

Белялов Ф.И. Фармацевтическая индустрия, медицинская наука и практика: проблемы и решения // Кардиологическая наука и практика: сб. науч. ст. Иркутск, 2009. С. 18-26.

Несмотря на впечатляющие достижения современной хирургии и широкое распространение альтернативных подходов фармакологические препараты остаются ведущими средствами лечения и профилактики заболеваний человека. Фармакологическая индустрия ежегодно внедряет в клиническую практику десятки новых лекарственных средств. Вместе с тем, разработка нового препарата требует значительных затрат – например, вывод нового препарата на рынок США обходится в среднем в 500 млн долларов (Mathieu M.P., 1999). Такие затраты в настоящее время под силу только крупным фармацевтическим компаниям. Деятельность последних, как и компаний в других видах бизнеса, основана на получении максимальной прибыли от продажи товаров.

В условиях жесткой конкуренции продвижение препаратов на рынок осуществляется с использованием всех приемлемых методов для увеличения продаж товара. Вместе с тем, в области здоровья человека как индивидуумы, так и общество в целом заинтересованы в более объективных и надежных критериях полезности производимого фармацевтической индустрией продукта. В частности, важная роль в регуляции фармацевтического рынка принадлежит американскому Комитету по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) и Европейскому агентству по лекарствам (EMA).

В настоящей работе обсуждается влияние фармацевтических компаний на процесс изучения лекарств, публикацию результатов исследований, контролирующие государственные органы, врачей и научных работников. В основном использованы результаты зарубежных работ, поскольку существует дефицит отечественных исследований в этой области.

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Организация исследований

В последние годы большая часть исследований проводится частными контрактными исследовательскими организациями (contract research organizations – CROs). Такой подход привлекателен для производителей лекарств, поскольку снижает расходы и облегчает проведение исследований по сравнению с организацией работы академическими научными учреждениями (Henderson L., 2000). В этом случае может существенно ограничиваться доступ исследователей к данным, анализу, интерпретации результатов и формированию заключения. Не всегда публикуются результаты исследований, если они не соответствуют целям производителя лекарства.

Для внедрения нового лекарственного препарата необходимо проведение плацебо–контролируемого исследования, что однако противоречит Хельсинской декларации, поскольку часть пациентов не будет получать лечения. Поэтому чаще проводят сравнение нового препарата с уже известными лекарственными средствами. Существует большое количество приемов, позволяющих повысить вероятность положительного результата исследования.

Например, в качестве сравниваемого средства отбирают менее достойного конкурента или выбирается неоправданно низкая или высокая доза (с повышением частоты побочных эффектов) лекарства сравнения. Выбор нескольких комбинированных конечных точек исследования и их корректировка по ходу исследования также способствуют получению положительного результата.

Источники финансирования исследований

Исследования лекарственных препаратов в настоящее время финансируются фармацевтическими компаниями, некоммерческими фондами или имеют смешанное финансирование. В ряде анализов показана существенная связь результатов исследований (в том числе и крупных рандомизированных, плацебо–контролируемых) с типом финансирования.

Среди 56 исследований нестероидных противовоспалительных препаратов, поддерживаемых фармацевтическими компаниями, в 71% эффект исследуемого препарата был не хуже, а в 29% выше сравниваемого средства (Rochon P.A. et al, 1994). Кроме того, изучаемые препараты в 86% были менее токсичны, чем конкуренты. И если заключения о превосходстве препарата подкреплялись приведенными в статьях данными, то вывод о более низкой токсичности находил подтверждение лишь в 55%.

Мета–анализ 370 рандомизированных фармакологических исследований из Кокрановской библиотеки показал, что исследования финансируемые коммерческими организациями в 5.3 раза чаще завершались рекомендациями рассматривать исследуемый препарат как средство выбора по сравнению с исследованиями, финансируемыми некоммерческими организациями (Als-Nielsen B. et al, 2003). Только характер финансирования и двойной слепой контроль достоверно влияли на характер заключения.

P.M.Ridker и соавторы (2006) проанализировали 205 крупных рандомизированных кардиологических исследований и показали, что если исследование поддерживалось некоммерческими организациями, то положительное заключение об эффекте препарата было сделано в 39.5% случаев, если финансирование было смешанным – в 54.4% и при финансировании коммерческими организациями – в 65.5% ($p=0.002$). Независимо от типа финансирования в исследованиях с суррогатными конечными точками (например, количественная ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, биомаркеры плазмы) положительные ре-

зультаты были достоверно чаще (67%), чем с клиническими конечными точками (54%; $p = 0.02$).

К аналогичным выводам пришли и другие исследователи. В случаях, если исследование лекарственного препарата финансировалось компанией–производителем, то положительное заключение по эффективности препарата устанавливали в 4–5 раза чаще, чем в случаях финансирования из других источников (Lexchin J. et al, 2003; Perlis R.H. et al, 2005). При этом, финансирование влияло не столько на положительные результаты исследования, сколько на положительное заключение по результатам исследования (Yank V. et al, 2007).

Публикация результатов исследований

Полные данные исследования и тонкости технологии анализа известны лишь небольшому числу специалистов. Большинство же ориентируется на достаточно лаконичный официальный отчет с наиболее важными моментами с точки зрения авторов.

Широкую известность получил феномен повышения риска тромбозов (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) при назначении селективных ингибиторов циклооксигеназы–2, которые меньше, чем обычные противовоспалительные препараты повреждают слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки. Как было позднее выяснено, в компании Merck к моменту вывода на рынок в 1999 году препарата рофекоксиб (виокс) были данные о повышенном сердечно–сосудистом риске (Krumholz H.M. et al, 2007). Завершенное в 2000 году крупное исследование VIGOR, финансируемое компанией Merck, подтвердило протромботические эффекты рофекоксиба, однако эти данные не были должным образом проанализированы и оценены в опубликованных результатах исследования, а препарат продолжал широко использоваться несколько лет до отзыва его с рынка (Bombardier C. et al, 2000).

В случае получения неблагоприятных результатов исследований фармацевтические компании мало заинтересованы в их широкой огласке и обсуждении. Весьма примечательны результаты исследования E.H.Turner и соавторов (2008), показавшего, что результаты 31% зарегистрированных в FDA исследований так и не были опубликованы, включая почти все исследования с отрицательными или сомнительными результатами. Кроме того, некоторые исследования с отрицательными результатами по данным экспертизы FDA публиковались с положительным заключением.

Весьма скромна библиография крупнейшего исследования SMART, финансировавшегося компанией GlaxoSmithKline. Проведение этого исследования было необходимо для продвижения серевента на американский рынок лечения бронхиальной астмы. Это исследование было досрочно остановлено в 2003 году ввиду достоверного повышения частоты респираторной смерти и смерти от астмы пациентов, получавших пролонгированный бета₂–агонист, по сравнению с группой плацебо. Хотя по требованию FDA в 2003 году в инструкцию по

применению препарата было записано предупреждение, содержащее результаты исследования SMART (в России подобные предупреждения фармацевтические компании не публикуют), официальный отчет по исследованию был опубликован только в 2006 году без детального анализа выявленной серьезной проблемы (Nelson H.S. et al, 2006) .

В 42% публикации результатов новых исследований лекарственных препаратов в статьях не было отмечено получение финансирования от фармацевтической компании (Hochman M. et al, 2008).

ПУБЛИКАЦИИ

Во многих странах разрешено рекламировать лекарственные препараты только для докторов. Большая часть журналов, включая и такие авторитетные издания как BMJ, New England Journal of Medicine и JAMA, содержит такую рекламу. Доходы от рекламы составляют весомую часть бюджета журналов. Например, доходы, получаемые шестью крупными журналами в США от рекламы лекарственных средств, составляют от 2 до 31% всех доходов и сопоставимы и даже существенно превосходят (до 8 раз у New England Journal of Medicine) доходы от подписки (Smith R., 2003). Кроме того, компании оплачивают дополнительные выпуски журнала и репринты результатов своих исследований, а распространение журналов по всему миру через маркетинговые подразделения фармацевтической компании увеличивает число подписчиков журнала. Дополнительная прибыль, позволяет в частности журналу New England Journal of Medicine, имеющему наибольший индекс цитирования среди журналов аналогичного профиля, открыть полнотекстовый доступ для медиков России.

Анализ рекламных материалов в медицинских журналах показал, что в 32% заголовки содержат неверную информацию об эффективности препаратов, а в 44% информация может привести к неправильному назначению лекарственного средства, т.к. не содержит необходимую дополнительную информацию (Wilkes M.S. et al, 2002). В 44% рекламные слоганы не подкреплены ссылками на соответствующие исследования, например препарат рекомендуется пациентам, которые не изучались специально в исследовании (Villanueva P. et al, 2003).

Обзоры и мета-анализы исследований лекарственных препаратов, поддерживаемые фармацевтическими компаниями, следует читать с осторожностью, т.к. они менее прозрачны, содержат меньше данных о методологических ограничениях и дают более благоприятные заключения, чем Кокрановские обзоры, авторы которых не получают финансовой поддержки (Jorgensen A.W. et al, 2006).

Например, мета-анализы применения пролонгированных бета₂-агонистов у пациентов с бронхиальной астмой, которые были проведены после исследования SMART, дали несколько отличающиеся заключения. Так независимый кокрановский мета-анализ позволил сде-

лать следующее заключение: «В сравнении с плацебо мы выявили повышенный риск серьезных неблагоприятных событий при регулярном использовании сальметерола. Выявлено очевидное повышение риска смерти от астмы (в 9.5 раза) у пациентов, не применявших ингаляционные кортикостероиды. Хотя повышение смертности от астмы у пациентов, применявших ингаляционные кортикостероиды, было меньше, широкий доверительный интервал не позволяет заключить, что ингаляционные кортикостероиды нивелируют риск регулярного применения сальметерола» (Cates C.J., Cates M.J., 2008).

Заключение другого мета-анализа, проведенного участниками исследования SMART с конфликтом интересов было опубликовано в том же 2008 году и заметно отличалось: «Сальметерол в комбинации с ингаляционными кортикостероидами снижает риск тяжелых обострений астмы, не изменяет риск госпитализаций по поводу астмы и возможно не изменяет риска смерти от астмы или интубации по сравнению с лечением только ингаляционными кортикостероидами» (Bateman E. et al, 2008).

Существенное влияние на содержание и выводы работы оказывает финансовая поддержка авторов публикаций. Например, в статье, опубликованной в приложении «CNS Spectrums» и поддержанной маркетинговой компанией, говорится о превосходстве серотонинергического антидепрессанта эсциталопрама над циталопрамом. В другой независимой работе, опубликованной практически одновременно в журнале «Medical Letter» разницы в эффективности препаратов выявлено не было (Lexchin J., Light D.W., 2006).

Фармацевтические компании весьма чувствительны к критике, поскольку это может повлечь существенные финансовые потери. Широкую известность получила публикация в 1992 году в *Annals of Internal Medicine* критического анализа научной точности рекламы лекарственных препаратов в 10 ведущих медицинских журналах (Wilkes M.S. et al, 2002). Рецензенты сделали заключение, что в 34% рекламные материалы следовало существенно скорректировать, а в 28% не допускать к печати. После публикации в журнале существенно сократилось количество рекламных материалов, и журнал потерял примерно 1-1.5 млн долларов.

Большинство журналов пытаются противостоять фармацевтической индустрии, но это неравная борьба, т.к. журналы получают прибыль от публикации исследований, финансируемых коммерческими компаниями. Коммерческое давление фармацевтических компаний на редакции журналов представляет существенную угрозу доверию к ним со стороны профессионального медицинского сообщества и всей медицинской науке. Поэтому редакторы ведущих медицинских журналов, включая *Annals of Internal Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, опубликовали совместное заявление о серьезных проблемах, требующих адекватных мер по повышению объективности публикуемой информации (Davidoff F. et al, 2001). В последующем были дополнены «Еди-

ные требования к рукописям, направляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Updated October 2007). В части II.D. “Конфликт интересов” записано, что все авторы и рецензенты должны открыть потенциальные источники конфликта интересов, включая финансовые интересы. Редакторам журналов следует публиковать информацию о конфликте интересов, если она важна для оценки работы. Авторы работы должны описать роль спонсоров в дизайне исследования, сборе, анализе, интерпретации данных, написании работы и решении о публикации. Конфликт интересов важно учитывать при выборе рецензентов и сотрудников редакции, которые принимают решение о публикации и пишут комментарии и редакционные статьи. К сожалению, эти важные для объективной оценки публикации международные требования не поддерживаются российскими журналами в полном объеме.

Проблемы объективности информации требуют осторожного отношения при чтении результатов фармакологических исследований. Тем более, что даже специалистам порой трудно адекватно оценить исследования – вспомним дебаты вокруг исследований ALLHAT, SENIORS, COURAGE, COMMIT и других. Поэтому практикующим врачам необходимо в первую очередь знакомиться с более корректной информацией в рекомендациях (guidelines), публикуемых медицинскими обществами, которые разрабатываются группами ведущих специалистов. Актуальной задачей остается совершенствование технологии разработки отечественных рекомендаций, приближаясь к хорошо известным международным образцам.

КОНТРОЛИРУЮЩИЕ ОРГАНЫ

Независимые государственные органы призваны регулировать фармацевтический рынок. Вместе с тем, в последние годы были выявлены неформальные связи производителей лекарственных препаратов, государственных служащих и привлекаемых консультантов.

В конце 2003 года в системе Национальных институтов здоровья США (the National Institutes of Health – НИИ) были выявлены финансовые связи ряда сотрудников и фармацевтических компаний, противоречащее этической программе этой организации и потребовавшей административных мер, запрещающих работникам сотрудничать и получать вознаграждение от фармацевтических компаний (Steinbrook R., 2004).

Вышеописанная ситуация длительного неоправданно широкого применения коксибов, повышающих риск сердечно-сосудистых катастроф, была создана в том числе и разрешением комитета FDA. Выяснилось, что 10 из 32 голосующих членов комитета FDA, давшего разрешение на применение препаратов, имели финансовые связи с производителями (Steinbrook R., 2005). Из 30 голосов, отданных этими 10 членами, 28 голосов были за сохранение рофекоксиба, целекоксиба и вальдекоксиба на рынке, в то же время из 66 голосов остальных

22 членов за сохранение препаратов на рынке отдано только 37 голосов. Расследование показало, что 28% членов разных комитетов FDA имели конфликт интересов обусловленный сотрудничеством с фармацевтическими компаниями в форме консультаций, контрактов, грантов и инвестиций от фармацевтических компаний и тем не менее участвовали в принятии решений по препаратам (Lurie P. et al, 2006). Часто, не столько оказывается влияние на мнение эксперта, сколько используются известные психологические феномены – например, труднее высказать критические замечания в отношении препарата, который производится компанией, где работают доброжелательные и отзывчивые люди.

Конечно, открытие фактов связи с фармацевтическими компаниями встречает порой негативное отношение экспертов, поскольку общественные интересы приходят в противоречие с личными. Открытая публикация конфликта интересов и, при наличии последнего, отстранение специалиста от голосования по важным вопросам применения определенных лекарственных средств могут повысить объективность принимаемых решений.

ВРАЧИ И НАУЧНЫЕ РАБОТНИКИ

Врачи назначают основную часть лекарственных препаратов, выписываемых по рецептам и реализуемых без рецептов, поэтому маркетинговые подразделения фармацевтических компаний уделяют основное внимание работе с практикующими врачами. Используются многие формы укрепления связи с врачами, помогающие продвижению препаратов, – предоставление образцов препаратов, подарки, компенсация затрат на образование и посещение конференций, платежи за консультации и выступления, участие в совещательных комитетах, подбор пациентов для исследований (Campbell E.G. et al, 2007).

Несмотря на многочисленные публикации об этических проблемах между врачами и фармацевтической индустрией в большинстве лечебных учреждений остается разрешительный принцип в отношении маркетинговой активности фармацевтических компаний (Brett A.S. et al, 2003).

По данным опроса 2120 врачей Австралии в течение предыдущего года 41% врачей участвовали в спонсируемых фармацевтическими компаниями исследованиях, а также приглашались на конференции, получали оплату за консультации и участие в консультативных советах (Henry D. et al, 2005). Старшие коллеги активно подключают к участию в маркетинговых мероприятиях и резидентов, проходящих подготовку к самостоятельной врачебной деятельности (Sierles F.S. et al, 2005)[29].

Осознавая возможные негативные последствия финансирования врачей медицинской индустрией в США разрабатывают и внедряются законы, требующие открытой информации о получении финансовой помощи врачами (Steinbrook R., 2008).

Важное значение фармацевтические компании придают работе в научными работниками и опиньон–лидерами (opinion leader) – высококвалифицированными специалистами, мнение которых существенно влияет на практикующих врачей и способно увеличить продажи препаратов. Оплата лекций, помощь в подготовке конференций, поддержка поездок на российские и зарубежные мероприятия, спонсирование публикаций – далеко не полный перечень влияния на специалистов и соответственно потенциальный источник необъективного суждения об эффективности препаратов. Вместе с тем, невысокая заработная плата научных работников и крайний дефицит поддержки научной работы в образовательных учреждениях России значительно повышают заинтересованность ученых в сотрудничестве с фармацевтическими компаниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармацевтическая индустрия играет важную позитивную роль в современной медицинской науке и практике. Создание новых лекарственных препаратов, спасающих жизни людей, – результат интенсивного труда большой армии химиков, фармакологов, клиницистов и менеджеров. Разработка недорогих препаратов–дженериков позволяет эффективно лечить значительно большее число пациентов. Благодаря деятельности серьезных фармацевтических компаний врачи получают современную информацию, доступ к новым лекарствам и технологиям лечения пациентов, возможность общения с ведущими специалистами на конференциях и т.д.

Вместе с тем, большие финансовые затраты на разработку препаратов, ориентация фармацевтических компаний на получение максимальной прибыли и жесткая конкуренция создают условия для неадекватного, в ряде случаев, использования лекарственных средств. В России как и во многих развивающихся странах эта проблема особенно актуальна. В этой связи необходимо постоянное совершенствование механизмов объективной оценки роли того или иного препарата в профилактике и лечении заболеваний.

Обеспечить оптимальное применение лекарственных средств должна система включающая жесткий контроль государственных органов над регистрацией и продвижением на рынок препаратов через создание в России соответствующей организации, выполняющей эти задачи на уровне FDA или EMEA. Крайне нужна четкая нормативно–правовая база с существенной доработкой федерального закона о лекарственных средствах. Для допуска лекарственных препаратов в медицинскую практику должны быть проведены крупные рандомизированные исследования с беспристрастным научным анализом результатов. Объективная позиция экспертов и открытая публикация конфликта интересов в российских журналах необходимы для адекватной оценки результатов исследований. Важное значение имеет разработка

отечественных рекомендаций, учитывающих лучший международный опыт и реальные условия и приоритеты нашего здравоохранения. Полагаем, что профессиональное достоинство и честная позиция научных работников и практикующих врачей должны стать основой для оптимального выбора лекарственных средств в интересах пациентов.