распределяют по группам случайным образом (рандомизация)*, при этом группы не должны различаться по параметрам, влияющим на исход заболевания.

Ежегодно публикуются результаты сотен рандомизированных контролируемых исследований, которые меняют устоявшиеся стандарты врачевания.

Ни один новый метод лечения, профилактики или диагностики не может быть признан без обязательной тщательной проверки в ходе рандомизированных контролируемых исследований.

Особое внимание следует обращать не только на *бесполезность*, но и на *отсутствие научно-обоснованных доказательств* пользы применения различных методов лечения и профилактики. В настоящее время это положение приобретает особую актуальность, так как появилась отчетливая тенденция к преобладанию клинических исследований, финансируемых фармацевтической промышленностью и производителями различных медицинских товаров и услуг.

Любого критически мыслящего человека должна насторожить тенденция к широкому распространению научно не доказанных методов лечения.

3.2. Оценка качества клинической информации и ее интерпретация

В статье «Какие публикации заслуживают доверия практического врача?» В.В. Двойрин [7] подробно обсуждает методы оценки качества клинической информации и умение правильно ее интерпретировать.

Если новый метод позволяет получить высокий процент излечения больных, страдающих определенным заболеванием, до того неизлечимым, то доказать его эффективность можно путем оценки результатов лишь в одной группе больных без сопоставления с показателями в контрольной группе. Однако такие новые методы лечения, обеспечивающие очевидный клинический эффект, появляются чрезвычайно редко. По этой причине неконтролируемые клинические испытания применяются в основном при изучении новых лекарственных препаратов на этапах установления их максимальной дозы, побочных и токсических проявлений, активности и спектра действия,

а также в тех случаях, когда, по предварительным данным, ожидается резкое повышение эффективности лечения.

Как правило, новая методика лечения позволяет лишь на несколько процентов повысить клинический эффект, что затрудняет объективное его выявление. В связи с этим ориентируются на контролируемое клиническое испытание - проспективное исследование, где сопоставляемые группы получают различные виды лечения: больные контрольной группы - стандартное (*обычно лучшее, по современным представлениям, так называемый "золотой стандарт"*), а пациенты опытной группы — новое лечение.

Например, "золотым стандартом" при лечении неосложненных инфекций нижних отделов мочевыводящих путей у амбулаторных больных можно считать применение современного уросептика *норфлоксацина* (нолицина[®]). Данный препарат имеет высокую микробиологическую активность и способность преодолевать резистентность к традиционным препаратам (ампициллин, котримаксазол). Его отличает высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость.

В.В. Двойрин справедливо отмечает, что одно из обязательных условий надежности исследования - *сопоставимость* сравниваемых групп. Этот важнейший принцип часто нарушается. Например, показатели, полученные при обследовании пациентов, несопоставимы, если в одну из групп включают больных, леченных новым методом, а в другую - отказавшихся от него.

Согласие пациента подвергнуться лечению новым методом зависит от типа его нервной деятельности, степени выраженности заболевания, общего состояния, возраста и других факторов, которые могут иметь прогностическое значение. Иногда сопоставляются результаты нового метода лечения, проводимого в одной клинике, с эффективностью стандартного способа лечения, используемого в других лечебных учреждениях. В этом случае неоднородность групп еще больше увеличивается за счет различий в технической оснащенности и квалификации кадров, использования разных вспомогательных лечебных методов.

Примерно такими же недостатками отличается метод так называемого «исторического контроля», когда сопоставляются результаты лечения, полученные до внедрения нового метода, с эффективностью современного лечения, т.е. сравнивают показатели специально подобранной для применения нового метода лечения группы больных со случайно взятой, неподобранной группой «прошлого». При этом не учитываются такие обстоятельства, что в последние годы стало возможным успешно лечить больных, ранее считавшихся неизлечимыми, улучшились диагностические методы, изменились уход, вспомогательная терапия и оптимальные сроки наблюдения.

Важнейшее условие, обеспечивающее надежность и достоверность контролируемого исследования, — это *однородность* групп больных по всем признакам, которые влияют на исход заболевания. Достичь возможности сопоставимости групп наблюдения в наиболее полном объеме можно только при использовании рандомизации - метода случайного распределения пациентов на группы. Однако такое распределение не может быть достигнуто беспорядочным отбором без предварительно составленного научно- обоснованного плана, который должен обеспечить каждому больному, включенному в исследование, равную вероятность получения альтернативного лечения.

Истинная рандомизация предполагает обязательное соблюдение двух условий: во-первых, непредсказуемый характер распределения больных на группы (исследователь не может предугадать, в какую группу попадет следующий больной), во-вторых, исследователь, проводящий набор пациентов, не должен знать, в какие группы они попадают ("слепой отбор").

В последние годы, благодаря широкой пропаганде рандомизированных испытаний в зарубежной и отечественной литературе, термин "рандомизация"

стал использоваться авторами публикаций без достаточных оснований, в качестве “магического заклинания” для придания исследованию научного веса и во избежание последующей критики. В результате появляются малонадежные исследования, не только компрометирующие саму идею рандомизации, но и засоряющие литературу.

По сведениям K.F. Schultz et al. [8], только 9 — 15% статей в медицинских журналах содержат адекватное описание процесса рандомизации. Упоминание о процессе рандомизации не означает правильного ее проведения; гораздо чаще, чем можно было бы ожидать, рандомизация осуществляется неправильно.

Для повышения эффективности рандомизации применяется предварительная **стратификация** (stratum — слой, пласт). Смысл стратификационной рандомизации заключается в том, что распределение вариантов лечения осуществляется в однородных группах больных, сформированных по ведущим прогностическим признакам. Чем меньше будут отличаться между собой больные в пределах такой группы и чем больше различия между группами при правильном выборе признака стратификации, тем надежнее результаты исследования. Вывод о существенности различий в эффекте лечения или профилактики можно делать лишь при однородности сопоставляемых групп по важнейшим прогностическим факторам.

К сожалению, во многих исследованиях под «существенностью» или «несущественностью» различий в распределении таких факторов понимают лишь наличие или отсутствие статистически достоверных различий. Между тем, очевидно, что влияние прогностического фактора на результат сопоставления определяется не столько частотой его встречаемости в отдельных лечебных группах, сколько «прогностической силой».

«Сильный» в прогностическом отношении фактор может оказать большее влияние на результат сопоставления эффективности двух методов лечения (даже при статистически недостоверном различии его частоты в сравниваемых группах), чем значительно различающийся по частоте, но «слабый» в прогностическом отношении фактор.

Неправильный подход к оценке статистической достоверности информации часто приводит к игнорированию клинически важных сведений и *принятию во внимание клинически бесполезных данных*. Значительно увеличив число наблюдений, исследователи могут доказать наличие даже столь небольших различий, которые не имеют клинического значения. Поэтому важно понимать, что **статистическая достоверность — это не синоним клинической значимости результатов исследования**.

При окончательном принятии решения о возможности использования рекомендуемого метода лечения врач должен отдавать себе отчет, насколько выводы исследования согласуются с современными биомедицинскими представлениями, а также быть уверенным, что назначает своим больным новое лечение не потому, что, по мнению исследователя, оно должно быть эффективным, а потому, что оно в действительности имеет преимущество перед традиционными методами.

При оценке результатов, полученных от применения нового метода лечения, анализу должны быть подвергнуты все виды и степень выраженности эффектов, случаи безуспешного лечения, а также разнообразные побочные явления.

Основными критериями оценки эффективности должны быть клинически важные результаты или исходы лечения, например, выздоровление, продолжительность и качество жизни, частота возникновения отдаленных осложнений, степень трудовой, медицинской и социальной реабилитации, продолжительность жизни без рецидивов.

Нередко в качестве критериев оценки эффективности вмешательства используют так называемые “суррогатные” исходы.

Под суррогатным исходом в клинических испытаниях понимают лабораторный или выявляемый при физикальном исследовании показатель, заменяющий клинически

значимый результат лечения. При этом предполагается, что изменения этого показателя в ходе лечения должны отразиться и на клинически значимом исходе. Например, *при исследовании эффективности профилактики остеопороза суррогатным исходом будет изменение плотности костей, клинически значимым — снижение частоты переломов; при изучении эффекта воздействия гипохолестеринемических препаратов суррогатный исход будет заключаться в снижении уровня холестерина крови, а клинически значимый — в снижении смертности и заболеваемости инфарктом миокарда. К сожалению, суррогатные исходы далеко не всегда коррелируют с клинически значимыми и об этом надо помнить при оценке результатов исследований.*

3.3. Понятия: истинный клинический исход и косвенные критерии оценки

В окончательных клинических испытаниях в качестве основного критерия оценки должен использоваться истинный клинический исход - клиническое проявление, которое имеет существенное для больного значение и которого он хотел бы избежать. Например, смерть, а также потеря зрения, необходимость применения искусственной вентиляции легких и иные явления, существенно снижающие качество жизни. Исследования, в которых изучаются такого рода клинические исходы, требуют значительных материальных и временных затрат. В результате в последнее время уделяется большое внимание альтернативным способам решения проблемы или косвенным критериям оценки.

По определению R.J. Temple [9], **«... косвенный критерий оценки в клиническом испытании - лабораторный показатель или симптом, который заменяет клинически значимый исход, прямо характеризующий самочувствие больного, его функциональное состояние и выживание. Изменения косвенного критерия оценки, вызываемые лечением, должны отражать изменения клинически значимого критерия (исхода)».**

Fleming T.R., De Mets D.L. [10] аргументированно показывают возможность допущения ошибок при использовании косвенных критериев оценки в клинических испытаниях. Среди различных объяснений данного явления упоминается возможность того, что патологический процесс может влиять на клинический исход, развиваясь несколькими патогенетическими путями, часть из которых не связана с косвенным критерием; воздействие вмешательства на эти пути отличается от его влияния на косвенный критерий. Еще более вероятно то, что вмешательство может влиять на клинический исход с помощью механизмов, полностью неизвестных и непредсказуемых. На примере различных заболеваний авторы убедительно показывают, как косвенные критерии оценки привели к ошибкам относительно реального воздействия лечения на здоровье больных.

Широко распространенная ошибка заключается в том, что исход, представляющий собой результат корреляции (т.е. коррелирующий с истинным клиническим исходом), можно использовать в качестве достоверного косвенного критерия оценки (т.е. заменять им истинный клинический исход). Однако такая замена обоснована только в том случае, если воздействие изучаемого вмешательства на косвенный критерий позволяет предсказать его влияние на клинический исход, а это более жесткое требование, чем наличие корреляции.

В качестве примеров косвенных критериев оценки можно назвать подавление желудочковых аритмий, снижение уровня холестерина или артериального давления в кардиологических исследованиях, уменьшение размеров опухоли в исследованиях,

посвященных лечению рака. Косвенные критерии оценки очень редко, а то и вовсе не отражают важные клинические исходы в клинических испытаниях.

Классическим примером ненадежности косвенных критериев оценки является использование такого показателя, как снижение частоты желудочковой экстрасистолии вместо снижения смертности от сердечно-сосудистой патологии. Наличие желудочковой аритмии почти в четыре раза повышает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, в частности, риск внезапной смерти [11, 12]. Естественно, было высказано предположение, что подавление желудочковых аритмий после инфаркта миокарда уменьшит уровень смертности. Три новых препарата - *энкаинид*, *флекаинид*, *морицизин* - оказались эффективны для восстановления ритма, поэтому их широко применяли при лечении больных с тяжелыми или опасными для жизни нарушениями сердечного ритма. Эти лекарственные средства принимали более 200 тыс. человек в год. Затем в США были проведены работы [13] по изучению влияния аритмий на уровень смертности. В исследовании оценивалось, как эти три препарата влияют на выживаемость у больных с инфарктом миокарда при наличии как минимум 10 желудочковых экстрасистол в минуту. Результаты оказались ошеломляющими. Испытание *энкаинида* и *флекаинида* было прекращено на ранних этапах после того, как у больных, принимавших эти препараты, было зарегистрировано 33 случая внезапной смерти, в то время как в группах, получавших плацебо, таких случаев было отмечено 9. Всего умерло 56 больных, получавших *энкаинид* и *флекаинид*, и 22 пациента, принимавших плацебо. После получения окончательных данных оказалось, что число случаев внезапной смерти составляло соответственно 43 и 16, а общее число летальных случаев - соответственно 63 и 26. Последующие результаты свидетельствовали об увеличении уровня смертности и у больных, получавших *морицизин* [13].

Следующий пример относится к профилактике возникновения аритмий. Для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у больных с мерцанием предсердий использовался *хинидин* [14]. Мета-анализ результатов 6 испытаний показал, что прием *хинидина* способствовал сохранению синусового ритма в течение 1 года у 50% больных по сравнению с 25% пациентов, не получавших его. Однако уровень смертности на фоне приема *хинидина* увеличился с 0,8 до 2,9%! Предотвращение рецидивов мерцательной аритмии - ценное качество препарата, но оно явно проигрывает на фоне повышения уровня смертности. Подобный недостаток воздействия был выявлен и у *лидокаина*, мета-анализ показал, что **уменьшение риска возникновения желудочковой тахикардии на одну треть сопровождается повышением риска смерти в такой же пропорции** [15, 16].

Одним из первых инотропных препаратов, предложенных для лечения застойной сердечной недостаточности, был *милринон*. Выполненные исследования показали, что он повышал сердечный выброс и толерантность к физической нагрузке. *Милринон* является инотропным средством (как и *дигоксин*), увеличивает силу сокращения сердечной мышцы. После проведения рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было продемонстрировано увеличение уровня общей смертности у больных, принимавших *милринон*, по сравнению с получавшими плацебо соответственно 29 и 23% [17].

Таким образом, хотя повышение сердечного выброса, фракции изгнания и толерантности к физической нагрузке коррелирует с более длительным выживанием пациентов при застойной сердечной недостаточности, улучшение этих показателей не является надежным прогностическим критерием влияния лечения на уровень смертности. Конечно, повышение толерантности к физической нагрузке само по себе является важным клиническим исходом и могло бы рассматриваться как желательный эффект. Однако вряд ли врач или непосредственно сам больной смогут принять верное решение, зная о воздействии лечения только на симптоматику и не зная его влияния на смертность.

Вместе с тем, следует отметить, что воздействие препарата на уровень смертности можно оценить только при длительных исследованиях.

Еще один классический пример - снижение уровня липидов. Давно известно, что концентрация липидов в крови (общего холестерина, его фракций и триглицеридов) позволяет достоверно прогнозировать уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако некоторые исследователи оспаривают существование взаимосвязи между уменьшением содержания липидов и снижением уровня общей смертности [17-19]. С семидесятых годов для снижения уровня холестерина применяются такие препараты как *клофибрат* и *ниацин*. Однако, как показало крупное семилетнее исследование [20], ни один из них не уменьшил общий уровень смертности.

Наряду с этим, недавнее клиническое испытание, проведенное в Скандинавии, показало, что у больных со стенокардией или инфарктом миокарда в анамнезе *симвастатин* снижает уровень холестерина на 25%, а общую смертность - на 30% [21]. Это первое крупное испытание, которое продемонстрировало положительное влияние гиполипидемического препарата на общую смертность. Независимо от того, связано ли достигнутое с помощью *симвастатина* снижение уровня смертности с уменьшением концентрации холестерина в крови, оценка эффективности лечения только на основании этого показателя явно недостаточна.

Без учета таких клинических критериев оценки, как общая смертность, *фибраты* могли бы широко применяться благодаря их гипохолестеринемическому действию.

Одним из факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертония. Снижение артериального давления на каждый миллиметр ртутного столба приводит к снижению уровня смертности на 5% и частоты возникновения инсультов на 10%. В одном из крупных клинических исследований по лечению гипертонии [22] выявлено снижение общей смертности при мягкой гипертонии на фоне ступенчатого лечения, начинающегося с диуретиков. Результаты недавнего исследования [23] подтвердили положительное воздействие гипотензивной терапии в виде назначения низких доз диуретиков на выживаемость, частоту несмертельного инфаркта миокарда и инсульта.

Анализ современных подходов к лечению гипертонии [24] показывает, что около 50% всех гипотензивных средств занимают два их класса: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты кальция. Эти препараты по своей стоимости более чем в 30 раз дороже диуретиков. Однако ни в одном из проведенных рандомизированных испытаний не выяснилось, уменьшают ли лекарственные средства какого-либо из этих двух классов смертность от сердечно-сосудистых заболеваний или заболеваемость при первичном профилактическом лечении больных с артериальной гипертонией. Более того, недавно проведенное популяционное исследование типа «случай-контроль» позволило высказать предположение о том, что применение антагонистов кальция может повышать риск возникновения инфаркта миокарда при артериальной гипертонии [25]. Проводились рандомизированные испытания этих препаратов при застойной сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Мета-анализ влияния антагонистов кальция на выживаемость в этих испытаниях выявил возможное неблагоприятное воздействие данных лекарственных средств [26]. Высказано предположение [24], что использование *антагонистов кальция, клинически полностью не исследованных, для лечения артериальной гипертонии*, может стоить только в США более 2,5 млрд долларов в год.

Хотя влияние на артериальное давление кажется надежным косвенным критерием оценки эффективности применения низких доз диуретиков, его использование может привести к ошибочным выводам при изучении новых гипотензивных средств. Благоприятное гипотензивное влияние антагонистов

кальция реализуется и через такие механизмы действия, которые пока неизвестны и непредсказуемы.

Весьма показательный пример - развитие *остеопороза* в менопаузе. В этот период у женщин снижается масса костной ткани и развивается *остеопороз*, что неизбежно повышает риск переломов бедренных и других костей [27, 28]. Для увеличения массы костной ткани и уменьшения частоты переломов достаточно часто назначают *эстрогены* или препараты кальция. Широко используется *фторид натрия*, стимулирующий образование костной ткани, хотя его применение с этой целью и не одобрено.

Проведение плацебо-контролируемого рандомизированного испытания, в которое были включены 202 женщины с *остеопорозом* и переломами позвонков, при длительности наблюдения 4 года показало, что лечение повышало минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника на 35% ($p < 0,001$). Однако в группе, получавшей препарат фтора, чаще, чем в группе, принимавшей плацебо, отмечались новые переломы позвонков (соответственно 163 и 136 переломов) и переломы иной локализации (соответственно 72 и 24 перелома; $p = 0,01$). В.L. Riggs et al. [27] сделали заключение о том, что лечение препаратом фтора повышает минеральную плотность, но кости при этом становятся более ломкими!

Есть и другие примеры неудачного использования косвенных критериев оценки - испытания вакцин, когда в качестве косвенного критерия учитывают наличие нейтрализующих антител или клеточный иммунный ответ [29].

Тщательное подтверждение достоверности косвенного критерия оценки осуществляется редко. В окончательных клинических испытаниях по изучению влияния вмешательства на клинические исходы частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов должна быть низкой, обычно от 2,5 до 10%.

Следовательно, чтобы достоверно замещать собой клинический исход, косвенный критерий оценки должен обеспечивать высокий уровень точности при прогнозировании влияния вмешательства на истинный клинический исход. Прогнозы с точностью до 50% - то же самое, что прогнозы с помощью подбрасывания монетки.

Методы определения достоверности косвенных критериев оценки обсуждаются в работах L.S. Freedman et al. [30]. Для подтверждения обоснованности использования косвенных критериев требуется глубокое понимание причинно-следственных путей развития заболевания, ожидаемых и непредвиденных механизмов воздействия вмешательства. Однако практически эти требования трудновыполнимы.

Косвенные критерии следует использовать там, где они лучше себя зарекомендовали - при оценке новых методов лечения в предварительных испытаниях, когда изучается биологическая активность лекарственных средств. Результаты таких испытаний, в свою очередь, помогут решить, следует ли проводить более крупные и длительные клинические испытания. Информация о косвенных критериях оценки в окончательных испытаниях важна для понимания механизмов действия вмешательства, однако, **главной целью исследований должно быть получение прямых доказательств безопасности вмешательства и его влияния на истинные клинические исходы.**

Литература

1. Sackett D., Hay ties B. et al. Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. 2nd ed. Boston, Mass.: Little Brown, 1991.
2. Бащинский С. Е. Evidence-based medicine и международный журнал медицинской практики // Международный журнал медицинской практики. - 1996. - № 1. - С. 6-11.
3. Lie K. L, Wellens H. J. et al. Lidocain in the prevention of primary ventricular fibrillation: a double-blind, randomized study of 212 consecutive patients. N Engl J Med 1974; 291:1324.
4. Antman E. M., Lau J., Kupelnick B. et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized trials and recommendations of clinical experts: treatment of myocardial infarction. JAMA 1992; 268:240-248.
5. Боборыкин В. М., Нугманова Д. С. Гипербарическая оксигенация: Материалы национальной конференции Казахстана по качеству медицинской помощи. 15-16 мая, 1996. - Алма-Ата, 1996. - С. 77-80.
6. Лисицын Ю. В., Нугманова Д. С. Лазерная терапия: Там же. - С. 61-76.
7. Двойрин В. В. Какие публикации заслуживают доверия практического врача? // Международный журнал медицинской практики. - 1997. - № 1. - С. 17-19.
8. Schultz K. F., Chalmers I. et al. The methodologis quality of randomisation as assessed from reports of trials in specialist and general medical journals. Online J Clin Trails 1995 (doc N 197).

4. ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ - РАЗРАБОТКА ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ

Принципы доказательной медицины широко внедряются для принятия взвешенных решений о выборе того или иного лекарственного средства.

Проблема рационального использования лекарственных средств (ЛС) требует комплексного научного обоснования основных принципов ее реализации и принятия решений в методологическом и законодательном плане. В конечном счете, ее решение должно обеспечить затратно-эффективное рациональное назначение и использование лекарственных средств на основе сравнения их реального применения с установленными стандартами. Формуляр составляется путем тщательного анализа заболеваемости (по каждой отдельной нозологии), уровней потребления и стоимости курса лечения каждого заболевания. В дальнейшем такой список лекарств (формуляр) может быть издан в виде справочника-формуляра, обычно карманного размера, который дает врачам и провизорам данного лечебного учреждения базовую информацию о применении, показаниях и противопоказаниях, побочных эффектах, взаимодействии с другими лекарствами.

На уровне лечебного учреждения, подразумевается создание формулярной комиссии, которая отвечает за разработку ограниченного списка лекарственных средств, утвержденных для использования и закупок данной больницей.

Данный раздел предлагает последовательный поэтапный подход к разработке и внедрению формулярной системы в лечебном учреждении. С небольшими модификациями такой подход может быть применен в любом лечебном учреждении, закупающем, хранящем и использующем лекарственные средства. Подобным же образом может быть создан и единый формуляр для группы лечебных учреждений или административных территорий - районов или областей.

Проанализировав годовые закупки лекарств за 1997 г. стационарами Самарской области, установлено, что во всех больницах, за редким исключением, 95% расходов на медикаменты приходится на 100-120 лекарственных средств. Это косвенно подтверждает необходимость и возможность внедрения формулярной системы на территории области.

Желание внедрить формулярную систему может исходить как от медицинского персонала лечебного учреждения, так и от его администрации. Независимо от того, кто проявляет инициативу, успех внедрения формулярной системы зависит от поддержки всех работников лечебного учреждения.

Прежде всего, необходимо собрать информацию об использовании лекарств в больнице:

- годовой бюджет на лекарственные закупки;
- процентное соотношение бюджета на лекарственные закупки и общего годового бюджета больницы;
- общее количество используемых больницей лекарственных средств;
- стоимость за предыдущий год неиспользованных в связи с истечением срока годности лекарств;
- список десяти главных по стоимости используемых лекарств;
- список зафиксированных побочных эффектов;
- данные о смертности в результате использования лекарств;
- примеры дублирования лекарств.

На уровне лечебного учреждения, врачи должны осознать идею использования ограниченного числа лекарственных средств и быть готовыми изменить свои привычные

модели назначения лекарств. Лицам, отвечающим за закупку ЛС для больницы, в свою очередь, необходимо переориентироваться на закупки только по формулярному списку. Рекомендуется создать формулярно-терапевтический комитет (ФТК).

Главной задачей формулярного терапевтического комитета является разработка и внедрение профессиональной стратегии отбора лекарственных средств, оценки их закупок, безопасного использования и информационного обеспечения в своем лечебном учреждении.

Необходимо определиться и в потребности образовательных программах повышения квалификации по вопросам применения лекарственных препаратов. Комитет также выполняет следующие функции:

- разрабатывает критерии оценки лекарственных препаратов при рассмотрении возможности их включения в формуляр больницы;
- является консультационной службой для медицинского персонала и администрации во всех вопросах, связанных с использованием лекарственных препаратов;
- способствует обеспечению оптимальной лекарственной терапии для всех пациентов путем разработки стандартов качества лечения;
- объективно оценивает клинические данные по новым лекарственным препаратам, предложенным для применения;
- предотвращает закупки лекарств-дубликатов;
- разрабатывает основной список лекарственных средств для закупок и применения в больнице (формуляр);
- рекомендует дополнения или исключения из списка лекарственных средств, утвержденных для применения в больнице;
- организует и планирует необходимые программы обучения для медицинского персонала по всем вопросам применения лекарственных средств;
- анализирует сообщения о возникающих побочных реакциях при применении лекарственных препаратов;
- проводит постоянные программы оценки лекарственной терапии;
- разрабатывает и издает формулярный справочник.

Решение о создании и составе ФТК принимается главным врачом больницы совместно с заместителем по лечебной части. Как правило, в состав ФТК входят:

Председатель - обычно зам. по лечебной работе больницы.

Секретарь - заведующий аптечным отделением, если оно существует, или провизор, или клинический фармаколог.

Заведующие основными больничными отделениями.

Авторитетные врачи и специалисты.

Ответственный за лекарственные закупки, если нет больничной аптеки (всего 7-11 человек с правом голоса).

При рассмотрении отдельных лекарственных препаратов, комитет приглашает на заседания необходимых специалистов.

Внедрение формулярной системы в больницы затрудняется, если у членов ФТК отсутствует подготовка по клинической фармакологии.

В связи с этим, может потребоваться направление некоторых членов формулярного комитета на курсы повышения квалификации по клинической фармакологии.

ФТК решает следующие вопросы:

1. Критерии отбора лекарственных препаратов для формуляра.
2. Внесение и исключение лекарств из формуляра.
3. Требования к заполнению листов назначений.

4. Использование не формулярных лекарств.
5. Мониторинг побочных эффектов.
6. Оценка использования лекарств.
7. Применение лекарств, находящихся на клинических испытаниях.

Отношения сотрудников больницы и представителей фармацевтических компаний и дистрибьюторов.

При рассмотрении лекарств для включения в формуляр должны учитываться следующие обстоятельства:

- обоснованная потребность в данном препарате;
- отсутствие в больничном формуляре другого лекарства, удовлетворяющего ту же потребность;
- доступность информации о проведенных клинических испытаниях данного лекарства;
- не допускается использование комбинированных лекарств кроме случаев, когда они имеют явное терапевтическое преимущество перед монопрепаратом;
- стоимость лекарства должна быть оправдана его эффективностью;
- доступность для закупок у поставщиков;
- заведующие отделениями должны получать информацию о том, какое лекарственное средство в настоящее время рассматривается для включения в формуляр или исключения из него с тем, чтобы они могли высказать свое мнение;
- формулярное лекарство (лекарства), уступающее новому, исключается из формуляра, если оно не используется по другим показаниям.

Одной из самых важных концепций во внедрении формулярной системы является требование отбора лекарств и внесения их в формуляр под **генерическим наименованием**. Каждое лекарство имеет химическое наименование и международное непатентованное наименование, или генерическое. Генерическое наименование является официальным, независимым от производителя. Коммерческое, или фирменное наименование (например, Nolicin®) дается производителем или дистрибьютором для того, чтобы потребитель отличал их продукцию от подобной других компаний. Использование генерических наименований в формулярных списках лекарств дает следующие преимущества:

- генерические наименования более информативны, чем фирменные, и отражают принадлежность к определенному классу и химической структуре;
- назначение генерических препаратов позволяет больничному провизору проводить генерическую замену, тогда как фирменная номенклатура обязывает отпускать только указанное в рецепте средство;
- генерические наименования позволяют закупать препараты у различных поставщиков и, как правило, дешевле фирменных;
- использование фирменных названий считается обоснованным, если биодоступность и биоэквивалентность лекарственных форм, выпускаемых различными фирмами варьируется столь существенно, что может привести к изменению терапевтического действия.

Это относится в первую очередь к сердечным гликозидам, противосудорожным, антиаритмическим средствам, гормонам, антикоагулянтам и другим препаратам с узким терапевтическим индексом.

Другой обоснованной причиной внесения фирменных наименований в формуляр является использование препаратов пролонгированного действия. В этом случае важно точно обозначить их фирменное наименование. Формулярный терапевтический комитет

должен выбрать классификацию лекарственных средств. Лекарственные препараты можно классифицировать по следующим принципам:

- *по терапевтическому применению* - например, антиангинальные препараты, противоопухолевые средства, гипотензивные средства, антибиотики;

- *по фармакологическому действию* - например, антагонисты кальция, диуретики, вазодилататоры, антикоагулянты;

- *по химическому строению* - например, сердечные гликозиды, алкалоиды, стероиды, бензодиазепины, фторхинолоны, цефалоспорины;

- *по нозологическому принципу*, что наиболее удобно для клинициста - например, средства для лечения бронхиальной астмы, стенокардии, артериальной гипертензии, язвенной болезни. Единой классификации, принятой всеми странами в мире, не существует. В некоторых странах, например в Великобритании, Национальный формуляр организован по заболеваниям или по органам.

В формулярах США чаще применяют классификацию лекарственных средств по фармакотерапевтическому действию. Скандинавские страны используют комбинированную систему классификации по анатомическим, терапевтическим и химическим критериям.

Для больниц рекомендуются классификации, основанные на терапевтическом применении препаратов, доступным для понимания медицинских работников среднего звена, провизоров, фармацевтов и немедицинского персонала, занимающегося лекарственными закупками. В настоящее время в мире все чаще обращаются к классификационной схеме, использованной ВОЗ при составлении примерного перечня жизненно важных лекарственных средств.

Принятие данной классификации, таким образом, значительно упрощает сравнение цен и заказ лекарств для национальных программ. В любом случае каждое лечебно-профилактическое учреждение само выбирает наиболее приемлемый тип классификации. Для начала работы по отбору лекарственных средств в больничный формуляр необходимо собрать и проанализировать следующую информацию:

1. Данные о структуре заболеваемости

Больничный формуляр лекарственных средств должен отвечать структуре заболеваемости обслуживаемого населения. Поэтому работа по отбору лекарств в формуляр предваряется сбором и анализом статистических данных о преобладающих заболеваниях и категориях пациентов. Результатом такого анализа может стать, например, список из 50 основных нозологий или причин госпитализации с количеством случаев по каждой отдельной нозологии за определенный период времени. Качество информации будет зависеть от точности собираемых статистических данных.

2. Наличие информации о лекарственных средствах

Нельзя правильно отобрать лекарственные средства для своего формуляра без надежной объективной информации, помогающей исключить из пользования лекарства сомнительной эффективности. Лечебные учреждения, принимающие решение о внедрении у себя формулярной системы, должны непредвзято оценить всю имеющуюся в их распоряжении информационную литературу по лекарственным средствам и пользоваться только объективными источниками.

3. Перечень лекарственных средств, закупленных и использованных лечебным учреждением в течение предыдущего года

Аптечное отделение больницы или отдел закупок должны предоставить полный список лекарственных средств, закупленных лечебным учреждением в течение прошедшего календарного или финансового года, или за последние 12 месяцев. Предпочтительно иметь данные именно за год, так как это помогает избежать искажений информации в связи с сезонными колебаниями, но при необходимости можно использовать данные и за более короткий промежуток времени. Для проведения анализа необходимо следующее: наименование ЛС, дозировка, лекарственная форма, закупочная стоимость и использованное за исследуемый период количество.

Затем необходимо проанализировать структуру заболеваемости для того, чтобы понять, удовлетворяются ли терапевтические нужды пациентов и правильно ли закупаются и используются лекарственные средства.

Анализ проводится следующим образом:

- собрать данные о заболеваемости (в идеале, 50 основных нозологий) в порядке убывания числа случаев по каждой нозологии. Эта информация будет решающей при выборе приоритетов в процессе анализа групп лекарственных средств;

- подсчитать процент каждого из 50 заболеваний по отношению к общему числу заболеваний. Не следует рассматривать заболевания, не требующие лекарственной терапии. Например, миопия может занимать до 20% случаев у пациентов с нервными расстройствами или расстройствами органов чувств, но необходимое лечение может заключаться лишь в простой проверке зрения и подборе очков.

Используя сведения о лекарственных закупках, необходимо выбрать лекарства (и данные об их стоимости), которые были использованы для лечения 50 главных заболеваний, а затем подсчитать процент их стоимости по отношению к стоимости всех лекарственных закупок за исследуемый период. Сравнение двух полученных списков даст представление о соответствии расходов на лекарственную терапию потребностям лечения. После такого анализа необходимо установить, на какие конкретно лекарственные средства тратится большая часть бюджета больницы. Проводится, так называемый ABC и VEN анализ. ABC анализом называется метод распределения лекарственных средств по трем группам в соответствии с их годовым потреблением (стоимость единицы отпуска умноженная по годовое использование).

Класс **A**: 10-20% препаратов, на которые расходуется 70-80% бюджета больницы на лекарственные средства.

Класс **B**: средний уровень потребления.

Класс **C**: большинство препаратов с низкой частотой использования, на которые в сумме расходуется не более 25% лекарственного бюджета.

ABC-анализ позволяет получить точную объективную картину расходования средств лекарственного бюджета лечебного учреждения. Параллельно с ABC-анализом проводится VEN-анализ, который позволяет устанавливать приоритеты отбора и закупок лекарственных препаратов в соответствии их классификацией на жизненно важные (**V**ital), необходимые (**E**ssential), и второстепенные (**N**on-essential):

Жизненно важные (Vital)	Лекарства, важные для спасения жизни, имеющие опасный для жизни синдром отмены, постоянно необходимые для поддержания жизни
Необходимые (Essential)	Лекарства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний
Второстепенные (Non-essential)	Лекарства для лечения легких заболеваний, лекарства сомнительной эффективности, дорогостоящие лекарства с симптоматическими показаниями

Использование обеих методик дает необходимые данные для принятия решений по исключению лекарств из формуляра больницы, включению в него, и сведения о тех лекарствах, которые используются либо недостаточно, либо избыточно.

Затем необходимо провести анализ терапевтических классов лекарственных средств и отобрать лекарства для формулярного списка. Это наиболее важный шаг в процессе разработки формуляра, так как именно на этом этапе создается список лекарственных средств для применения в больнице. Анализ терапевтических классов оказывает положительное воздействие как на терапевтическую, так и на экономическую сторону лечебного процесса. Терапевтические аспекты включают в себя повышение качества оказываемой пациенту помощи благодаря отказу от применения небезопасных и/или малоэффективных препаратов. В дополнение к этому, результаты данного шага повлияют и на стоимость лечения, что позволит создать основу для более экономного расходования бюджета больницы. Важно тщательно спланировать и провести анализ терапевтических классов лекарственных средств, а также выделить достаточно времени для его проведения. На данном этапе должно быть принято решение, по какому пути пойдет разработка формулярного списка.

Есть две возможности: ФТК может принять решение считать все используемые на настоящий момент в больнице лекарственные средства первоначальным формуляром. В процессе анализа лекарств, часть из них будет исключена из списка или будут внесены новые. Это наиболее распространенный подход. Формуляр может создаваться по мере последовательного рассмотрения каждого отдельного терапевтического класса лекарственных средств.

По завершении анализа первого терапевтического класса формуляр будет содержать только препараты, входящие в этот класс. И сразу же можно будет начать закупку и назначение именно этих выбранных препаратов. Остальные лекарственные средства вносятся в формуляр по мере рассмотрения последующих терапевтических классов. Полученная в результате проведения ABC/VEN анализа информация может быть использована для составления календарного плана рассмотрения терапевтических классов лекарств. Например, если получены данные о том, что на антибиотики приходится 30% расходов лекарственного бюджета больницы, ФТК может принять решение об анализе этой группы лекарств в первую очередь.

Приоритетными для первоочередного анализа будут и группы лекарств, создававшие в прошлом проблемы. Может оказаться сложным сразу же составить полное расписание анализа лекарственных препаратов прежде, чем будет проведено рассмотрение нескольких приоритетных классов. После этого легче определить, сколько реально требуется времени для анализа. Окончательное решение будет определяться количеством анализируемых лекарств и возможностями Комитета подготовить материал, необходимый для анализа. Основные вопросы, ответы на которые послужат основанием для включения лекарственного препарата в формуляр следующие:

- Существует ли обоснованная потребность в данном препарате?
- Удовлетворена ли эта потребность другим препаратом, который уже применяется в данном лечебном учреждении?
- Может ли эта потребность удовлетворяться более безопасным и эффективным путем с помощью других средств, уже включенных в формуляр?
- Проводились ли надлежащие клинические испытания данного препарата?
- Оправдывает ли применение данного лекарственного средства расходы на его закупку и затраты, связанные с его применением?
- Будет ли данный препарат назначаться также и амбулаторным пациентам, и если да, то есть ли гарантии возмещения затрат на его приобретение по условиям медицинского страхования или в рамках программы льготного обеспечения пациентов лекарственными средствами?

Для лекарственных препаратов, которые единичны в своем терапевтическом классе, необходимо четко определить, что именно эти препараты являются затратно-эффективным методом лечения и применяются по широкому спектру показаний.

4.1. Анализ терапевтических классов лекарственных средств

Рекомендуется подготовить краткую оценочную справку по анализируемому лекарственному препарату. Обычно приводятся такие данные:

- К какому терапевтическому классу относится рассматриваемый лекарственный препарат в соответствии с принятой классификацией.
- Генерическое наименование - официально утвержденное наименование, а если препарат является комбинированным - отмечаются все активные составляющие под генерическими наименованиями.
- Торговое (ые) наименование (ия) - может быть значимо, когда препараты поступают от различных производителей. Происхождение препарата - название и адрес производителя (лей) данного препарата.
- Показание (ия) - убедитесь, что формулярные препараты охватывают все нозологии, встречающиеся в данном лечебном учреждении.
- Противопоказание (ия) - противопоказания могут служить основанием для исключения препарата из формуляра.
- Эффективность/Фармакология - при сравнении лекарственных средств с идентичными показаниями к применению, решение принимается на основе данных об эффективности препаратов.
- Побочные эффекты - желательно включать в формуляр лекарственные препараты с незначительными побочными эффектами и предоставить данные о частоте возникновения, тяжести побочных эффектов препарата.
- Схемы применения - существует тенденция к использованию лекарственных средств, которые можно применять один-два раза в день. Особенно это имеет значение для лекарственных средств, предназначенных для внутривенного введения.
- Продолжительность лечения - менее длительный курс терапии позволяет снизить расходы на закупку препарата и сократить срок пребывания пациента в больнице.
- Пути введения препарата - пероральные препараты зачастую дешевле инъекционных, как по закупочной стоимости, так и по затратам на их применение.
- Фармакокинетические характеристики. При рассмотрении препаратов важными факторами являются отличительные свойства метаболизма, возрастные особенности [52], пути элиминации.

- В разделе о путях элиминации необходимо включить данные о дозировке лекарства для пациентов с нарушенной функцией почек.
- Взаимодействие лекарств между собой и с пищевыми продуктами - предпочтение следует отдавать препаратам, в меньшей степени вступающим во взаимодействие.
- Идентичные препараты, которые могут заменить рассматриваемый лекарственный препарат.
- Составляется список всех терапевтически схожих лекарств, которые могут быть исключены из формуляра, если данный рассматриваемый препарат в него включен.

Далее приводятся возможные ограничения по использованию препарата:

Ограничения по диагнозу - определяют показания для правильного назначения лекарственных средств в конкретном лечебно-профилактическом учреждении. Может быть ситуация, когда использование по другим показаниям выходит за рамки утвержденных критериев по диагнозу.

Ограничения по уровню квалификации - определяют специалистов, имеющих право использовать данные формулярные лекарственные средства или терапевтические классы. Например, назначение некоторых инъекционных антибиотиков разрешается только инфекционисту, назначение тромболитических лекарственных средств допускается только кардиологами или реаниматологами.

Фармакологические ограничения - определяют утвержденные дозы, кратность приема, продолжительность курса лечения и другие аспекты, являющиеся специфичными для данного формулярного лекарственного препарата.

4.2. Экономические аспекты анализа терапевтических классов лекарственных средств

Раньше экономические вопросы для принятия решений по формуляру в основном сводились к рассмотрению закупочной цены лекарственного препарата. Но с течением времени экономический анализ расширился и теперь включает в себя рассмотрение тех расходов и/или затрат, связанных с применением лекарственных препаратов, которые не столь очевидны. Подобные затраты являются частью общих расходов лечебного учреждения на лекарственную терапию, поэтому они должны обязательно учитываться. Это расширяет анализ затрат, связанных с проведением лекарственной терапии. Экономические аспекты лекарственной терапии включают в себя выявление, расчет и сравнение всех затрат и последствий при их применении (как позитивных, так и негативных). Решения по формулярным лекарствам должны учитывать различные виды расходов:

- стоимость лекарственного препарата на полный курс терапии;
- затраты на применение препарата, что включает в себя стоимость материалов, например, контейнеров или бутылок для внутривенного вливания, растворов, шприцев;
- стоимость лекарственных препаратов, которые необходимы для совместного применения с данным препаратом, например, лекарства для премедикации, а также и стоимость предметов медицинского назначения;
- затраты на закупку и введение лекарственных средств, используемых для лечения возможных побочных эффектов и осложнений;
- затраты, связанные с лабораторными исследованиями, включая оборудование для мониторинга и реактивы;
- затраты, связанные с хранением, если для препарата требуются особые условия хранения;

- возможное влияние на продолжительность пребывания в больнице.

Несмотря на то, что достаточно сложно просчитать финансовые затраты, связанные с возможной зависимостью воздействия препарата на продолжительность пребывания пациента в больнице, экономический анализ должен включать подобный расчет.

Целью формуляра лекарственных средств не должно быть просто сокращение затрат на закупку препаратов, а сокращение затрат в целом, необходимых для лечения определенных заболеваний.

Было доказано, что в некоторых случаях намного выгоднее применять более дорогостоящий лекарственный препарат. И подобное утверждение верно при условии, что прием данного препарата сократит использование параллельных лекарственных средств, снизит частоту возникновения побочных эффектов и/или затраты на оплату медицинского персонала, продолжительность пребывания пациента в больнице и/или частоту случаев повторной госпитализации.

Необходимо ознакомить медицинский персонал лечебного учреждения с возможностью регулирования и использования неформулярных лекарственных препаратов, включения и исключения лекарств из формулярного списка, осуществления генерических и терапевтических замен.

4.3. Использование неформулярных препаратов

Как правило, для лечения пациентов в больнице разрешается использовать только вошедшие в формулярный список препараты. Тем не менее, терапевтические потребности отдельных больных не всегда могут быть удовлетворены лекарствами утвержденного формуляра. Для таких больных устанавливается регулирование использования неформулярных препаратов. Запрос на использование неформулярного препарата всегда соотносится с индивидуальным назначением. Если обоснование лечащего врача признается достаточно веским, больница закупает необходимое количество препарата для пациента. На регулярной основе проводится анализ всех поступивших запросов на неформулярные препараты. Если в результате такого анализа выявляются частые запросы определенного препарата и выясняется, что он превосходит существующий формулярный препарат, то может быть принято решение о его включении в формуляр и исключении старого лекарства.

Если, напротив, использование неформулярного препарата необоснованно, то это потребует разработки специальных учебных программ для врачей или направления отдельных врачей на курсы по клинической фармакологии.

4.4. Генерические и терапевтические замены

Генерической называют замену биоэквивалентных лекарственных препаратов, содержащих активное одинаковое вещество химически идентичное по силе, концентрации, дозировке, лекарственной форме и путям введения. Например, замена одного наименования *верапамила* на другое является *генерической*, если количество активного вещества, концентрация и лекарственная форма идентичны. Замена свиного инсулина на человеческий *не является генерической*, как не является генерической и замена препарата быстрого действия на препарат пролонгированного действия.

Терапевтической называют замену препаратов одинакового терапевтического действия, не являющихся *генерическими* аналогами.

Примером терапевтической замены может быть замена *цефрадина* на *цефалексин*. В этом случае оба препарата обладают одинаковым спектром действия, частотой

употребления, лекарственной формой и путями введения. Можно считать терапевтически эквивалентными и препараты с разной концентрацией активного вещества. Например, циметидин 400 мг два раза в день часто считается терапевтически эквивалентным *ранитидину* 150 мг два раза в день, или *фамотидину* 40 мг один раз в день. Следует отметить, что официально признанных терапевтических эквивалентов не существует. Решение должно приниматься самостоятельно каждым ФТК отдельной больницы. Другими примерами препаратов, часто рассматриваемых как терапевтически эквивалентные, являются: *фуросемид* 40 мг и *этакриновая кислота* 50 мг, *преднизолон* 5 мг и *триамцинолон* 4 мг, *пропранолол* 160 мг и *атенолол* 100 мг, *ампициллин* 250 мг и *амоксициллин* 250 мг.

В дальнейшем следует сделать выбор между использованием в ЛПУ только формулярного списка или разработкой формулярного справочника. Врачи не станут пользоваться формулярным справочником, если поиск необходимой информации затруднен.

Применение различных типов индексирования значительно упрощает пользование формулярным справочником:

Перекрестное индексирование генерических наименований и синонимов. Данный индекс должен быть организован в алфавитном порядке и содержать генерические и наиболее распространенные фирменные наименования. Он позволит врачу быстро найти сведения по генерическому или фирменному наименованию. Перечисляются все лекарственные препараты по терапевтическим классам. Это удобно при выборе терапевтических альтернатив при определенных заболеваниях, например, при аллергии на отдельное лекарственное средство.

Индексирование по показаниям. При таком индексировании в алфавитном порядке перечислены заболевания с перечнем лекарственных препаратов для их терапии. Такой индекс нужен врачу, если он хочет узнать, какие препараты внесены в формулярный список для лечения данного заболевания.

Формулярный процесс не заканчивается созданием и распространением в лечебном учреждении формулярного справочника. В дальнейшем необходимо провести следующие этапы:

- разработку и внедрение стандартов качества лечения;
- внедрение программы оптимального использования лекарственных средств (ОИЛС);
- мониторинг побочных реакций;
- обновление формулярного списка и формулярного справочника.

Стандартами качества лечения называют схемы лечения распространенных заболеваний и синдромов, разработанные и утвержденные ведущими специалистами для достижения максимального терапевтического эффекта наименее затратным способом. Стандарты качества лечения включают рекомендации по лекарственной терапии, включая лекарства выбора, указания по их применению и возможные альтернативы. Стандарты также должны включать указания по нелекарственной терапии, например, хирургическому вмешательству, указания по диетам, физиотерапии и лабораторному мониторингу. Стандарты качества лечения обеспечивают получение пациентами одинакового уровня лечения и соблюдение применения формулярных лекарственных препаратов. Очевидно, что не следует включать в стандарты качества лечения лекарственные средства, не внесенные в формулярный список. Стандарты качества лечения могут составить отдельный раздел формулярного справочника. Для обеспечения соблюдения стандартов лечения могут потребоваться специальные образовательные программы по клинической фармакологии, поскольку сам по себе формулярный список не

гарантирует правильного использования лекарственных средств. В дальнейшем формулярный список может составить основу ОИЛС.

Внедрение программы ОИЛС позволяет выявить нерациональную и неоправданно дорогостоящую лекарственную терапию.

Одной из задач внедрения программы является мониторинг нежелательных реакций организма на введение лекарственных средств. Могут быть следующие их разновидности:

1. Определенная - когда реакция возникает через четко выраженный промежуток времени после приема лекарства, и возобновляется при его повторном применении.

2. Вероятная - когда реакция развилась после приема препарата и не могла быть вызвана другим лекарственным средством или патологическим состоянием больного, а также ситуация, когда проявления реакции исчезают после отмены препарата.

3. Возможная - когда реакция проявляется без четкой связи с приемом препарата и может иметь другую этиологию, не связанную с действием лекарственного вещества.

4. Сомнительная - реакция, вызванная, скорее всего, другой причиной. Программа ОИЛС позволяет более профессионально и рационально относиться к включению и исключению лекарств.

При обновлении формулярного справочника желательно ориентироваться на систематические обзоры и различать такое понятие, как мета-анализ.

4.5. Систематические обзоры и мета-анализ

В настоящее время в мире ежегодно публикуется около 2 млн научных медицинских статей, не считая книг и материалов многочисленных конференций. Необходимость синтеза информации, представленной в виде обзора литературы по той или иной проблеме очевидна.

В этой ситуации чисто описательный подход к синтезу информации, имеющий место в несистематических, или качественных обзорах литературы не всегда оправдан. Такие обзоры литературы трудно воспроизводимы и часто отражают лишь субъективное мнение их авторов. Эта проблема нередко усугубляется различными или даже противоречивыми результатами некоторых клинических исследований, недостаточным числом больных, участвующих в рандомизированных контролируемых исследованиях. В таких исследованиях возникает большая вероятность β -ошибки (ложное утверждение об отсутствии значимого различия между эффективностью сравниваемых методов лечения, когда на самом деле они различаются). Классическим примером расхождения результатов описательного обзора литературы и ее систематического анализа (количественного анализа, или мета-анализа) является публикация вывода лауреата Нобелевской премии профессора Л. Полинга о снижении простудных заболеваний в результате применения аскорбиновой кислоты [53].

Впоследствии этот вывод не был подтвержден результатами соответствующего мета-анализа [54].

Мета-анализ, появившейся в конце 80-х годов, сегодня относится к одной из самых популярных и быстро развивающихся методик системной интеграции результатов отдельных научных исследований. В мета-анализе для объединения и обобщения результатов нескольких оригинальных исследований применяются статистические методы.

Мета-анализ можно характеризовать как новый научный метод обобщения количественных данных однородных исследований для получения суммарных

статистических показателей. Его целесообразно применять при проведении систематического обзора литературы для интегральной оценки эффективности того или иного метода лечения, профилактики и диагностики, а также для получения суммарных показателей заболеваемости, смертности и факторов риска развития того или иного заболевания. Составление на основе мета-анализа систематических обзоров литературы считают разновидностью научной деятельности [55].

Мета-анализ определен как "количественный систематический обзор литературы ... или ... количественный синтез первичных данных с целью получения суммарных статистических показателей" [56]. Это методика "объединения результатов различных исследований, складывающаяся из качественного компонента (например, использование таких заранее определенных критериев включения в анализ, как полнота данных, отсутствие явных недостатков в организации исследования) и количественного компонента (статистическая обработка имеющихся данных)".

Кроме установления эффективности того или иного лечебного воздействия, мета-анализ используется для выяснения причинно-следственных связей между заболеванием и факторами риска, определения побочных эффектов изучаемого вмешательства и выявления прогностически значимых факторов развития того или иного исхода заболевания. Результаты постоянно обновляемых мета-анализов могут помочь организаторам здравоохранения и экспертам в выработке рекомендаций и подготовке законодательных актов, касающихся использования определенных диагностических и лечебных методов, а врачу получить максимально объективную информацию о результатах исследований в интересующих его областях. Однако необходимо помнить, что неправильно проведенный мета-анализ может привести и к ошибочным результатам.

Поскольку процесс подготовки обзора сам по себе (как и любое другое научное исследование) подвержен систематическим ошибкам, обзор ценен только тогда, когда в нем детально излагаются методы его подготовки. Общеизвестны следующие основные характеристики, используемые при отборе клинических исследований для включения в мета-анализ:

1. Четкие принципы критерий включения и исключения больных.
2. Место проведения исследования (университетская клиника, стационар общего типа, поликлиника, общая популяция).
3. Продолжительность.
4. Основные характеристики больных, включенных в исследование, дополнительное лечение и наличие сопутствующих заболеваний.
5. Диагностические критерии заболевания, являющегося предметом исследования в мета-анализе.
6. Тип, доза, частота применения, путь введения, время начала использования лекарственного препарата (или метода лечения), а также продолжительность лечения.
7. Отклонения от протокола исследования (если они имелись).
8. Клинические исходы и критерии их оценки.
9. Наличие в материалах исследования абсолютных величин, характеризующих число включенных в него больных и клинические исходы.

Исследования, включенные в мета-анализ, должны быть максимально однородными, т.е. вид вмешательства (лечение), популяция (включенные больные) и изучаемые исходы во всех этих исследованиях должны быть сходными. Нельзя объединять исследования, если в них применялось различное лечение, оценивались несопоставимые клинические исходы или существенно различалась структура их проведения (например, данные популяционных исследований нельзя объединять с данными, полученными в условиях стационара). Во всех оригинальных исследованиях

должны быть приведены сведения о факторах, имеющих существенное значение для изучаемого исхода (так называемые прогностические факторы). Авторы мета-анализа должны иметь возможность учитывать их при статистической обработке данных. Такая информация также должна быть доступна и читателям мета-анализа, чтобы они могли судить о достоверности и применимости его результатов.

Прежде всего следует отметить, что в основе высококачественного систематического обзора лежит правильно сформулированный клинический вопрос, на который можно получить ответ. Формулировка вопроса определяет, какие исследования будут включены в обзор, каковы будут методы поиска оригинальных исследований и какие данные необходимо отобрать из этих исследований. При плохо сформулированном вопросе обзор вряд ли будет достаточно информативным. Кроме того, четко сформулированный вопрос позволяет читателю быстро понять, применимы ли результаты обзора в его клинической практике.

Оценка отобранных для обзора исследований преследует три цели:

- 1) сделать вывод о достоверности исследований;
- 2) выявить причины различий в результатах исследований;
- 3) обеспечить читателей достаточной информацией для принятия решения о том, применимы ли результаты систематического обзора в обычной клинической практике.

Систематические обзоры объективно обобщают большое количество информации, определяют пробелы в медицинских научных исследованиях и выявляют пользу или вред вмешательства. Руководители здравоохранения, распространяя знания среди врачей о существовании таких обзоров и обучая критически оценивать их результаты, могут рассчитывать на поддержку и концептуально принимать решения о видах медицинской помощи, которую следует предоставлять. Кроме того, участие руководителей здравоохранения в организации, проведении и публикации систематических обзоров поможет сделать эти обзоры более полезными и понятными для целевых аудиторий.

Вместе с этим, следует помнить, что все научные исследования подвержены влиянию предубеждений исследователей и специфических интересов финансирующих организаций [57].

Как и все прочие научные исследования, систематические обзоры варьируют по методологическому качеству. Обзоры, содержащие систематические ошибки, могут привести к потенциально опасным результатам [58, 59].

Полное раскрытие источников финансирования и учет возможности наличия конфликта интересов у авторов помогает потребителям медицинских услуг и руководителям здравоохранения отобрать наиболее взвешенные систематические обзоры [60].

Поэтому имеет смысл ограничить источники информации наиболее надежно проведенными систематическими обзорами. Самое простое — научиться отличать систематические обзоры от обычных обзоров литературы [61].

Основные отличия традиционные обзоры литературы от систематических обзоров приведены в табл. 5.

Различия между обзорами литературы и систематическими обзорами

Характеристика	Обзор литературы	Систематический обзор
Освещаемые вопросы	Часто рассматривается широкий спектр вопросов	Часто посвящен определенному клиническому вопросу
Источники данных и стратегия поиска	Источники не всегда указаны, стратегия может быть ошибочной	Источники обычно всеобъемлющи, а стратегия поиска точно изложена
Принцип отбора данных	Не всегда указан, может быть ошибочным	Отбор основан на определенных критериях, применяемых одинаковым образом
Методы оценки данных	Различные	Строгие, критические методы оценки
Обобщение данных	Часто качественное	Количественное (мета-анализ)
Выводы	Иногда научно-обоснованные	Как правило, научно обоснованные

Все обзоры относятся к наблюдательным ретроспективным исследованиям и поэтому подвержены систематическим и случайным ошибкам. Соответственно качество обзора и, следовательно, его ценность зависят от использования при его проведении научных методов, снижающих до минимума эти ошибки.

Систематические обзоры проводят, чтобы найти ответы на определенные, часто довольно узкие клинические вопросы, в точной формулировке которых должны быть отражены 4 параметра:

- определенная популяция и клиническая база (например, пожилые амбулаторные больные);
- изучаемое заболевание (например, артериальная гипертония);
- используемый метод исследования или лечения (например, определенная лекарственная терапия);
- один или более определенных клинический исход (например, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная заболеваемость и смертность).

Условно различают следующие стадии использования систематических обзоров:

- осведомленность о существовании систематических обзоров; осознание преимуществ и сложностей их использования;
- выявление нужных обзоров;
- критическая их оценка;
- участие в создании систематических обзоров и включение их в процесс принятия решений.

Множество факторов свидетельствует о том, что принятие решений по проблемам здравоохранения - это сложный процесс, в котором информации отводится лишь весьма скромная и определенная роль [63].

К настоящему времени исследований, где оценивалось бы непосредственное влияние систематических обзоров на процесс принятия решений проведено недостаточно.

Можно полагать, что вовлечение заинтересованных людей в исследовательский процесс позволит подготавливать систематические обзоры, которые отвечают на более актуальные для потребителей медицинских услуг и руководителей здравоохранения вопросы. Научные исследования с участием потребителей медицинских услуг и руководителей здравоохранения более прагматичны и учитывают местные приоритеты, процессы и перспективы.

Таким образом, систематические обзоры в перспективе могут быть очень ценным инструментом принятия решений, поскольку они объективно обобщают большие объемы информации, выявляют пробелы в научных исследованиях, определяя пользу или вред медицинских вмешательств. Использование систематических обзоров как источника информации полезно для принятия клинических решений в повседневной практической работе, планирования будущих исследований и выработки политики здравоохранения.

Литература

1. Paling L. How to live longer and feel better. New York: Freeman; 1986.
2. Kleijnen J. and Knipschild P. The comprehensiveness of Medline and Embase computer searches. I Searches for controlled trials of homoeopathy, ascorbic acid for common cold and ginkgo biloba for cerebral 'insufficiency and intermittent claudication. Pharm Wekbl (Sci) 1992; 14:316-20.
3. Chalmers and Altman D.G. Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group; 1995:1.
4. Last J. M. A dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press; 1988:81.
5. Greer A. L. The state of the art versus the state of the science. The diffusion of new medical technologies into practice. Int J Technol Assess Health Care 1988; 4:5-26.
6. Sacks H. S., Berrier J., Reitman D., Pagano D., Chalmers T. C. Meta-analysis of randomized controlled trials: an update of the quality and methodology. In: BaiTar J. C., Mosteller F., eds. Medical Uses of Statistics, 2d ed. Boston: NEJM Books; 1992:427-42.
7. Jadad A. R., McQuay H. J. Meta-analyses to evaluate analgesic interventions: a systematic qualitative review of their methodology. J Clin Epidemiol 1996; 49:235-43.
8. Phillips K., Bern L. A. Improving the use of information in medical effectiveness research. Int J Qual Health Care 1996; 8:21-30.
9. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library [database on disk and CD ROM], v. 2 Oxford: Update Software: 1996.
10. Королюк И. П. Введение в медицинскую информатику: Лекция для студентов медицинского института. - Куйбышев, 1989. - 41 с.

5. ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономика - это практическое приложение теорий, инструментов и концепций экономической науки к решению проблемы выбора метода лечения (в узком смысле - применение лекарств), как для конкретного пациента, так и для категории больных.

Фармакоэкономика сегодня - это полезный и действенный инструмент, позволяющий облегчить принятие решений относительно выбора лекарственных препаратов [17].

5.1. Предпосылки использования экономических методов регулирования фармацевтического сектора

В последние годы в промышленно развитых странах Запада наблюдается все возрастающий рост расходов на оказание медицинской помощи. Сегодня во всех странах мира растет спрос на лекарственные средства (ЛС). За последнее десятилетие их потребление возросло в Северной Америке и Японии более чем в 3 раза, в Азии, Африке и Западной Европе - более чем вдвое, в Восточной Европе и Латинской Америке - в полтора раза.

Это связано с внедрением в медицинскую практику все новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Отмечается стремление правительств стран Европы и США уменьшить расходы на здравоохранение. Вместе с тем, медицинская промышленность, фармацевтическая в частности, занимает важное место в экономике многих стран, а фармацевтический бизнес давно стал одним из самых доходных (по некоторым оценкам по доходности он сравним с продажей оружия и торговлей наркотиками).

Структура потребления препаратов в разных странах неодинакова. [2].. Так, в США около 40% всех потребляемых ЛС составляют антибиотики, сердечно-сосудистые средства и анальгетики. В Великобритании и Швейцарии преобладают сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные средства, препараты для лечения заболеваний ЦНС, верхних дыхательных путей. Во Франции наибольшим спросом пользуются обезболивающие, снотворные средства, транквилизаторы - по их употреблению французы занимают лидирующее место в мире. Подсчитано, что во Франции принимают лекарств в 2 раза больше, чем в Германии и в 3 раза больше, чем в США. Врачи и социологи затрудняются объяснить этот феномен. В Швеции чаще всего употребляются средства для лечения заболеваний уха, гола, носа, затем идут противовоспалительные, противокашлевые, дерматологические, болеутоляющие, жаропонижающие препараты. В Австрии, по мнению экспертов, к 2000 г. ожидается увеличение объема потребления противовоспалительных средств и анальгетиков, расширение ассортимента гормональных препаратов. В Японии структура потребления ЛС такова: антибиотики - 17.2%, сердечно-сосудистые средства - 15.3%, препараты, действующие на ЦНС - 8.6%, на органы пищеварения - 8.6%. В Германии основными являются противоревматические, противокашлевые, психотропные, сердечные, гипотензивные, противогриппозные средства.

Для западноевропейских стран характерны большие различия в уровне расходов на фармацевтические препараты. Примечательно, что расходы Германии на лекарственные

средства в расчете на душу населения (в долларах США) более чем в двое превышают аналогичный показатель в Соединенном Королевстве (Великобритания) [11].

В связи с резко возросшим бесконтрольным выпуском фармацевтических препаратов ВОЗ разработала концепцию основных ЛС, которая ставит задачу обеспечить население мира эффективными безопасными лекарствами умеренной стоимости. Экспертами ВОЗ подготовлен примерный "Перечень основных лекарственных средств", который пересматривается раз в 2 года, при этом изымаются одни и вводятся другие, более совершенные препараты. Программа ВОЗ, касающаяся основных ЛС, была официально принята в 1981 г.

ВОЗ предложена унифицированная схема снабжения ЛС различных медицинских учреждений. В сельском медпункте или аптеке считается достаточным 10-15 препаратов. Медицинским учреждениям, располагающим более широкими диагностическими и лечебными возможностями, потребуется порядка 40 видов лекарств для лечения 80-90% всех болезней, районным больницам - около 100 препаратов, а более крупным клиникам и центрам - весь спектр лекарств, т.е. свыше 200 наименований.

Сообразуясь с рекомендациями ВОЗ и учитывая показатели заболеваемости и свои финансовые ресурсы, 110 стран откорректировали и составили свои перечни основных ЛС [1].

Правительства стран Западной Европы уже сделали свои попытки сократить свои расходы на здравоохранение, применяя различные меры, призванные воздействовать как на спрос, так и предложение медицинских услуг. В частности, за последние десятилетие на рынке распределяемых по рецептам лекарственных средств использовался целый ряд мер экономического регулирования. [4, 11].

Альтернативные стратегии сдерживания расходов в фармацевтическом секторе в странах ЕС

Стратегии	Примеры по странам
Фиксированные или ориентировочные бюджеты для врачей	Великобритания, Германия (фондодержание врачами общей практики)
Методические руководства	Франция
Аудит практики назначения лекарств	Ряд стран, но не на систематической основе
Позитивные и/или негативные списки	Все страны
Развитие рынка дженериков	Главным образом Германия, Дания, Нидерланды, Великобритания
Оплата фармацевтов по фиксированной шкале ставок, а не в виде определенного процента	Нидерланды, Великобритания
Соучастие потребителей в расходах	Все страны, за исключением Нидерландов
Контроль за ценами	Все страны, за исключением Германии, Дании, Великобритании
Базовые цены	Германия, Дания, Нидерланды, Швеция

Тем не менее, эти мероприятия не только не увенчались каким-либо успехом (хотя бы частичным) и не выполнили своих задач (затраты на здравоохранение продолжали возрастать), но во многих случаях они создавали дополнительные сложности и экономические диспропорции. Игнорировалась потребность в создании всеобъемлющей индустрии здравоохранения, которая способствовала экономному использованию ресурсов как покупателями, так и пациентами.

С финансовой точки зрения система здравоохранения может рассматриваться как взаимодействие бюджетной (оплачивающей) и организационно-распределяющей систем. Экономически система здравоохранения представляется как процесс обеспечения медицинской помощи, включающий лекарственное обеспечение, врачебное наблюдение, стационарную и амбулаторную помощь с обязательной оценкой результатов проводимого лечения. При изучении организации системы здравоохранения конечный результат может быть достигнут различными путями и с разными затратами [10].

В связи с этим возрастает интерес к методам экономической оценки программ здравоохранения в целом и к фармацевтической деятельности в частности как к средствам обеспечения максимальной эффективности использования ресурсов [24].

Для лекарственного рынка всех стран мира существуют единые проблемы, особенно в вопросах сдерживания расходов. Вместе с тем фармацевтический сектор стран СНГ и в России в частности имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при планировании реформ.

5.2. Характеристика фармацевтического рынка России

Большинство проблем, с которыми сталкивается фармацевтический сектор в странах СНГ, своими корнями уходит в высокий уровень централизации существовавших ранее систем снабжения с сильным упором на количественные аспекты [11].

Внедрение рыночной системы снабжения лекарственными препаратами до последнего времени рассматривалась в России как необходимый элемент общего процесса реформ.

С 1991 года фармацевтический рынок России стал развиваться по общим с мировым фармацевтическим рынком законам.

Открытие "железного занавеса" привело к взрывообразному поступлению на отечественный рынок дорогостоящих лекарств и высокочувствительных медицинских технологий. Это произошло параллельно с резким спадом собственного промышленного потенциала, в том числе медицинской и фармацевтической промышленности. Произошло внедрение принципов Западной медицины, ориентированной на индивидуальную медицинскую помощь и платежеспособный спрос, в отечественную медицину.

Государственный реестр лекарственных средств РФ в 1996 г. содержал 10 000 наименований лечебных, лечебно-профилактических и лечебно-диагностических средств от 882 фирм из 71 страны мира [3]. Причем за период с 1992 по 1996 г.г. включительно Министерством здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 6344 ЛС, из которых 1160 (18%) отечественного и 5184 (82%) зарубежного производства. Количество ежегодно регистрируемых лекарственных средств (ЛС) сохраняется на высоком уровне.

С 1992 по 1997 год емкость фармацевтического рынка России увеличилась в несколько раз [15]. Однако после августа 1998 г. произошло резкое финансовое, в долларовом исчислении, сокращение емкости рынка.

Оценки фармрынка РФ: 1997 г. - 3,1 млрд. долларов (в ценах производителей); 1998 г. - 2,4 млрд. долларов (в ценах производителей); 1999 г. - 1,7 млрд. долларов (в ценах производителей); прогноз на 2000 г. - 2,1 млрд. долларов (в ценах производителей).

С учетом минимальной общей надбавки (по всей торговой сети) фармрынок РФ в розничных ценах составил в 1997 г - 6,0-6,5 млрд. долларов; в 1999 г. -3,0 млрд. долларов (оценки от 2,5 до 3,0 млрд. долларов) [7]. Обращает на себя внимание значительный объем расходов на ЛС по сравнению с общими расходами на здравоохранение в целом.

Согласно данным МЗ РФ, общие затраты на здравоохранение в России в 1997 г. составили 90,5 млрд. руб., в 1998 г. - 97,8 млрд. руб. (12 - 13 млрд. долларов). Фармацевтический рынок составил в 1997 г. 6,0 млрд. долларов, а в 1998 г. - 4,4 млрд. долларов, т.е. 35-40% от всех расходов на здравоохранение. Для сравнения в развитых странах на приобретение лекарств в среднем расходуется более 17% бюджета здравоохранения, а развивающихся - около 40%. [2]

В целом соотношение отечественного производства и импорта в общем объеме рынка оценивается как 42 к 58. Следует иметь в виду, что уровень цен на российские препараты значительно ниже, чем на импортные аналоги, поэтому, даже учитывая тот факт, что физические объемы российского производства превосходят объемы ввозимых медикаментов более чем в два раза, в денежном выражении сравнение оказывается в пользу импорта. Такое распределение точно отражает источники поступления на российский рынок препаратов с различной ценой, наукоемкостью, новизной [9].

По оценке экспертов ММА им.И.М.Сеченова, более 80% регистрируемых в РФ ЛС приходилось на дженерики [1]. Тенденция приоритетной регистрации/перерегистрации дженериков сохраняется. Так в январе 2000 г. на долю дженериков приходилось 57,14% от общего количества зарегистрированных/ перерегистрированных препаратов, а в феврале 2000 г. доля дженериков составила 77,45% от общего объема регистрации/перерегистрации. При этом продолжает увеличиваться номенклатура наиболее популярных на отечественном рынке дженериков. Только за январь-февраль 2000 г. было зарегистрировано 4 новых ампициллина, 4 диклофенака, 4 ципрофлоксацина. При этом эти препараты производятся отечественными производителями.

Вопреки распространенной точке зрения, дорогие патентованные препараты вовсе не являются главными источниками расходов РФ на лекарственное обеспечение. В действительности на них приходится всего 4% рынка, а остальные 96% распределяются среди оставшихся групп препаратов.

Большая часть российского рынка дженериков приходится на продукцию иностранных производителей, а доля отечественных компаний в этом сегменте сравнительно невелика. Можно с уверенностью утверждать, что по мере развития российских производителей их доля в обороте дженериков будет возрастать, и они будут играть ключевую роль.

Только в 1998 г. МЗ РФ зарегистрировал 8969 торговых наименований ЛС, представленных на российский рынок более чем 2000 производителями из 80 стран мира. При этом на долю отечественных производителей приходилось 41,2% от общего числа зарегистрированных наименований ЛС.

В первую пятерку российских производителей - лидеров по количеству зарегистрированных ЛС вошли: Брынцалов-А (зарегистрировано в 1998 г. 773 наименования), Акрихин (580 наименований), Дальхимфарм (546), Мосхимфармпрепараты (451), ICN-Октябрь (426). При этом суммарно по данным пяти предприятий на долю препаратов-дженериков приходилось около 85% от общего количества зарегистрированных торговых наименований ЛС.

В 1998 г. зарубежные фирмы зарегистрировали 354 наименования диклофенака (отечественными производителями - еще 44 наименования этого препарата), 182 наименования ампициллина (отечественные фирмы - 135 наименований), 164 наименования ципрофлоксацина (17 отечественных наименований), 156 зарубежных фуросемидов (125 отечественных наименований).

Преобладание доли дженериков на фармацевтическом рынке России является отражением общей тенденции развития мирового фармацевтического рынка. В некоторой мере это связано с реформированием здравоохранения большинства европейских стран, США и Японии направленным на сокращение расходов на здравоохранение, в частности на лекарственное обеспечение льготных категорий населения.

Начиная с 90-х годов наблюдается неуклонное увеличение доли дженериков на мировом фармацевтическом рынке, в том числе в секторе рецептурных препаратов. В большинстве стран Западной Европы планируется модифицировать списки рецептурных ЛС, подлежащих возмещению путем замены дорогостоящих брэндов на значительно более дешевые дженерики. В связи с этим "популяризация" дженериков возведена в ранг государственной стратегии (США, Франция, Испания) .

Мировой рынок дженериков составил в 1998 г. 27 млрд. долларов, в 1999 г. - 29,92 млрд. долларов. Тенденцией 1997-99 гг. стало увеличение доли дженериков в ассортименте ведущих концернов - основных производителей оригинальных патентованных препаратов. В 1999 г. на долю таких концернов приходилось около 70% от общего мирового рынка дженериков. По итогам 1999 г. на долю дженериков приходилось около 40% выписанных в США рецептов на ЛС. Потенциал использования дженериков далеко не исчерпан. Подсчитано, что потенциальный рынок дженериков составляет 77% рынка лекарственных средств во Франции, 64% - в Германии и 63% - в Соединенном Королевстве (Великобритания) [1,19].

Преимущества дженериков перед новыми препаратами:

- хорошо изучены с точки зрения лекарственного взаимодействия, биодоступности, соотношения эффективности и безопасности, побочных реакций и противопоказаний;
- производство дженериков, как минимум, в два раза менее затратно, чем производство оригинальных препаратов;
- цена значительно ниже, чем у оригинальных брэндов, что способствует расширению их сбыта в среде пациентов с низки и средним уровнем достатка;
- процедура регистрации упрощена и занимает значительно меньше времени по сравнению с регистрацией патентованных ЛС;
- отпадает необходимость в дорогостоящих доклинических и клинических испытаниях.

По некоторым оценкам, считается, что реанимация производства отечественных медикаментов позволит снизить затраты бюджетов всех уровней не менее, чем в два раза. Однако, российские дистрибьюторы мало заинтересованы в продвижении отечественных препаратов, поскольку система ценообразования позволяет зарабатывать на продаже импортной продукции значительно больше, чем на отечественных ЛС. Не исправит ситуацию и постановление Правительства Российской Федерации № 882 от 03.08.99, устанавливающее единый подход к ценообразованию на отечественные и импортные медикаменты. Оптовые и розничные структуры фармацевтического рынка заинтересованы в реализации дорогих импортных медикаментов, т.к. часто устанавливается фиксированная наценка во всех звеньях торговой цепи. В результате этого более выгодно продать импортный препарат за 500 рублей, чем отечественный аналог за 50.

Государственные расходы на лекарственное обеспечение за последние годы возросли в рублевом исчислении, но значительно (на 35%) сократились в СКВ - 2,66 млрд. долларов в 1997 г. до 1,72 млрд. долларов в 1998 г. Федеральные закупки лекарственных препаратов в 1999 г. составили 1.5 млрд. руб., или около 60 млн. долларов, что не превышает 10% всех государственных закупок (включая региональные).[7] .

В соответствии с Постановлением Правительства РФ № 890 от 30.07.94 г. в общей сложности более 40 категорий пациентов могут получать ЛС на льготных условиях, что соответствует 45 млн. человек, т.е. 30,4% от всей численности населения России. Кроме того, согласно Постановлению Правительства РФ №1096 от 11.09.98 г. бесплатные ЛС должны предоставляться всем российским пациентам больниц и скорой помощи.

На практике реализация постановления Правительства РФ № 890 в настоящее время ограничена. Все региональные органы здравоохранения ввели ограничительные списки льготных лекарств и/или специальные меры по ограничению льготного предоставления лекарств. Между перечнями, составленными в различных регионах, существуют значительные отличия, и такое положение, очевидно, сохранится в будущем. Эти перечни никоим образом не могут быть отнесены к формулярам, так как базируются не на глубоких научных изысканиях, а на "урезанном" "Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств", который утверждается Министерством Здравоохранения РФ ежегодно.

Согласно официальным данным и различным оценкам рынка в 1995 г. доли потребления ЛС через больницы и аптеки составляли соответственно 20 и 80% от общего объема фармрынка. Из-за недостаточного финансирования доля потребления ЛС через больницы в 1997 г. начала сокращаться и к настоящему времени (1999-2000 гг.) достигла минимально допустимого уровня (15%). В 1995 г. через аптеки по льготным рецептам отпускалось около 40% лекарств (данные варьируют по регионам). Начиная с 1996 г. объем продаж льготных препаратов в аптеках начал сокращаться и достиг в 1997-1998 гг. в целом по России 20-25%. Эта ситуация не изменилась в 1999 и 2000 гг. [7].

С 1995 г. региональные органы здравоохранения вводили различные ограничения на надбавки как для оптовых, так и для розничных продавцов ЛС. Несмотря на эти официальные ограничения, реальные надбавки зачастую значительно превышают максимальные "разрешенные" надбавки. Участники рынка используют массу хитростей для того, чтобы обойти эти ограничения, оставаясь в то же время в рамках правил, предлагаемых властями [7].

Поскольку рынок медикаментов является довольно специфическим, т.е. непосредственно связанным с национальными интересами страны, в сфере интересов государства прежде всего находится контроль за ценообразованием. При этом, не смотря на все старания ограничить рост цен на лекарства "свыше", в частности попытка введения регистрации цен на лекарства, заметного улучшения лекарственного обеспечения населения так и не произошло. Так, по данным АИРМ (Ассоциация Международных Фармацевтических Производителей), зарегистрированные цены на некоторые ЛС выше розничных (особенно это касается отечественных препаратов).[13].

Меры по контролю за оптовыми и розничными ценами на лекарственные средства нельзя отнести к фармакоэкономически обоснованным методам воздействия на фармацевтический рынок.

5.3. Методы фармакоэкономического анализа

Существующие методы экономической оценки в здравоохранении состоят в получении необходимой информации для принятия решений относительно приемлемости и доступности той или иной медицинской помощи, включая диагностические процедуры, оперативное вмешательство и фармакотерапию. Экономическая оценка наравне с клиническими исследованиями представляет собой рациональный метод создания условий, позволяющих распределять имеющиеся, как правило, ограниченные, ресурсы наиболее эффективным образом. Поскольку любое ограничение ресурсов предполагает неизбежность выбора, фармакоэкономический анализ позволяет сделать этот выбор более рациональным и более эффективно расходовать имеющиеся ресурсы. Причем,

фармакоэкономический анализ не является синонимом сокращения расходов. Он подразумевает рациональное и эффективное использование финансовых ресурсов.

Отличительной чертой данных методов исследования является то, что при проведении анализа учитываются как расходы на конкретное медицинское вмешательство (лечебное или диагностическое, хирургическое или консервативное), так и экономические результаты его проведения. Наиболее часто в литературе эти параметры называют затратами и результатами лечения [18].

Применение методов экономической оценки программ здравоохранения непосредственно к лекарственным препаратам предполагает фармакоэкономика [23].

Анализ результатов терапии предполагает изучение зависимости клинического результата от стоимости проводимой терапии. Важно понимать, что назначение лекарственных препаратов является только одной составляющей ведения больного. Оценка результата этого лечения рассматривается как связь между ведением больного в целом и эффективностью всего процесса лечения.

Экономический анализ фармакотерапии позволяет оценить эффективность использования средств, израсходованных на организацию и проведение лечебного процесса. Такие исследования позволяют сравнить стоимость лечения с его результатами, выраженными как в повышении качества и увеличении продолжительности жизни, так и в экономии других ресурсов здравоохранения.

Применение фармакоэкономических методов исследования не ограничивается сравнением тех или иных препаратов или режимов фармакотерапии. Эти методы находят свое применение в рамках клинических испытаний для оценки стоимостной эффективности новых лекарственных препаратов и методов лечения. Результаты проведенных анализов должны учитываться фирмами - производителями лекарственных препаратов для установления реальной и конкурентной цены, а также органами управления различных структур здравоохранения для прогнозирования и формирования бюджета здравоохранения.

Исследование результатов и эффективности лечения может проводиться как на уровне пациента (индивидуальный), так и на уровне общества в целом [25].

Для создания системы лекарственного обеспечения необходимо рассчитать потребность в конкретных лекарственных средствах, для чего важно повсеместно внедрить единообразные методы фармакоэкономического анализа..

Фармакоэкономические исследования позволят обосновать пропорции разделения финансовых затрат на лекарственное обеспечение из всех источников финансирования здравоохранения.

В целом практическая цель фармакоэкономики состоит в том, чтобы отобрать такие лекарственные препараты и методы терапии для лечебного процесса, общая польза которых максимальна (при минимальных затратах) в условиях ограниченной доступности ресурсов.

Фармакоэкономика рассматривает ценность лекарственных препаратов с позиции возможного улучшения клинических результатов лечения и снижения стоимости терапии без ухудшения ее качества. С этой точки зрения затраты на лекарственное обеспечение могут удорожать лечебный процесс, если в конечном итоге достигается экономия средств для больного, страховой компании или государства.

Существующие методы экономического анализа стоимости курса лечения одного больного заметно отличаются друг от друга с точки зрения их исследовательских возможностей и уровня сложности.

5.4. Формы экономической оценки в системе здравоохранения

Экономическая оценка в системе здравоохранения представляет собой способ определения денежной стоимости различных технологий, применяемых в данной отрасли. Она должна использоваться для целей выполнения исчерпывающего анализа альтернативных методов лечения. Схемы лекарственной терапии можно сравнивать между собой, а также с хирургическими вмешательствами или методами «выжидательного» врачебного наблюдения.

Выделяют «входные ресурсы»:

- прямые затраты на оказание медицинской помощи, включающие прямые медицинские и не медицинские расходы;
- косвенные расходы;
- нематериальные расходы.

«Выходные» клинико-экономические результаты измеряются критериями улучшения состояния здоровья.

5.5. Виды экономической оценки

Существуют четыре различных вида экономической оценки:

- анализ по критерию "затраты - эффективность";
- анализ минимизации затрат;
- анализ "затраты - полезность";
- анализ "затраты - прибыль".

Конкретный выбор между представленными видами экономической оценки будет зависеть от цели, которой задается исследователь, аудитории, для которой выполняется данное исследование, обследуемой медицинской технологии и конечного клинического результата ее применения. Качество экономической оценки зависит исключительно от качества соответствующих данных клинических исследований.

5.5.1. Прямые расходы

Прямые медицинские расходы включают в свой состав все издержки, понесенные системой здравоохранения, в которую входят:

- расходы на содержание пациента в лечебном учреждении или же стоимость оказываемых ему на дому услуг медсестер;
- стоимость профессиональных медицинских услуг (оплата врачебных консультаций, рабочего времени лечащих врачей и медицинских сестер);
- стоимость лекарственных препаратов;
- стоимость лабораторного и инструментального обследования;
- стоимость медицинских процедур (хирургические операции, реабилитация, санитарное просвещение);
- плата за использование медицинского оборудования и средств (распределение фиксированных платежей).

5.5.2. Непрямые расходы

- наличные ("карманные") расходы пациентов;
- затраты на транспортировку пациентов.

5.5.3. Косвенные расходы

Косвенные расходы представляют собой затраты, связанные с потерей трудоспособности пациентом из-за лечения, заболевания или смерти, а также производственные расходы, которые несут навещающие пациента родственники или друзья. Они включают:

- период отсутствия пациента на работе из-за болезни, выхода на инвалидность;
- время отсутствия на работе его родственников и друзей;
- снижение производительности на работе;
- преждевременное наступление смерти.

При таких заболеваниях, как бронхиальная астма, шизофрения, депрессия доля косвенных расходов составляет наибольшую часть общих затрат, связанных с данными болезнями.

Издержки, которые несет общество для лечения одного онкологического больного (в текущих ценах) [4]

Страна	Год	Прямые расходы (в млн.)	Косвенные расходы (в млн.)	Доля прямых расходов в общих затратах системы в %
США	1975	5 279 \$	22 358 \$	8,5 %
США	1985	18 104 \$	54 390 \$	10,7 %
Финляндия	1975	102 FM	646 FM	5,3 %

В экономически развитых странах Запада при подсчетах косвенных расходов учитывают уровень безработицы и некоторые другие факторы. Подтверждается имевший место у нас в стране факт: там где большинство заболевших имеет работу, включение в расчет косвенных издержек поощряет медицинские вмешательства .

5.5.4. Нематериальные расходы

Нематериальные расходы представляют собой такие человеческие факторы, которые нельзя точно количественно измерить - например, боль и страдания, испытываемые пациентом проходимоим курсом лечения. Имеющиеся в настоящее время подходы к оценке нематериальных расходов, обычно включают использование критериев оценки качества жизни.

За рубежом проводятся крупномасштабные исследования с использованием эпидемиологических и статистических данных при экономическом анализе. При таких исследованиях анализируются расходы общества на всех пациентов, страдающих на протяжении года определенным заболеванием. Проводится анализ распределения прямых и косвенных расходов общества на лечение данного заболевания. Когда имеется

подобный анализ по всем основным категориям заболеваний, то лица, формирующие политику в области здравоохранения имеют возможность достоверно оценить, на что именно затрачивается в их стране основная часть ресурсов здравоохранения.

5.5.5. Анализ минимизация затрат

Одним из основных методов фармакоэкономической оценки является анализ минимизации затрат. Его можно использовать в тех случаях, когда альтернативные методы лечения обладают одинаковой эффективностью, что позволяет сравнивать только их стоимость. В итоге можно выбрать метод лечения, который сопровождается наименьшими затратами.

Анализ минимизации затрат часто используют для оценки конкурирующих препаратов, которые дают равный эффект. Вот несколько примеров.

Прямые затраты на 3-х месячный курс лечения остеоартрита и нежелательных эффектов НПВС (цены в \$ 1992 года) [16]

	Лечение остеоартрита	В целом
Набуметон	163	183
Ибупрофен	87	252
Ибупрофен+мизопростол	241	270

Прямые затраты на месячный курс лечения остеоартрита и нежелательных эффектов НПВС (цены 1998 года) [8]

	Лечение остеоартрита	В целом
Мовалис (939 больных)	398,7 руб.	401,79 руб.
Вольтарен-100 (324 больных)	504,6 руб.	523,26 руб.

Сравнение затрат на антибиотикотерапию в стационаре [6]

Наименование препарата	Стоимость курса (7-10 дней)
Пенициллин (3-5 млн.ед) 6 р. х день	294-420 руб.
Цеклор (капсулы) 0,25 3 р. х день	161-240 руб.

**При расчете стоимости курса лечения пенициллином
учитывались следующие расходы:**

Бензилпенициллин 3-5 млн.ед.	1,8 - 3,0 руб.
Новокаин для разведения	0,8 руб.
Спирт для дезинфекции	1,5 руб.
Вата или марлевый шарик	0,1 руб.
Шприц с иглой	0,4-0,6 руб.
Перчатки	1,5-2,0 руб.
Стоимость одной инъекции	6,1-8,0 руб.

Один из представленных вариантов фармаэкономического исследования носит весьма упрощенный характер. В исследовании сравнивались оригинальный препарат Цеклор и генерические копии, которые всегда дешевле оригинальных препаратов [5]. Это исследование касается отдельной проблемы исследования возможности применения дженерических препаратов в нашей стране.

**Фармакоэкономические аспекты антибактериальной терапии инфекции
нижних дыхательных путей у пожилых людей [5].
Стоимость лечения в руб. (цены 1997 г.)**

Наименование расходов	Амоксиклав ("Lek")п=20	Цеклор (Eli Lilly) п=20	Цифран (Ran-baxy)/ципробай (Bayer)п=20
Обследование	27006000	25223000	23791500
Стоимость препарата	900000	1998000	315000/1512000
Стоимость дополнительного лечения	21000	21000	-
Итого	27927000 руб.	27242000	24106500/ 25303500

Другой важной проблемой является проблема введения стандартов/протоколов ведения больных особенно хроническими заболеваниями внутренних органов. Непонимание, неприятие и противодействие таким ограничениям можно видеть на всех уровнях. Однако их введение доказало свою эффективность во всех странах мира. Вот один из результатов введения протоколов в нашей стране [12].

**Затраты на 150 больных льготной категории за период с 01.04. по 31.07.
(1997 и 1999 гг.)[12]**

	Лечение АГ		Сопут.терапия		Итого	
	1997	1999	1997	1999	1997	1999
Стоимость препаратов \$	10820	1558	6642	1732	17 462	3 290
Количество единиц препаратов	38 570	11 933	57 872	18 272	96 442	30 205

5.5.6. Анализ затратной эффективности (cost/effectiveness analysis)

Это анализ отношения стоимости/эффективности или один из методов экономического исследования, который предполагает сопоставление стоимости того или иного вмешательства в области здравоохранения и получаемой от него пользы, что в конечном итоге позволяет определить оправдано ли такое вмешательство. При анализе затратной эффективности пользу выражают не в "деньгах", а в последствиях (результатах) данного вмешательства для здоровья, например, увеличение продолжительности жизни, число дней свободных от симптомов заболевания.

Цель анализа затратной эффективности - добиться максимальной пользы от производимых расходов, т.е. обеспечить максимальное улучшение здоровья за счет имеющихся материальных ресурсов.

Выделяют независимые вмешательства, т.е. такие, которые можно проводить одновременно и взаимоисключающие вмешательства, когда одно лечение делает невозможным применение другого метода или влияет на его стоимость и результаты. [14].

Пример использования метода затратной эффективности

В Великобритании и Франции оценивали отношение стоимости и эффективности терапии таксоидами у больных с метастатическим раком молочной железы. В обоих исследованиях определяли число дней качественной жизни за год (QALY)

Сравнение трех лекарств, используемых при метастазирующем раке молочной железы [22]

Препарат	Затраты (франки)	Эффект (дни жизни без ухудшения)
Винорелбин	257200	98,77
Паклитаксел	251100	145,12
Доцетаксел	250400	172,70

В приведенном примере доцетаксел превосходил паклитаксел и винорелбин.

5.6. Практическое значение анализа затратной эффективности

Анализ затратной эффективности помогает принимать решения по рациональному расходованию средств, выделяемых на здравоохранение. Однако, при его использовании следует учитывать ряд важных обстоятельств.

1. Анализ затратной эффективности позволяет определить, какой вариант расходов позволяет получить больший результат за те же деньги, но лишь тогда, когда речь идет об одной и той же сфере медицинской деятельности. Если же необходимо решить, в какую область здравоохранения следует направить средства, то ценность анализа снижается, поскольку в разных областях используются различные критерии эффективности. Для определения приоритетности той или иной отрасли здравоохранения следует провести анализ пользы затрат, а для оценки результатов использовать "общую единицу стоимости". Если потребуется информация о том, какое вмешательство даст наибольшую экономию средств, то необходимо прибегнуть к анализу выгодности затрат.
2. Затратная эффективность- это лишь один из показателей, которыми следует руководствоваться при принятии решений о закупках.

5.7. Анализ полезности затрат

Врачи сегодня должны заботиться не только об увеличении продолжительности жизни, но и улучшении ее качества, поэтому при оценке эффективности лечения необходимо учитывать его влияние как на выживаемость, так и качество жизни. Для этого используется анализ полезности затрат, который дает возможность изучить динамику этих показателей на основании общей единицы измерения. В качестве такой единицы чаще всего используют годы качественной жизни (quality-adjusted life-years - QALY) и эквивалент "здоровых" лет жизни (HYE). Затраты рассчитывают также, как и при других методах фармакоэкономической оценки.

Анализ полезности затрат имеет два главных преимущества перед другими методами фармакоэкономического анализа. Во-первых, он дает возможность объединить ожидаемую продолжительность жизни и ее качество. Во-вторых, использование стандартного критерия эффекта позволяет сравнивать затратную эффективность методов лечения совершенно различных заболеваний, лечение которых оценивают с помощью различных клинических показателей. [21].

**Затраты на QALY для некоторых вмешательств в Великобритании
(в фунтах стерлингов).**

Лечение	Затраты на QALY
Определение холестерина и диетотерапия (40-69 лет)	220
Рекомендации бросить курить	270
Гипотензивная терапия для профилактики инсульта (45-64 года)	490
Имплантация водителя ритма	1100
Протезирование бедра	1180
Определение холестерина и лечение (40-69 лет)	1480
Аорто-коронарное шунтирование (поражение левой коронарной артерии, тяжелая стенокардия)	2090
Скрининг рака молочной железы	5780
Трансплантация сердца	7840
Определение холестерина и лечение всех взрослых в возрасте 25-39 лет	14150
Аорто-коронарное шунтирование (поражение одной артерии, умеренная стенокардия)	18830
Гемодиализ в стационаре	21970

Это особенно важно при планировании финансирования различных областей здравоохранения на национальном уровне. Следует помнить и об этическом аспекте проблемы: система здравоохранения должна стремиться к повышению полезности затрат путем выбора методов лечения, для которых характерны минимальные затраты на QALY. Однако общество может отдавать приоритет определенным группам населения и обеспечивать им доступ к методам лечения, характеризующимися высокими затратами на QALY.

В качестве примера можно привести сравнение двух крупномасштабных исследований, проведенных в Швеции по оценке эффективности профилактических мероприятий при остеопорозе и гипертонической болезни у одной и той же группы - женщин 62 лет [22].

Затратная эффективность и полезность затрат на лечение пограничной гипертонии и остеопороза

	Пограничная гипертония	Остеопороз
Затраты на профилактику осложнения	1038000 крон	350000 крон
Затраты на год сохраненной жизни	128000 крон	220000 крон
Затраты на QALY	103000 крон	107000 крон

- Анализ полезности затрат позволяет учесть как затраты, так и эффекты лечения.
- Этот метод предполагает изучение качества жизни.
- Единицей измерения являются QALY (или эквивалент здоровой жизни).
- Результаты анализа полезности затрат можно сравнивать при различных заболеваниях, эффективность лечения которых оценивают на основании разных клинических показателей.
- **Таблицы, в которых публикуются данные различных исследований полезности затрат, необходимо интерпретировать и использовать с большой осторожностью.**

Таким образом, существует несколько подходов к фармакоэкономическому анализу результатов применения не только лекарственных препаратов, но и диагностических и лечебных методик. Для внедрения принципов фармакоэкономического анализа в практику управления здравоохранением, и в частности, лекарственным обеспечением, требуется выработать единые подходы к его использованию в конкретных ситуациях.

Однако наиболее реальным выходом фармакоэкономических исследований является составление формуляра лечебного учреждения, территории и, в перспективе, национального Российского формуляра.

Литература

1. И. Варпаховская . Дженерики. Мировые тенденции и российская действительность. Ремедиум. 2000. - № 7-8. - с.60-68.
2. Ф. Вартанян, С. Мкртчян Потребность в лекарственных средствах: мировая практика// Врач. - 1999. - № 9. – С. 44-45.
3. Государственный реестр лекарственных средств. - М.: Книжная палата, 1996. - 608 с.
4. С.А. Кобина Экономика здравоохранения: введение в фармакоэкономику.// Ремедиум. - 1999. - № 4. - С. 38-44.
5. В.П. Комарова, Ю.Б. Белоусов. Фармакоэкономические аспекты антибактериальной терапии инфекции нижних дыхательных путей у пожилых больных.// Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - Т. 7. - № 2. - С. 64-65.
6. Г.М. Манихас. Отдельные эпизоды экономики обеспечения лечебного процесса // Экономика здравоохранения 1998. - № 4-5. - С. 20- 25.
7. В. Мунблит. Российский фармацевтический рынок в 2000-2005 гг. (доклад на Шестой международной конференции "Вопросы здравоохранения и фармацевтической промышленности в России", С-Петербург, 17-18 мая 2000 г. Ремедиум. 2000. - № 7-8. - С. 34-41.
8. В.А. Насонова, П.А. Воробьев, Е.С. Цветкова, М.В. Аксентьева. Фармакоэкономические исследования в ревматологии - новое направление в оценке эффективности и безопасности терапии нестероидными противовоспалительными средствами.// Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 1999. - № 4. - С. 121.
9. Объем рынка в 1998 г. и 1 полугодии 1999 г., прогноз на 1 полугодие 1999 г.// Экономический вестник фармации. - 1999. - № 9. - С. 91-99.
10. В.В. Омеляновский, Ю.Б. Белоусов, Ю.Н. Попова Что такое фармакоэкономика. Методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение. // Инфекции и антимикробная терапия. 1999. - № 3.
11. З.Б. Салтман и Дж. Фигейрас Реформы системы здравоохранения в Европе.- Москва, 2000. - С. 432.
12. А.П. Сельцовский, Л.Б. Лазебник, Н.А. Кузнецова Московская модель упорядочения системы обеспечения льготных контингентов населения лекарственными препаратами (на примере экономической оценки фармакотерапии артериальной гипертонии в участково-территориальной поликлинике).// Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 1999. - № 4. - С. 119-120.
13. И. Устинова На чьей улице праздник?//Ремедиум. - 2000. - № 7-8. - С. 42-44.
14. С. Филипс, Г. Томпсон. Что такое затартная эффективность?// Клиническая фармакология и терапия. -1999. - Т. 8. - № 1. - С. 51-53.
15. Р.И. Ягудина, Р.С. Скулкова Фармацевтический рынок России в цифрах.// Фармация. - 1997. - № 5. - С. 31-34.
16. J. Bentkover ., A. Baker ., H. Kaplan . Nabumetone in elderly patients with oostearthritis// Pharmako Economics, - 1994. - v.5. - № 4. - P. 335 -342.
17. P. Davey . Using pharmacoeconomics to assess the comparative value of antibacterials. Pharmaco-economics 1996; 9(Suppl.1): 26-30.
18. M.F. Drummond , B. O'Brien , G.L. Stoddart , G.W. Torrance Methods for the economic evaluation of health care programs. Oxford University Press 1997.
19. M.N. Dukes Change and growth in generic markets in developed and developing countries // Medicines and the New Economic Environment : Proceedings of the Conference. - Madrid, 1995.

20. G. Kobelt Методы фармакоэкономического анализа: минимизация затрат// Клиническая фармакология и терапия. - 1999. - Т. 8. - № 2. - С. 50-51.
21. G. Kobelt Методы фармакоэкономического анализа: полезность затрат// Клиническая фармакология и терапия. - 1999. - Т. 8. - № 3. - С. 60-64.
22. G. Kobelt Health Economics: an introduction to economic evaluation. London. Office of Health Economics, 1996.
23. Laupacis , D. Feeny , A.S. Detsky , P.X. Tugwell How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. Can Med Assoc J 1992; 146(4):473-81.
24. M.M. Malek , P.G. Davey , A.P.R. Wilson , R.N.Greeneberg Mathematical modeling of the ASEPSIS scoring system to predict the costs of post-operative infection in cardiac surgery. In: Greeneberg RN, Ed. Teicoplanin, Further European Experience. Royal Society of Medicine 1990; 67-74.
25. C.M. Rapier . An introduction to outcomes research. Brookwood medical publications 1996.