

VADEMECUM

#14 (125), 25-31 ИЮЛЯ 2016

СОЛИСТКА В ТЕСТЕ

для клинических
исследований
и как она
уничтожает
свои
испытательские
преимущества



Пробный шарм

Чем хороша Россия для клинических исследований и как она уничтожает свои испытательские преимущества

ТЕКСТ: АЛЕКСЕЙ КАМЕНСКИЙ

Россия появилась на мировой карте клинических исследований сравнительно поздно, быстро заняла на рынке приличные позиции, но в последние годы планомерно их теряет. Сейчас исследований у нас проводится, в расчете на миллион населения, в несколько раз меньше, чем в большинстве развитых стран. Российское население так старательно защищают от опасностей, связанных с КИ и новыми препаратами, что компании-разработчики, не сумев преодолеть защитные бастионы, одна за другой уходят проводить исследования и регистрировать новые препараты в более удобные для этого страны. Спасают российский рынок КИ скудные возможности бесплатной медицины, точнее – недоступность для большинства населения инновационной терапии. Для многих пациентов участие в исследовании оказывается единственной возможностью получить хорошее современное лечение. Поэтому недостатка в испытуемых у исследователей в России нет.

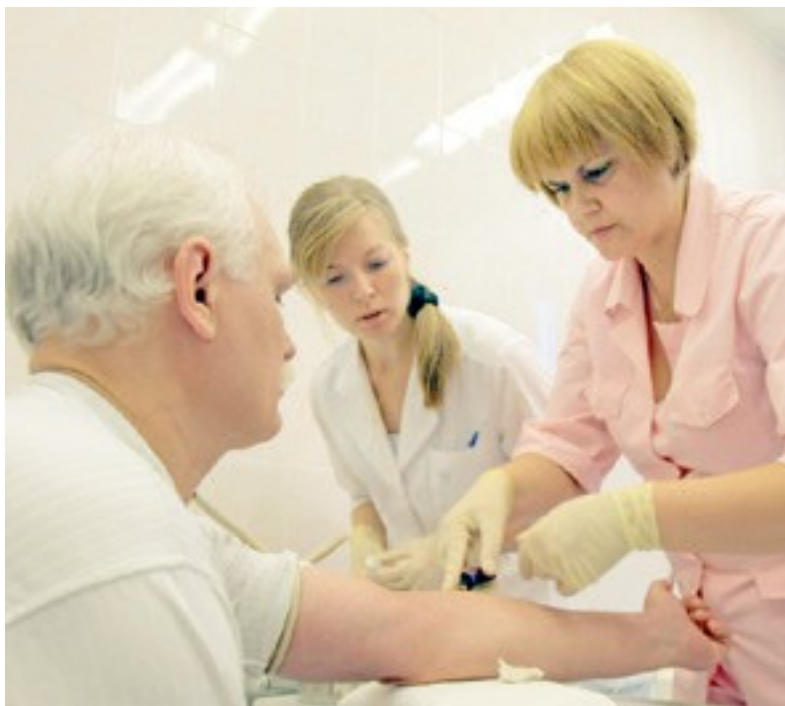
В судьбе клинического исследования возможны всякие повороты. Перспективные лекарства оказываются непригодными в тот самый момент, когда все ждут последнего подтверждения блестящих результатов (пример – в материале «Невыносимая легкость забытия», VM #5 (116) от 14 марта 2016 года). Безобидные вроде бы разработки приводят к трагедиям (подробнее – в материале «Принципине следа здоровью» на стр. 25). Или напротив, у препаратов, на которые все махнули рукой, обнаруживаются ценные терапевтические свойства. Особенность нашей страны в том, что неожиданности и проблемы в сфере КИ она нередко создает себе сама. В прошлом году известная фармацевтическая компания решила для упрощения логистики разделить российскую часть большого международного многоцентрового исследования на две части, рассказывает сотрудница CRO (contract research organization, подрядчик в проведении «клиники»). Части были идентичны по исследуемому препарату, дизайну исследования, протоколам. Но Минздрав разрешил только одну половину испытания, а ее сестре-близнецу выдал длинный список замечаний и запросил дополнительную информацию. Вскоре во всех выбранных для исследования странах работы начались, а в России компания еще долго собирала дополнительные документы. Бывают неожиданности и противоположного толка. В январе этого года Владимир Путин заявил, что в России создана и зарегистрирована

вакцина против геморрагической лихорадки Эбола. Вскоре Вероника Скворцова пояснила, что вакцин даже две и обе созданы в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. За последние 15 лет у нас был зафиксирован всего один случай заболевания, но вакцину засекретили. Однако документы о клинических исследованиях остались в открытом доступе. Из них следует, что разрешение на проведение КИ вакцина получила ровно за сутки, в 90 раз быстрее, чем в среднем по отрасли.

ПОНИЖЕННАЯ ПРОВОДИМОСТЬ

Фармацевтические компании и исследовательские фирмы-подрядчики в один голос говорят, что в принципе наша страна – одна из лучших для проведения любой фазы «клиники». Но статистика этого не подтверждает. По данным Ассоциации организаций клинических исследований (АОКИ), в прошлом году Минздрав РФ выдал 804 разрешения на проведение КИ. Тенденции к росту в последние годы нет: в 2014 году было 750 разрешений, в 2013-м – 793, в 2012-м – 915. Активность страны в этой сфере принято

В 90 раз быстрее, чем в среднем по рынку, получила разрешение на КИ вакцина от Эболы



оценивать по количеству исследований на миллион жителей. Если не учитывать исследования биоэквивалентности, в России на миллион человек сейчас приходится 3,5 КИ в год, в Польше – чуть больше 10, в Германии – 30,6, в Великобритании – 38,9, в США – 55,1, во Франции – 57. Впрочем, для рынка важно не только количество, но и вид проводимых исследований. Можно с определенной натяжкой сказать, что международные многоцентровые исследования (ММКИ) – классика жанра. Такие испытания ведутся одновременно во многих странах, по единым стандартам, по одной и той же схеме. Их выборочно проверяет FDA или, если речь идет о европейской компании, его европейский аналог – ЕМА (European Medicines Agency). Локальные КИ – это главным образом исследования дженериков. Обычно дело ограничивается проверкой их биоэквивалентности: исследователи должны

убедиться, что препарат-копия и оригинал с одинаковой скоростью всасываются в кровь, достигают одинаковой концентрации, одинаково распределяются по тканям. Проверкой локальных исследований у нас занимается Росздравнадзор. В последнее время качество этих проверок сильно выросло, констатируют участники рынка, но еще несколько лет назад ведомство в основном проверяло не соответствие исследования строгим нормам, а то, не используются ли незаконным образом для его проведения государственные средства. Среди локальных КИ есть также группа исследований, к которым большинство опрошенных ВМ участников рынка относятся скорее как к досадной формальности. Это КИ препаратов, которые в мире уже продаются, но в России еще не зарегистрированы. С 2010 года, в соответствии с нормами 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», иностранных КИ для регистрации препарата в РФ недостаточно, пусть даже они охватывали десятки стран. «Мы пытаемся бороться за отмену этого требования, – говорит исполнительный директор АОКИ Светлана Завидова, – но результатов пока нет».

Как соотносятся КИ разных типов в России? В 2011 году было выдано 370 разрешений на ММКИ, их доля в общем объеме удовлетворенных заявок достигла 63%, да и в предшествующие годы ни разу не падала ниже 50%. В 2015 году на ММКИ пришлось лишь 36% выданных разрешений. Главная причина снижения интереса международных компаний к российскому рынку, считают представители CRO, – в сложности согласовательных процедур. Сам Минздрав экспертизой заявок на проведение КИ не занимается, документы попадают в Совет по этике и ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (НЦЭСМП). Роль министерства откровенно формальная. «Не было случаев, чтобы Совет по этике и НЦЭСМП выдали положительные заключения, а Минздрав запретил проведение этого КИ. Равно как и не было случаев, чтобы СЭ и/или НЦЭСМП выдали отрицательные заключения, а Минздрав разрешил КИ», – признал ВМ НЦЭСМП.

«Когда к нам приезжают заказчики из-за рубежа, их первое желание – пойти проконсультироваться с регулирующими органами, чтобы понять, как у нас устроен процесс получения разрешений, какие правила нужно соблюдать», – рассказывает директор по клиническим операциям одной из CRO. Иностранцев приходится разочаровать: эксперты НЦЭСМП ни в какие контакты не вступают. Причем раньше консультироваться с ними было можно, но в прошлом году поправкой к 61-ФЗ эту практику, от греха подальше,

В России на миллион человек приходится 3,5 исследования в год, в Польше – чуть больше 10, в Германии – 30,6, в Великобритании – 38,9, в США – 55,1, во Франции – 57 исследований

пресекли. В США подобные консультации с регулятором – в порядке вещей. Не далее как в июне директор медицинского департамента «Р-Фарм» Михаил Самсонов на одной из отраслевых конференций сделал целую презентацию о том, как строится подобная практика с FDA. Это платная процедура, которая начинается по инициативе компаний и длится два месяца. С FDA можно обсудить предполагаемые дозы, критерии эффективности, выбор препаратов для сравнения и прочие весьма принципиальные вопросы. Эксперты агентства отвечают на вопросы – сначала письменно, а затем во время часовой очной встречи с представителями компании дают дополнительные разъяснения.

Портрет российского эксперта в сфере КИ компании могут составить только по его решениям. А решения эти, по мнению членов АОКИ, порой чрезвычайно странны. Ассоциация составила длинный список случаев, когда имели место немотивированные, по оценке компаний, отказы и придирижки. Характерно, что имена недоумевающих и обескураженных заявителей ни в одном из эпизодов все-таки не называются: компании не хотят портить отношения с таинственными экспертами. Среди требований регулятора, приводит пример несурзости АОКИ, может встретиться и такое – предоставить список всех центров во всех странах, где будет проходить ММКИ. Это невозможно, объясняет Завидова, потому что подготовка к ММКИ идет одновременно во всех странах, и до начала исследования нельзя сказать, какие центры точно примут в нем участие. Встречается в списке и еще более необычное требование – «уменьшить количество центров для проведения исследования в России». Это не входит в компетенцию экспертов, утверждают в ассоциации. НЦЭСМП сообщил VM, что не будет комментировать «вырванные из контекста» претензии. По статистике центра, доля отказов в регистрации с января 2015 года по июнь нынешнего составила 12%, а по ММКИ доля отрицательных заключений в I квартале 2016 года снизилась до 3,6%.

Но такой маленький процент отказов не означает, что все остальные исследования легко прошли экспертизу: по статистике АОКИ, примерно в трети случаев эксперты выдают замечания, требуют дополнительные документы, и процесс затягивается. «Каков же результат? – размышляет собеседник VM в одной из оперирующих в России CRO. – Заказчик исследования рассчитывал получить разрешение к определенному сроку. Раз не получилось, еще раз. А медицинские центры в других странах уже набирают пациентов. Болгария, Румыния рванули – там такие же голодные врачи и пациенты.



И в следующий раз заказчик вместо России может выбрать, вы не поверите, даже Грузию. Там население всего 4,5 млн, труднее найти пациентов с заданными параметрами, зато исследование стартует за два месяца, а не за полгода, из которых три месяца уходит на Минздрав». Вторая экспертная организация, Совет по этике, создает дополнительные трудности для исследователей в основном лишь при КИ на детях. Скажем, приводит пример собеседник VM, требует разделить детей на две группы по возрасту и сначала испытать препарат на более старших, «хотя ни в одной другой стране такое требование не выдвигалось».

О ПОЛЬЗЕ БЕДНОСТИ

По мировым меркам российский рынок клинических испытаний очень молод. Постепенное включение российских исследований в систему ММКИ началось в середине 90-х. Тогда в Россию начали приходить представители мира CRO. В первых рядах здесь появилась Quintiles – одна из крупнейших мировых исследовательских организаций. Одновременно начали рождаться местные игроки – в частности, компания PSI, созданная несколькими выпускниками петербургских медицинских вузов при участии

бельгийского инвестора, а сейчас превратившаяся в достаточно крупного международного исследователя (подробнее – в материале «Мания исследования» на стр. 17). Нынешний гендиректор PSI Станислав Никитин 15 лет назад начал работу в сфере КИ с должности монитора – сотрудника исследовательской организации, который следит затем, чтобы медицинские центры четко соблюдали все правила «клиники».

«Рынок тогда был практически пустой, – вспоминает Никитин, – проводились единичные исследования, в основном локальные. У большинства врачей не было никакого опыта в сфере КИ, приходилось буквально вести их за руку». Только в онкологии, по словам Никитина, можно было найти специалистов с хорошим опытом международных исследований. Остальные начинали практически с нуля. «Протокол исследования – жесткий документ. Но у нас и в Восточной Европе врачи в этом смысле не очень дисциплинированные, могут лечить не по стандартам. А историю болезни так пишут, что про это анекдоты рассказывают», – говорит Никитин.

ММКИ быстро завоевывали рынок, уже в 2006 году было выдано 324 разрешения на их проведение (подробнее – в таблице «Охота к перемене местных»). При этом врачи с опытом и именем, только-только превратившиеся в исследователей, вполне могли задать монитору вопрос вроде такого: «А кто нам предоставит первичную документацию?» Хотя именно они и должны эту документацию создавать. Неосвоенный и диковатый рынок оказался очень привлекательным прежде всего благодаря пациентам. Каким образом гражданин становится участником КИ? В США к этому пациентов довольно навязчиво призывает реклама. А на сайте clinicaltrials.gov, созданном американским Национальным институтом здоровья, можно найти все исследования, набирающие пациентов, посмотреть критерии включения и контакты центров, проводящих отбор. В России сложнее, но найти исследование все-таки можно, считают в АОКИ. Прежде всего надо просмотреть на минздравском сайте разрешенных КИ все испытания, получившие разрешение в последние месяцы, – возможность искать по заболеваниям не предоставляется. Узнать же о критериях

включения можно, найдя это же исследование на clinicaltrials.gov (правда, там представлены не все российские КИ). Потом надо вернуться на российский сайт, посмотреть список центров, ведущих это КИ, и связаться с одним из них. Пациент без знания английского споткнется на втором этапе. Корреспондент VM не преодолел третий: дозвониться в течение суток не удалось, а письмо на clinicaltrials.gov с просьбой предоставить другие контакты осталось без ответа.

Стандартный для России способ поиска испытуемых – через лечащих врачей. Участие в КИ, прежде всего в самом его массовом III этапе, – это способ бесплатно получить доступ к передовому и, возможно, дорогостоящему лечению. В виде бонуса участник имеет более-менее регулярный контроль за состоянием своего здоровья. При участии в плацебо-контролируемых исследованиях есть риск попасть в группу принимающих пустышку. Но поддерживающая терапия будет в любом случае, а кроме того, аргументирует представитель крупной CRO, плацебо обычно используется в коротких исследованиях, в длительных же чаще применяется препарат контроля – уже существующее лекарство от той же болезни.

Денег за участие пациенты не получают. Исключение составляет, и то не всегда, I этап КИ, когда на здоровых добровольцах проверяется прежде всего безопасность препарата. И суммы здесь отнюдь не копеечные. Сотрудница CRO, просившая себя не называть, приводит пример: ее компания заплатила студентам-добровольцам за исследование, предусматривающее четыре визита в больницу, по 36 тысяч рублей. Первый и последний визиты были совсем короткими – вначале надо было подписать информированное согласие и обсудить планы, в конце – рассказать, были ли осложнения. А два визита с приемом препаратов стоили по 17 тысяч рублей: «Дорого, потому что добровольцы должны были оставаться в больнице целый день и подвергаться ряду процедур». На плате добровольцам сказывается в первую очередь количество и продолжительность приемов. В чуть меньшей степени – изученность препарата, который будут на них испытывать. По международным меркам услуги российских добровольцев стоят недорого. В Британии, говорит сотрудница CRO, многие клиники специально ориентированы на I фазу и имеют обширные базы студентов, которым «нередко платят и 2, и 2,5 тысячи фунтов за исследование». Во Франции законодательно определен «потолок», выше которого вознаграждение за одно исследование подниматься не может. Максимальная сумма показательна – 4,5 тысячи евро.

За исследование, предусматривающее четыре визита в больницу, CRO-компания заплатила студентам-добровольцам по 36 тысяч рублей

ЛОГИСТИЧЕСКИЙ ПАРАДОКС

Вообще, привлекательность России как базы для КИ способствуют ее же, России, проблемы. В канун кризиса 2014 года себестоимость российских КИ практически сравнялась с западноевропейской. Но падение рубля помогло бизнесу CRO: в сфере ММКИ принято учитывать расходы в долларах или евро независимо от того, какая валюта в реальности использовалась. В результате выплаты врачам и расходы на логистику в долларовом эквиваленте резко упали. И все же сейчас если проведение ММКИ в России и дешевле, чем на Западе, то не очень существенно, говорит руководитель клинических операций международной CRO-организации. Плата медицинским центрам и специалистам, прикидывает он, может быть в России на 15–20% ниже, скажем, германского уровня, «но бывают КИ, когда цены у нас и в Европе одинаковые». Другое дело, что российская логистика может оказаться даже дороже западной – за счет больших расстояний и таможенных проблем. «Однодневная поездка монитора, скажем, в Хабаровск обходится нам в 700 евро без учета его зарплаты», – говорит сотрудница CRO-компании. А доставка в Челябинск одной коробки с препаратом, требующим

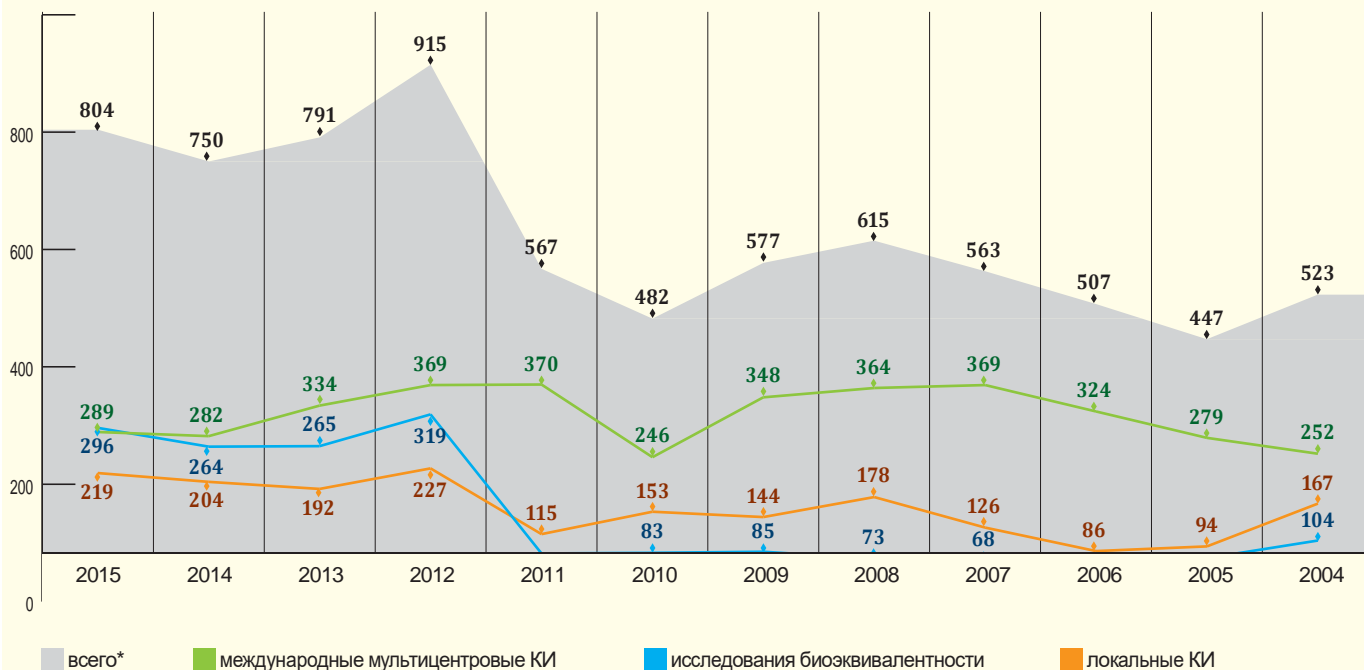
«холодовой цепочки», стоит примерно 1 тысячу евро, притом что авиадоставка «при комнатной температуре» обойдется максимум в 100 евро.

Исследуемые препараты, в отличие от Европы, у нас облагаются 10%-ной таможенной пошлиной. Во многих международных исследованиях все лабораторные анализы, ради единообразия данных, проводятся в одном месте – например, в одной из европейских стран. Вывоз биообразцов требует специальных разрешений, часть которых приходится периодически обновлять. Несколько лет назад, вспоминает Завидова, международные исследования просто встали на несколько недель. Власти, испугавшись, по рассказам осведомленных источников, «вывоза генофонда», в принципе остановили вывоз биообразцов. Бессмысленный запрет вскоре отменили, но ощущение нестабильности российского рынка, которое и так есть у операторов КИ, только усилилось.

Из чего складывается цена исследования? Бюджет КИ чаще зависит не от числа пациентов, а от количества задействованных центров. Короткое одноцентровое исследование в Москве может стоить 100 тысяч евро – это, по мнению исследователей, минимум, если говорить

ОХОТА К ПЕРЕМЕНЕ МЕСТНЫХ

Количество локальных КИ и исследований биоэквивалентности в России растет, международных КИ – падает



*количество КИ, разрешенных в течение года

Источник: Ассоциация организаций по клиническим исследованиям

о ММКИ, проводимых подрядчиком, а не самим производителем. Верхнюю границу назвать невозможно. Распространено мнение, что цена КИ в значительной степени определяется расходами на ведущих исследователей специалистов. И хотя для врачей это действительно неплохой приработок, в процентном отношении им обычно достается немного. Сотрудница CRO на условиях анонимности раскрыла для VM структуру затрат заказчика на одно сравнительно небольшое исследование.

Многоцентровой проект шел два года – шесть месяцев на получение разрешений, год на набор пациентов и собственно исследование, остальное время – на обработку данных. Заказчик заплатил подрядчику в общей сложности \$500 тысяч. В \$97 тысяч обошлись доставка и хранение препарата на складах – высокая цена объясняется необходимостью «холодовой цепочки». Дорого, \$100 тысяч, стоили расходные материалы: когда анализы делает иностранная лаборатория, все необходимое для взятия и доставки образцов обычно тоже привозится из-за границы. Последняя из крупных трат заказчика – \$170 тысяч, полученных контрактной организацией за проведение исследования. \$32 тысячи стоил мониторинг, и всего \$17 тысяч, поскольку пациентов было немного, досталось медицинским центрам и врачам. Компании, проводящие исследование, обычно все-таки находят возможность часть денег (как правило, не больше половины) выплатить непосредственно врачам. Ведь из денег, перечисленных медучреждению, аргументируют CRO, самим исследователям может достаться слишком мало. Впрочем, некоторые медорганизации ставят жесткое условие: «Все деньги только через нас». Такой политики придерживается, например, по отзывам CRO, Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова.

Врачам, как правило, отдельно за «привод» пациента не платят: их гонорар определяется количеством приемов и списком процедур. Гонорар за одного пациента при длительном исследовании онкологического препарата, предполагающем много разнообразных анализов, может составить несколько тысяч евро.

Сроки выдачи разрешений на КИ не сокращаются. Только на то, чтобы забрать из Минздрава разрешение (уже после того, как становится известно о его готовности), у заявителя уходит примерно три недели

Обычно речь идет о нескольких больных и целой группе врачей, деньги между которыми распределяются в зависимости от коэффициента трудового участия.

ДОКТОР ЭБОЛИТ

Операторы КИ отмечают, что в регулировании этой сферы в России в последнее время происходят положительные изменения. Надзорные органы начинают действовать более профессионально, набираются опыта эксперты. Правда, сроки выдачи разрешений не сокращаются. Только на то, чтобы забрать из Минздрава разрешение (уже после того, как становится известно о его готовности), у заявителя уходит примерно три недели. А ведь отдельные разрешения нужно получать еще и на ввоз экспериментальных препаратов. Не воспользоваться ли Минздраву собственным опытом экспресс-регистрации КИ для вакцины от Эболы?

Рассмотрим эту историю исключительно с точки зрения «клиники» и оборота соответствующей документации. Конкурс на проведение КИ был объявлен 17 августа 2015 года с начальной суммой контракта 19,55 млн рублей. Конверты с предложениями участников были вскрыты 31 августа: заявки подали ООО «Био-Эк», Гематологический научный центр Минздрава и Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. Последняя и была признана победителем, соответствующий договор с ВМА датирован 10 сентября 2015 года. В тот же день, судя по документам о приемке работ, начался I этап исследования, 6 октября без перерыва сменившийся II этапом. Заказчик «клиники», НИИ им. Н.Ф. Гамалеи, отказался обсуждать с VM тему Эболы, запросы в ВМА и Минобороны РФ (академия подчиняется военному ведомству) остались без ответа. Если действовать по правилам, такая ситуация невозможна в принципе, оценивают экспресс-испытание вакцины от Эболы участники рынка: НИИ им. Гамалеи, как заказчик, не мог получить разрешение на проведение КИ заранее, потому что заявку на КИ подают обязательно с указанием конкретного исполнителя. Поменять испытателя по времени почти то же самое, что пройти все этапы заново.

Акт о приемке выполненных работ по КИ стороны подписали 31 декабря 2015 года. А Минздрав сыграл на опережение – 28 декабря обе вакцины зарегистрировали, не дождавшись ни II-III фаз, ни даже полного подведения итогов I фазы. Как же удалось ВМА в течение одного трудного дня, 10 сентября 2015 года, не только получить разрешение, но и найти 92 здоровых добровольца? А вот в этом, считают на рынке, как раз ничего невозможного не было. С учетом гонорара в 110 тысяч рублей на каждого. n

Мания исследования

Как локальные игроки перекраивают российский рынок КИ

ТЕКСТ: АЛЕКСЕЙ КАМЕНСКИЙ

Российские CRO редко пытаются конкурировать с иностранцами – у каждой из групп своя аудитория. Но изредка кое-кому из местных компаний это все же удается. Обязательное условие успеха – ранний выход на рынок. Тем же, кто занялся КИ недавно, остается ставить эксперименты и пытаться открыть новые ниши.

Внешне рынок клинических исследований, выполняемых контрактными организациями, устроен просто. Международными многоцентровыми исследованиями (ММКИ) занимаются по большей части международные же CRO, а местные игроки больше преуспевают в области локальных исследований. 10 CRO – лидеров по количеству полученных в Минздраве разрешений на ММКИ – компании со штаб-квартирами за пределами России. Среди фармкомпаний, производящих российскую часть ММКИ самостоятельно, та же история: даже в ТОП15 по количеству полученных разрешений нет ни одного местного игрока. Зато чемпионы по локальным исследованиям – сплошь ООО, с легкими вкраплениями ЗАО и ГК. Однако из общего правила бывают любопытные исключения.

Одно из них – история прихода в Россию американской PPD, крупной международной CRO со штатом в 16 тысяч человек, работающей в 46 странах. В России головной офис компании находится в Смоленске: дело в том, что с 2004 года PPD работала здесь по субконтракту со смоленской исследовательской организацией «Иннофарм», которая первой среди соотечественников научилась соответствовать нормам GCP, имела к моменту покупки штат в 300 человек и даже осуществила небольшую локальную экспансию, открыв офис в Киеве. Последний фактор во многом решил дело: PPD привлекла возможность одним ударом убить двух зайцев, утвердившись сразу в России и на Украине. Повторить успех «Иннофарма» с тех пор так никому и не удалось. Ее создатель, известный специалист по антибиотикам Леонид Страчунский, не дожидаясь сделки: в 2005 году, во время конференции, он был ограблен и убит в московской гостинице «Славянка».

«Иннофарм» первым заявил о себе на мировом рынке, сумев сделаться привлекательным объектом для поглощения крупным международным игроком. История созданной в Петербурге

компании PSI еще интереснее: международной она стала самостоятельно, за счет органического роста. Сейчас PSI базируется в Швейцарии и работает в полусотне стран, а создала ее в середине 90-х несколько выпускников питерских медвузов, рассказал VM нынешний директор российского и украинского отделения PSI Станислав Никитин. Сам он сделал в компании неплохую карьеру, пройдя путь от монитора (сотрудник, надзирающий за соблюдением правил исследования в медицинских учреждениях, привлеченных к КИ) до директора. Никитин – наемный менеджер, совладельцами же компании по-прежнему являются ее основатели – Сергей Серый, Сергей Масленников, Рустем Валеев, Николай Синакевич и Андрей Кожемякин. Синакевич – фармаколог по образованию, остальные совладельцы – в основном врачи. Общаться с прессой никто из основателей не захотел, сообщил VM Никитин.

В середине 90-х рынок КИ только зарождался, и заказчиков и исполнителей были единицы. Никитин рассказывает, что первых клиентов предоставлял компании еще один ее основатель – бельгиец, впоследствии вышедший из состава акционеров. PSI нередко выступала субподрядчиком, беря на себя российскую часть больших ММКИ, проводимых глобальными компаниями. Работала она среди прочих и с PPD. Бизнес CRO может развиваться без больших инвестиций, за счет постепенного укрепления репутации и роста узнаваемости, объясняет Никитин. Вслед за Петербургом были открыты офисы в Москве, Киеве. Затем PSI расширилась в Восточную Европу – начались

В первой половине 2015 года дела компании стали совсем плохи. Но коллапса не случилось

ИНОСТРАННОСТИ РЫНКА

ТОП10 контрактных организаций по полученным разрешениям на ММКИ

	КОЛИЧЕСТВО РАЗРЕШЕНИЙ	КОЛИЧЕСТВО ЗАКАЗЧИКОВ
Quintiles	29	20
PPD	16	13
PRA Health Sciences	15	6
Parexel	11	6
PSI	7	7
ICON	6	6
MB Quest	6	6
INC Research	5	3
inVentiv Health Clinical	5	4
WCT	5	5

Источник: АОКИ (данные за 2015 год)

операции в Румынии, Болгарии, Польше, Чехии, Венгрии. Потом пришла очередь Западной Европы и, наконец, США (впрочем, по мнению некоторых конкурентов, основной сферой активности PSI все же остаются страны бывшего СССР). Одну из предпосылок успешного роста Никитин видит в том, что PSI, как правило, не нанимала менеджеров со стороны: «Наши директора, работающие сейчас по всему миру, выросли из наших же сотрудников». В России, по мнению Никитина, исследования во многом облегчаются малой доступностью лекарств: «По многим показаниям у пациентов вариантов, кроме участия в КИ, просто нет».

ЛЮДИ И МЫШИ

На российском рынке КИ сейчас взаимодействуют три группы игроков: заказчики, которых в сфере КИ почему-то принято называть «спонсорами», CRO – подрядчики, берущие на себя организацию исследований, и, наконец, площадки, на которых проходят исследования, – разнообразные медучреждения. Идея основателей питерской компании «БиоЭк» состояла в том, чтобы встроиться в эту схему, одновременно создав новую рыночную нишу.

«Мы ни в коей мере не CRO, – говорит гендиректор и соучредитель «БиоЭк» Екатерина Мнацаканян. – Мы реализуем другую модель, которая показала свою успешность в мире,

но в России до сих пор не использовалась». Больницей или клиникой «БиоЭк» тоже не назовешь. В основном здесь не лечат «просто так», а занимаются клиническими исследованиями. Образец для подражания – британская Synexus. У этой компании около трех десятков центров в Европе, США и Африке, которые занимаются набором пациентов и проведением КИ.

Зачем медицинской организации концентрироваться именно на КИ? Так можно делать исследования более качественно, считает Мнацаканян: врачи занимаются КИ не в свободное от основной работы время, как в обычных больницах, а посвящают себя этому занятию целиком. Надо, впрочем, сказать, что поначалу идея бизнеса у основателей компании была другая.

Екатерина Мнацаканян, экономист по профессии, занималась среди прочего помощью стартапам в привлечении инвестиций. На этой почве она и познакомилась с «медицинским» основателем проекта, врачом и исследователем Иваном Сардаряном. Будущие стартаперы обсуждали с РВК идею создания крупного современного центра «доклиники» – площадки для исследований на животных. Потребность в таком центре, соответствующем нормам GLP, безусловно, существует (пример – в материале «Питомный взгляд», VM #7 (32) от 3 марта 2014 года. Однако проект, позрелому размышлению, оказался слишком дорогим и сложным, говорит Мнацаканян. Тут-то и возникла идея «специализированного» для клинических исследований. Екатерина Мнацаканян со своей ролью ищетеле денег явно справилась: совладельцем почти 50%-ного пакета стал «Биофонд» РВК. Помимо самой Мнацаканян и Сардаряна инвесторами стали еще два частных лица. Частники владеют «БиоЭком» опосредованно – через два юрлица. Такая структура создана потому, что в одной из этих компаний собраны «просто инвесторы», а в другой – инвесторы, которые активно работают с «БиоЭком», объясняет Мнацаканян. Если посчитать распределение долей по данным СПАРК-Интерфакс, Мнацаканян оказывается самым крупным из частных совладельцев – у нее чуть больше 20%. Около 6% – у Юлии Сардарян (Иван Сардарян с 2014 года совладельцем не является). В общей сложности в проект было вложено 100 млн рублей. Этих денег хватило «БиоЭку» на ремонт и оборудование арендованного здания неподалеку от Черной речки и старт проекта – арендные платежи, зарплату персонала и так далее. Сейчас в штате компании чуть больше полусотни человек – врачи, медсестры, лаборанты, реаниматологи. Начинать пришлось с небольших и недорогих исследований биоэквивалентности – собственно, из этого слова и родилось название компании. За первые полгода работы, с июня по декабрь 2014 года, «БиоЭку» удалось провести всего полтора десятка исследований. А в первой половине 2015-го,

Чемпионы по локальным исследованиям – сплошь ООО, с легкими вкраплениями ЗАО и ГК



в разгар кризиса, «дела стали совсем плохи», – рассказывает Мнацаканян. Но коллапса не случилось, и постепенно ситуация стала выправляться. За весь 2015 год компания провела или запустила 30 исследований биоэквивалентности и 20 КИ I–III фазы. А за первое полугодие 2016 года было запущено уже 37 КИ. Выручка за 2014 год, по данным СПАРК-Интерфакс, составила 13,85 млн рублей. В 2015 году, сообщила компания, выручка была «в 3,5 раза больше, чем за 2014 год», то есть примерно 48,5 млн рублей. А за шесть месяцев 2016 года – «на 29% больше, чем за весь 2015-й», то есть около 63 млн рублей. Такие доходы позволили, наконец, «БиоЭку» выйти на безубыточность, говорит Мнацаканян. Но ее коллега Сардарян этого момента не дождался: в какой-то момент он отошел от активной работы в «БиоЭке», объясняет гендиректор, не углубляясь в подробности.

«Схема работы «БиоЭка» в мире не редкость, – считает руководитель клинических операций международной CRO-организации. – Обычно берется больница или частная клиника и на их базе организуется специальное отделение для КИ. Схема может быть очень интересной и обеспечивать неплохое качество. Началось все это с создания структур для проведения I фазы клинических исследований, где требуются здоровые добровольцы». Вопрос: где найти пациентов для КИ, если речь идет не о первой фазе? «Врачи «БиоЭка» включены в профессиональное сообщество, объясняет Мнацаканян, и, если намечается

КИ препаратов, которые во врачебном мире считаются многообещающими, коллеги рекомендуют своим пациентам обратиться в «БиоЭк». Беда в том, что цены на исследования в медцентре, который занимается именно и исключительно КИ, оказываются выше, чем в обычных больницах. А кроме того, из-за отсутствия пациентов у «БиоЭка» нет источников постоянного, регулярного поступления денег. Международные компании, проводя КИ, обычно рассчитываются с подрядчиками раз в полгода. В таком режиме «БиоЭку» работать тяжело, говорит Мнацаканян, потому исполнители пытаются договориться с заказчиком об оплате раз в квартал. Получается не всегда. В прошлом году выросший и окрепший «БиоЭк» попытался даже принять участие в конкурсе на КИ вакцины против Эболы, изобретение которой декларирует НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (подробнее об истории этой вакцины читайте в материале «Пробный шарм»). Но поучаствовать в заманчивом и довольно капиталоемком мероприятии начинающему игроку не удалось.

Полностью рассчитаться с инвесторами Мнацаканян при благоприятном развитии событий надеется к 2020 году. Впрочем, класть все яйца в одну корзину экономист не стала. Помимо «БиоЭка» ей принадлежит около 10% «Смуз клиникал трайлз» – более традиционной CRO-компании, созданной чуть позже экспериментального «БиоЭка». Все акционеры этой компании являются одновременно и совладельцами «БиоЭка». n

Пустьшкин труд

Как препараты, которые почти не лечат, успешно проходят КИ

ТЕКСТ: АЛЕКСЕЙ КАМЕНСКИЙ

«Поздравляем, вы создали новое лекарство! – приветствует вас заглавная страница игры, созданной журналом The Economist. – Пора проверить, как оно работает». Вы жмете на кнопку «Запустить клинические исследования» – и вскоре сталкиваетесь с довольно привычной для фармацевтической отрасли этической проблемой.

Перед вами около десятка исследований вашего препарата, результаты у всех разные. Надо выбрать, что из всего этого стоит предать гласности. Поступив честно и опубликовав все подряд, вы сделаете общедоступной информацию, что ваш препарат помогает, скажем, в 5% случаев. А если выбрать для публикации только часть КИ, можно продемонстрировать 30%, а то и 40% удач. Впрочем, честным тут быть довольно легко: потенциальные миллиардные продажи на кону не стоят. Смысл интерактивной странички, проверяющей сознательность, в том, чтобы подготовить читателя к восприятию уже вполне реальной статистики – исследований антидепрессанта Ребоксетина от Pfizer.

У этого препарата несколько запутанная история. Его создала ныне не существующая итальянская компания Farmitalia – Carlo Erba, позже поглощенная шведской Pharmacia. А эту последнюю купил в 2003-м Pfizer, продающий теперь Ребоксетин в том числе под брендом «Эдронакс». В последние годы было проведено несколько метаанализов Ребоксетина – исследователи собирали и анализировали уже опубликованные исследования. На одном из таких метаанализов и основывается The Economist. Созданная им слегка упрощенная картина впечатляет: если верить опубликованным исследованиям, препарат помогает в среднем 65,4% пациентов, а если учесть все без исключения исследования – 11,2%. Подробнее про проблемы «нераскрытия» информации – в интервью основателя международной организации «Кокрейновское сотрудничество» Иэна Чалмерса на стр. 20. Созданная им структура – один из самых активных борцов за прозрачность всего, что касается результатов КИ. Но дело не только в публикациях или их отсутствии. Главное дело «Кокрейна» – так называемые систематические обзоры, авторы которых собирают все существующие исследования какого-либо препарата, а затем по особой методике оценивают их надежность, сравнивают между собой и делают выводы. Первое время обзоры публиковались раз в квартал, рассказывает директор «Кокрейн Россия» Диния Зиганшина, потом раз в два месяца, потом раз в месяц. Теперь обзоры выходят онлайн практически беспрерывно: например, за рабочую неделю

11–15 июля их было опубликовано 16. Темы, которые хорошо бы исследовать, выбирает экспертный совет организации, а специальные руководители направлений проверяют результаты метаанализа. Среди самых важных свежих публикаций, говорит Зиганшина, – «Помогает ли парацетамол при головной боли напряжения?». Важность темы очевидна: головная боль напряжения (ГБН) – самый распространенный вид головной боли, парацетамол – безрецептурное дешевое очень распространенное лекарство. И это единственное или одно из основных действующих веществ Эффералгана, Панадола, Терафлю и других препаратов.

Выводы экспертов относительно парацетамола выглядят так: «Существуют доказательства высокого качества, что парацетамол не лучше, чем плацебо, справляется с ГБН в краткосрочной и долгосрочной перспективе <...> Судя по всему, отсутствует разница между парацетамолом и плацебо для немедленного уменьшения хронической ГБН, однако доказательства этого факта имеют очень низкое качество». Эксперты «Кокрейновского сотрудничества» всегда очень аккуратно и корректно подбирают выражения, объясняет тяжеловесность формулировок Зиганшина. Обычно публикуются два варианта выводов – полный и упрощенный. Кстати, выше приведен как раз упрощенный. Как сосуществуют два параллельных мира – результаты КИ и «метарезультаты» независимых исследователей? Выводы кокрейновцев имеют не только умозрительную ценность: с 2008 по 2015 год ВОЗ использовала 450 обзоров «Кокрейна» в 130 из своих руководств, говорит Зиганшина. Взаимодействует ее структура и с другими органами здравоохранения, особенно внимателен к «Кокреину» финский Минздрав, организация даже базируется на его территории. «Россия в этом смысле только в начале пути», – вздыхает Зиганшина. Но успехи есть: в этом месяце вышел приказ по Казанскому федеральному университету, где Зиганшина работает, о создании научно-образовательного центра доказательной медицины «Кокрейн Россия» на базе университета с выделенным финансированием. «Это небольшие деньги, но очень важная поддержка, мы ходим буквально открытые», – говорит Зиганшина.

Применимость «бумажного» анализа исследований ограничена. Если истории болезни, которые ведут врачи, изначально не соответствуют реальным событиям, часто ни «Кокрейн», ни одно из многочисленных обществ доказательной медицины ничего выявить уже не смогут. Независимо от того, умышленно или случайно допускались нарушения. Медицинский монитор (специалист, проверяющий соответствие КИ всем правилам и одновременно контролирующей безопасность процедур) одной из крупных фармкомпаний рассказал **VM** такой случай. При проверке исследования препарата против ВИЧ была обнаружена некоторая странность в анализах: вирусная нагрузка испытуемых периодически менялась, то падая до нуля, то опять поднимаясь. А выяснилось, что вместо больных кровь сдавали ведущий исследователь и медсестра. То есть бывало, что пациенты сдавали и сами, но когда они по каким-то причинам не приходили на прием, их «страховали» медработники. Чужие анализы – вещь нередкая: корреспонденту **VM**, имевшему отношение к КИ, довелось и самому такое наблюдать.

Отчасти о наличии подтасовок в ходе КИ можно судить и по результатам проверок Росздравнадзора. Проверки эти проходят регулярно, но нечасто. В России больше тысячи баз для проведения КИ, из них заняты исследованиями около 900. Росздравнадзор в среднем проверяет 30% организаций за пять лет, иными словами, если говорить о плановом контроле, в уже проверенную организацию он должен вернуться примерно через 15 лет. В I квартале 2016 года Росздравнадзор провел 19 проверок в сфере КИ и выявил 10 нарушений. Самое распространенное, судя по отчету ведомства, – первичная документация не отражает производимые процедуры. А самое яркое – «отчет о результатах исследования составлен и передан организации-разработчику до завершения плана клинического исследования». Грубо говоря, исследователи сначала отчитались о проделанной работе, а уже потом за нее принялись.

Следующее белое пятно: не всегда возможно проследить, почему и на основании каких КИ был зарегистрирован тот или иной препарат. Взять Оциллококцинум. Во Франции он считается лекарством и внесен в соответствующий перечень Национального медицинского агентства. Но для многих жителей Европы Оциллококцинум лекарством не является. Его нет ни в «панъевропейском» перечне, ни, например, в Электронном медицинском компендиуме, где представлены все препараты, разрешенные к использованию в Великобритании. В России препарат был зарегистрирован еще в 2008-м, тогда клинические исследования для иностранных препаратов обязательными еще не были.

Французские исследования Оциллококцинума, которые удалось обнаружить **VM**, вызывают очень много вопросов (подробнее – в материале «Ваше подобие», **VM** #15 (40) от 19 мая 2014 года). Сейчас, правда, в России исследование проводится тоже.

Дело еще в том, что доказать отсутствие эффективности ничуть не проще, чем наличие. ВОЗ, исследовавшая доказательную базу по Арбидолу, который считается лекарством в России и Китае, опубликовала в прошлом году такой вывод: «Хотя результаты, описанные в исследовании 2008 года <...>, говорят об определенной эффективности и безопасности Арбидола, отсутствие информации о дизайне исследования, статистике исследования и сравнительном анализе говорит о том, что эти результаты нужно интерпретировать с осторожностью».

Надежность исследований может различаться в зависимости от того, к какой группе относится препарат, считает директор компании PSI по России и Украине Станислав Никитин. Есть сферы, в которых невозможен плацебо-контроль – например, когда речь идет о кровоостанавливающих препаратах. Часто невозможно «ослепление»: исследуемый препарат может, например, вводиться в организм иным способом, нежели контрольный. В целом ряде секторов затруднена четкая оценка результата. Это болеутоляющие средства, препараты, воздействующие на психику, и прочие. «В сфере антидепрессантов парадоксальная ситуация, – говорит Зиганшина. – На рынке очень тесно, препаратов множество, но нет исследований, позволяющих выяснить, какой из них эффективнее. Регистрация происходит на основании того, что препарат оказывается чуть-чуть лучше, чем плацебо. КИ показывают, что препарат можно принимать. Но нужно ли?»

Нельзя, впрочем, сказать, что производители и исследователи так уж впечатлены успехами альтернативных исследователей. Глава CRO-компании «ОСТ» Дмитрий Шаров заявил **VM**, что об организации «Кокрейн» вообще не слышал. «В КИ в целом очень строгий контроль, процент жульничества сведен к минимуму. Там даже излишняя бюрократия, – считает глава клинических операций международной CRO-компании. – Влияние «Кокрейнского сотрудничества» тут невелико. Другое дело четвертая фаза, где режим проверок гораздо более щадящий». IV фаза – постмаркетинговая, это исследования препарата, который уже продается. Проблема в том, что нередко приставка «пост...» теряется: компании не столько исследуют, как показывает себя препарат, сколько стремятся констатировать, как хорошо он себя показывает. Грань довольно тонкая. ▢

«Любой результат хорошо продуманного исследования – положительный»

Главный критик КИ – о том, как заставить компании признаваться в своих неудачах

ТЕКСТ: СОФЬЯ ЛОПАЕВА

Британский исследователь Иэн Чалмерс – один из самых известных сторонников доказательной медицины. В 90-х он стал основателем некоммерческой организации «Кокрейновское сотрудничество», которая объединяет почти 40 тысяч ученых по всему миру и занимается независимой оценкой клинических исследований. Бич этой сферы – непрозрачность, считает Чалмерс. Часто бывает, что исследования, показавшие неэффективность или опасность препаратов, просто не публикуются. В результате разработчики не учатся на ошибках коллег, а пациенты порой получают лекарства, целебная сила которых, мягко говоря, преувеличена. Чалмерс рассказал *Vademecum*, в чем истоки проблемы и как ее решить.

– Клинические исследования часто заканчиваются неудачей. Препарат не оправдал надежд компании-разработчика, но в определенном смысле это ее внутренняя проблема. Зачем рассказывать о ней всему свету?

– Есть печально известный пример, касающийся ранних клинических исследований в Великобритании. 10 лет назад шестерым молодым добровольцам одновременно ввели новую молекулу – иммуномодулирующий препарат TGN1412. Их состояние резко ухудшилось, у них начали отказывать внутренние органы. Всех шестерых спасли, но у некоторых из них отмерли кончики пальцев на ногах и руках. Какие уроки можно извлечь из этого? Нельзя давать новое соединение сразу шестерым, это очевидно. Но также важно, начиная новое испытание, знать, что и как было сделано раньше. Уже после скандала выяснилось, что ранее с одним из добровольцев при испытании на нем аналогичного препарата случилось то же самое, но отчет об этом случае не был опубликован. Необходимо обнародовать информацию обо всех клинических исследованиях без исключения! Кроме того, публикация результатов – долг перед участниками КИ. Пациенты вносят свой вклад в исследование, и они это делают в надежде, что их вклад будет



За создание «Кокрейновского сотрудничества» британскому исследователю Иэну Чалмерсу был пожалован рыцарский титул

полезным. Если никто не отчитывается о результатах, то это предательство со стороны научного сообщества. Есть важный моральный принцип: если людей зовут поучаствовать в клинических исследованиях, у исследователей возникает ряд обязательств перед ними. И вот пока они не выполняют свои обязательства как должно.

– А лично вас что натолкнуло на эту тему?

– Я специалист в области акушерства и перинатологии. Примерно в 80-х мне и другим специалистам стало ясно, что для понимания того, какое воздействие оказывают вмешательства, которые производили врачи и акушерки во время беременности и родов, нам не хватает некоторого объема исследований. И мы сделали то, что потом оказалось пилотным проектом для запуска «Кокрейновского сотрудничества». На самом деле я начал собирать записи о рандомизированных контролируемых исследованиях в области перинатальной медицины в 1974-м. Я уже тогда думал, что, как только мы сделаем приличную базу данных, у нас появится возможность писать систематические обзоры исследований, изучавших один и тот же вопрос. Это, считали мы, позволит нам получить надежную оценку действия терапевтических средств – их положительных и отрицательных эффектов.

И вот мы начали искать исследования. С середины 70-х до середины 80-х мы собрали около 3 500 отчетов о контролируемых КИ. Еще мы решили написать 40 тысячам клиницистов по всему миру, чтобы они навели нас на неопубликованные исследования, о которых они могли знать.

Мы составили реестр и стали делать систематические обзоры, которые затем были опубликованы в трех вариантах – в виде большого многотомника, в виде книжки с мягкой обложкой для беременных, а затем и в электронном виде. В начале

«Если людей зовут поучаствовать в клинических исследованиях, у исследователей возникает ряд обязательств перед ними. И пока они не выполняют свои обязательства как должно»

90-х мы задались вопросом: если можно успешно делать систематические обзоры рандомизированных клинических испытаний, то почему мы занимаемся только одной сферой? Причем сферой, о которой Арчи Кокрейн [шотландский врач, один из основателей доказательной медицины и идеолог создания «Кокрейнского сотрудничества». – VM] сначала был невысокого мнения, считая самой ненаучной. Однако после того, как мы сделали свою работу, он изменил свое мнение о перинатальной медицине.

В итоге методы анализа КИ, опробованные нами в одной области, начали применяться для всех исследований, и в начале 90-х начало работу «Кокрейнское сотрудничество». Организацию поддержало Министерство здравоохранения Великобритании. Во всех странах ее поддерживает государство – фонды медико-биологических исследований, как в Австралии и Южной Африке, министерства и региональные организации здравоохранения.

«ПОЛУЧАЕМ ГОРЫ МУСОРА»

– Все это как-то повлияло на практику клинических исследований?

– Иногда после ознакомления с нашими систематическими обзорами ВОЗ приходится менять свою политику. Если брать шире, мы просто повлияли на научное мышление, обратили внимание на то, что это глупо, ненаучно, аморально, нерационально – запускать новые исследования, системно не изучив предыдущий опыт. «Кокрейн» сильно повлиял на практику перинатологии. Наши систематические обзоры в результате помогли снизить смертность среди недоношенных младенцев. Но писать 40 тысячам специалистов, скажу я вам, было пустой тратой времени. Мы получили отзыв примерно от сотни из них. Я думаю, людям просто стыдно признаться, что они незадокументировали что-то, заслуживавшее документации. В итоге нашей публикацией мы предостерегли людей от использования такого подхода, а сами решили сконцентрировать усилия на лоббировании идеи о регистрации всех предстоящих клинических исследований. Ведь регистрация – это запись о начале клинического исследования, по ней можно отследить, о скольких исследованиях были написаны отчеты, а о скольких – нет. Мы поняли, что очень много, примерно 50% отчетов о КИ, не публикуется. А 15 лет назад несколько крупных журналов объявили, что не будут принимать отчеты об исследованиях, которые не были заранее зарегистрированы.

– По каким исследованиям самые низкие «показатели прозрачности»?

– Сейчас правила таковы, что обязательно должны быть опубликованы исследования препаратов, претендующих на то, чтобы получить разрешение на продажу. Исследования,

«Примерно 50% отчетов о клинических исследованиях не публикуются»

о которых мы не знаем, – те, при которых компании не подавали заявки на регистрацию препарата. То есть они проводили испытания, а потом бросили их. В итоге мы получаем горы мусора, множество путей изысканий, которые ни к чему не привели. А потом другие люди следуют той же дорогой и теряют время и деньги. Одна из моих работ – сайт Rewardalliance.net, где мы как раз рассказываем о том, как напрасно тратятся деньги на научную работу. Мы подсчитали, что больше 85% инвестиций в медико-биологические исследования пропадает даром, причем этого можно избежать. Важно публиковать и доклинические исследования. Индустрия уже поняла, чего стоят неправильные действия при испытаниях на животных – будут пустую потрачены деньги на какие-то идеи, потому что важные исследования не были опубликованы или об опасности каких-то препаратов кто-то не отчитался.

– Вы оценивали, насколько часто отрицательные результаты не публикуются?

– Исследования с положительным результатом публикуют вдвое чаще, чем с отрицательным. Но вообще сам термин «отрицательный» неправильный: любой результат хорошо продуманного исследования, решающего важную задачу, является положительным, потому что способствует получению знаний.

– Кто еще, помимо «Кокрейнского сотрудничества», способствовал расширению доступа к информации о клинических исследованиях?

– Прорывом стала книга Бена Голдакра «Ужасная фарма» [«Вся правда о лекарствах. Мировой заговор фармкомпаний» в переводе изд-ва «РИПОЛ классик». – VM]. Она привлекла внимание всего мира и продемонстрировала, какое творится безобразие. Для людей было шоком узнать, что такое возможно. Речь идет не только о фармотрасли. Научное сообщество было не менее «ужасным», чем фарма, и не публиковало то, что следовало публиковать. Книга сыграла значительную роль, сделав публику более осведомленной в сфере клинических исследований. Очень важной стала кампания AllTrials, одним из основателей которой является Бен. Она нацелена на то, чтобы все прошлые и текущие КИ были зарегистрированы и все их полные результаты были опубликованы. Сейчас инициативу поддерживают многие институты из разных стран, в том числе и России.

«ВСЕ, ЧЕГО МЫ ХОТИМ, – ЭТО ЧЕСТНОСТЬ»

– Как к вашей деятельности относится фармотрасль?

– Я могу говорить лишь о британской фарминдустрии. Очень скоро после запуска «Кокрейновского сотрудничества» Ассоциация британских фармацевтических производителей [Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). – VM] встретила со мной, потому что я работал в первом центре нашей организации в Оксфорде. Они пришли, чтобы выразить свое недоверие. Тогда я сказал: «Слушайте, все, чего мы хотим, – это честность, потому что на ней основана наука». Они, в принципе, поняли, что с точки зрения морали ничего не могут противопоставить честности, и отступили. Один человек, который тоже участвовал в той встрече, он был из компании Schering Healthcare – британского подразделения немецкой Schering, позже сказал мне: «Я решил, что наша компания опубликует информацию обо всех своих клинических исследованиях через библиотеку «Кокрейновского сотрудничества». То есть у него было все в порядке с нравственными ориентирами. Он и правда предоставил всю информацию, мы ее опубликовали, и таким образом они завоевали право называться ответственной компанией. А кампанию AllTrials первой из фармгигантов поддержала GSK. Но был и другой случай. Представители одной компании как-то пришли ко мне и сказали: их очень беспокоит, что некий препарат был представлен в систематическом обзоре, где были сделаны выводы, которые им не очень понравились. Они хотели, чтобы я вмешался, но я сказал: «Почему вы молчали, когда был опубликован протокол исследования? У вас было два года, чтобы прокомментировать его. А теперь, когда вы видите результаты нашего анализа, вы критикуете их. Вы критикуете не с позиции ученых, а с позиции вовлеченности науки в формирование ваших доходов. Я считаю, это неприемлемо». Сейчас все больше людей с недоверием относятся к мотивам, которыми руководствуются фармпроизводители. Основная цель фармпроизводителей – заработать. Иногда эта цель совпадает с желанием принести пользу пациентам, однако получение прибыли всегда остается первостепенной задачей, и даже очень высоконравственные люди в отрасли не отрицают этого. Иметь хорошую репутацию важно. А иметь хорошую репутацию честного игрока – очень важно. Если бы я был пациентом

и мне пришлось выбирать из целого ряда препаратов, предназначенных для лечения моего заболевания, я бы выбрал продукцию компании, которую считал бы самой порядочной.

– Кто-то открыто выступил против кампаний, посвященных открытости данных об исследованиях?

– Первая компания, которая приходит в голову, – AbbVie. Они пытались отстаивать в суде право не публиковать отчеты о лекарствах и частично проиграли.

– Известны ли компании, которые не отчитываются о проведении КИ?

– Сейчас как раз разрабатываются методы выявления компаний, исследователей, организаций, которые не публикуют исследования и не предоставляют к ним открытого доступа. Полного списка пока нет, но его активно готовит Бен Голдакр. Информацию можно собрать благодаря регистрации клинических исследований. А интернет дает все новые возможности вывести на чистую воду и пристыдить тех людей, которые нарушили нормы научной работы и этики.

– Можно раз и навсегда решить проблему прозрачности?

– Одного решения нет. Это должна быть комбинация законов, поддержки в отрасли, усилий врачей, пациентов и так далее. Моя основная задача – заставить общество сознавать эти проблемы. Я являюсь одним из авторов книги «Испытание средств лечения» [Testing Treatments. – VM], написанной как раз для обычного читателя. Там есть алгоритм действий для пациента, где прописано, что мы можем соглашаться на участие в клиническом исследовании только при соблюдении компанией трех условий: если протокол испытания был зарегистрирован и находится в открытом доступе, если в этом протоколе есть ссылка на систематические обзоры уже полученных данных, обосновывающих проведение этого исследования, и, наконец, если вы получили письменную гарантию, что полные результаты исследования будут опубликованы.

– Какова сейчас, на ваш взгляд, ситуация с клиническими исследованиями?

– Лучшим периодом в истории клинических исследований в моей стране были 50–60-е годы. Тогда были проведены невероятно важные исследования, причем при поддержке государства. Однако в 60–70-х общепринятой практикой стало проведение пустыковых исследований. Посмотрите, сколько у нас теперь нестероидных противовоспалительных средств. Сотни, наверное, а такой широкий выбор не нужен пациентам. Я считаю, чем меньше исследований, тем лучше. Нужны исследования, которые бы решали действительно важные задачи. □

«Интернет дает все новые возможности вывести на чистую воду и пристыдить тех людей, которые нарушили нормы научной работы и этики»

Причинение следа здоровью

Страховые компании не знают, как часто и от чего именно умирают застрахованные ими участники КИ

ТЕКСТ: КСЕНИЯ ШАМАКИНА, ТИМОФЕЙ ДОБРОВОЛЬСКИЙ, АЛЕКСЕЙ КАМЕНСКИЙ

Страхование участников клинических исследований в России совокупно приносит немногочисленным операторам сегмента примерно 150 млн рублей премий в год. На выплаты пострадавшим уходит менее 15% этой суммы: доказать, что пациент заболел или умер именно из-за приема нового препарата, а не из-за имевшихся у него недугов, удается крайне редко. Поэтому принятое в марте этого года решение о выплате 2 млн рублей по довольно спорному профильному случаю вызвало на рынке переполох: если суды начнут так щедро назначать выплаты, заволновались страховщики, собранных денег просто не хватит, и этот вид страхования придется свернуть. А без страхования невозможны и клинические исследования. Точку в этом деле суд следующей инстанции должен поставить в ближайшие дни.

«Из него сделали подопытного кролика», – заметки с такими заголовками или выводами появились весной этого года в ряде уральских и федеральных СМИ. Резонанс получила история пенсионерки из Екатеринбурга Татьяны Салиной, которая после смерти мужа отсудила у «Ингосстраха» больше 2 млн рублей. В ходе «экспериментального лечения» пенсионер Николай Салин больше двух лет принимал «малоизученные таблетки» от компании Novartis, мрачно описывала ситуацию региональная пресса. Лекарство предназначалось для лечения сердечной недостаточности. Но в начале 2014 года Салин умер от рака почки, выявленного лишь за девять дней до смерти. Чкаловский районный суд Екатеринбурга постановил, что «Ингосстрах» должен вдове 2 млн рублей страхового возмещения плюс 150 тысяч рублей за отказ добровольно выплатить компенсацию. Доказать либо опровергнуть причинно-следственную связь между приемом препарата и смертью суду не удалось, но сомнения он истолковал в пользу пациента.

«Жизнь – это, конечно, высшая ценность, но есть правила игры, которые в данном случае были нарушены», – считает начальник управления страхования гражданской и профессиональной ответственности страховой компании «Альянс» Ирина Древаль. Она уверена, что причинно-следственную связь в деле Салина доказать было необходимо. Ее коллеги из «Ингосстраха» сейчас пытаются оспорить решение Чкаловского районного суда Екатеринбурга. Если вердикт останется в силе и подобные решения вообще закрепятся в судебной практике, страховщики просто перестанут работать с клиническими исследованиями, считает исполнительный директор

Ассоциации организаций клинических исследований (АОКИ) Светлана Завидова. Этот сегмент страхового рынка невелик. В исследованиях ежегодно участвуют около 70 тысяч жителей России, для большинства страховая премия составляет 1 941 рубль, в целом получается не больше 150 млн рублей. Деньги платят разработчики препаратов, а делят их между собой, по сути, два игрока: около 60% приходится на «Ингосстрах», 25% – у «Альянса». Причем в структуре деятельности обеих доля специализированных премий еле заметна: «Ингосстраху» страхование КИ приносит 0,1% общих сборов, «Альянсу» – 0,15%. Страховщики пострадают мало, зато могут приостановиться клинические исследования. Как пенсионерка из Екатеринбурга смогла поставить под удар пусть недоразвитую, но все же очень важную отрасль?

КЛИНИЧЕСКИЙ ЮРИСТ

«Два миллиона – та сумма, которую установило наше государство, оценивая жизнь человека, – говорит начальник управления страхования ответственности «Ингосстраха» Дмитрий Шишкин. – Например, при перевозке пассажиров страхуют примерно на такую же

«Как только начали работать автоюристы и ОСАГО стало невыгодным для страховщиков, так и теперь появляется больше юристов в сфере здравоохранения, и КИ они вполне могут заинтересоваться»

сумму – от 2,025 млн рублей в случае смерти». Обязательное страхование жизни и здоровья участников КИ в России стало действовать с середины 2011 года, после принятия закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В случае смерти из-за участия в КИ страховая сумма составляет 2 млн рублей, если человек стал инвалидом I, II или III группы – 1,5 млн: 1 млн и 500 тысяч рублей соответственно. Плата за ухудшение здоровья, не повлекшее инвалидности, – до 300 тысяч рублей. Регламентированы и тарифы. Их четыре – от 1 445 рублей за участника исследования по расширению показаний для существующего лекарства до 9 811 рублей за участника первой фазы КИ, когда определяется безопасность препарата.

Статистика страховых случаев до и после изменения законодательства существенно различается. По опросу АОКИ, в период с 2007-го по 2009 год у 17 членов организации не было ни одного страхового случая. А с мая 2011-го по ноябрь 2013 года, когда в опросе приняла участие уже 21 компания, произошло восемь признанных страховых случаев, из них три – со смертельным исходом. Еще 34 обращения на момент опроса находились на рассмотрении либо компании не смогли назвать их результаты (подробнее – в инфографике «Возмездители спокойствия»).

Сколько страховые компании сейчас выплачивают за причиненный в ходе КИ вред жизни и здоровью пациентов? Центробанк в своих отчетах выделяет страхование жизни и здоровья пациента, участвующего в КИ, в отдельную категорию, но тут не найти сведений от главного игрока – «Ингосстраха». Дело в том, что «Ингосстрах» начал в 1996 году свою работу в сфере КИ со страхования ответственности (до введения обязательного страхования жизни и здоровья чаще всего страховали ее) и продолжает «защивать» свои результаты в этой нише в соответствующую графу «страхование ответственности за причинение вреда третьим лицам», а также в графу «страхование от несчастных случаев». По данным ЦБ, которые без учета «Ингосстраха» мы грубо принимаем за 40% рынка,

премии за страхование жизни и здоровья пациентов в 2015 году составили 70,7 млн рублей, а выплаты были почти в семь раз меньше – 9,2 млн рублей (подробнее – в инфографике «Страдательный налог»). Страховщики, как обычно, просят не делать поспешного вывода о высокой доходности этого вида страхования: многие КИ длятся годами, а подать заявление о выплате страхового возмещения можно и спустя долгое время после окончания исследования. «Когда мы сможем посчитать премии и выплаты хотя бы за десять лет, можно будет делать релевантные расчеты», – говорит Древаль.

Статистика ЦБ не позволяет понять, сколько человек были признаны «жертвами» КИ в последние годы, не сообщает таких данных и Минздрав. Однако «Альянс» раскрыл для ВМ информацию о своих страховых случаях в 2014-2015 годах. В позапрошлом году было две выплаты по ухудшению здоровья, в прошлом – две выплаты из-за установления инвалидности I группы. При этом только в 2015 году «Альянс» застраховал примерно 15 тысяч пациентов, четверть от всех новых участников КИ того года.

Самое распространенное направление международных многоцентровых клинических исследований – онкология. Смертность пациентов в ходе КИ и сразу после них здесь крайне высока, но страховыми случаями эти смерти признаются редко. По словам чиновника из сферы здравоохранения, знакомого со статистикой по КИ, речь идет о единичных прецедентах: эта информация подтверждает результаты опроса АОКИ и данные «Альянса». Некоторые решения о выплатах родственники умерших отвоевывают в многолетних судебных битвах.

«О заключении договора страхования истец узнала только после смерти матери», – говорится в одном из судебных решений по делу против страховой компании. На практике таких ситуаций очень много: перед исследованием пациент подписывает информированное согласие и получает полис, но часто близкие родственники находят эти документы только после смерти больного, рассказывает Завидова: «Они видят цифру 2 млн рублей и сразу подают заявку на выплату, не вчитываясь в условия договора».

Люди часто не знают, как устроено страхование в клинических исследованиях, подтверждает Шишкин: «Они не понимают, что выплата происходит только при установлении причинно-следственной связи между участием в КИ и ухудшением здоровья. Думают, что это стандартный вид страхования жизни и здоровья, при котором, если человек умер, автоматически происходит выплата». Он вспоминает случай, когда участник КИ со своим полисом

«Понятие причинно-следственной связи для страхования в КИ не может быть задействовано. Возьмем онкоисследования: препарат не изучен, рак тоже не изучен, какая связь может быть установлена?»

попытался сходить в обычную стоматологическую клинику и очень возмущался, что лечить зубы ему не стали.

Операторы рынка прогнозируют, что из-за кризиса необоснованных заявок на страховые выплаты может стать больше. В «Альянсе» резкого роста количества обращений пока не заметили, но Ирина Древаль не исключает, что поток заявок скоро увеличится: «Как только начали работать автоюристы и ОСАГО стало невыгодным для страховщиков, так и теперь появляется больше юристов в сфере здравоохранения, и клиническими исследованиями они вполне могут заинтересоваться».

Против «Ингосстраха» ежегодно подают около десятка исков по страхованию участников КИ. Таким образом, всего в судах рассматривается, скорее всего, меньше 20 исков в год. По этим делам нельзя говорить о сложившейся судебной практике, замечает председатель свердловского общественного объединения «Защита прав пациентов» Марина Агапочкина: «В масштабах страны десятки дел – это ни о чем. Должны быть сотни дел, чтобы можно было на них опираться».

Найти судебные решения по делам непросто даже для их участников, не говоря уже об обычных гражданах. По словам Шишкина, «Ингосстрах» иногда узнает о судебных решениях против компании, только получив исполнительный лист. Дела по «клинике» идут в основном в регионах, по месту жительства пациентов, а суды зачастую не информируют страховую должным образом, объясняет Шишкин.

Каждый участник КИ в России застрахован с лимитом до 2 млн рублей

ВСКРЫТЫЕ СМЫСЛЫ

ВМ изучил 11 судебных дел о выплатах участникам КИ. Выборка не претендует на репрезентативность, но дает общее представление о практике в этой сфере. В восьми случаях речь шла о выплате по факту смерти, в трех – об ухудшении здоровья пациента. В десяти случаях фигурировали взрослые пациенты, в одном – ребенок. Пять дел закончились отказом, шесть – полным или частичным удовлетворением требований. Среди них и екатеринбургское дело, которое сейчас проходит апелляцию.

По решениям судов видно, что истцы зачастую не имеют на руках самых необходимых документов. Так, в одном из случаев жительница Санкт-Петербурга пыталась взыскать с «Ингосстраха» возмещение за смерть супруга, при этом раньше она успела отказать от патологоанатомического вскрытия. Страховщики сами признают, что установление причинно-следственной связи между участием человека в КИ и ухудшением состояния его здоровья или смертью – задача крайне сложная, и справок из стандартного набора документов для заявления о страховом случае бывает недостаточно. Однако протокол вскрытия – документ обязательный, без него установить что-либо практически невозможно.

Одно из дел, где страховую все-таки обязали выплатить возмещение, хорошо показывает проблемы в этой сфере. Дело инициировала дочь умершего, юрист из Ярославля Наталья Чернышова. Ее отец, больной раком, принимал лекарственный препарат в ходе КИ всего пять дней осенью 2012 года, после чего его состояние резко ухудшилось, и он скончался. «Ингосстрах» не признал смерть пациента страховым случаем. При этом врач-эксперт страховой компании в заключении указал, что участие отца Чернышовой в КИ привело к ухудшению его здоровья и могло ускорить наступление летального исхода. Однако он резюмировал, что участие в КИ все-таки не явилось причиной смерти, а к летальному исходу привели раковая интоксикация и прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность вследствие рака легкого.

Суды первой и второй инстанций не удовлетворили иск семьи, указав, что «между приемом препарата и наступлением смерти прямой причинно-следственной связи

СТРАДАТЕЛЬНЫЙ НАЛОГ

Пострадавшим участникам КИ достается менее 15% денег, собранных на их страхование

Страховые премии, тысяч рублей	70 679
Страховые выплаты*, тысяч рублей	9 222
Количество заключенных договоров страхования	381
Количество действовавших на начало года договоров страхования	622
Количество заявленных страховых случаев	25
Количество урегулированных страховых случаев**	16
Количество отказов в страховой выплате	12

*включая суммы, возвращенные страхователям, если в КИ было набрано меньшее количество участников

**включая случаи, по которым было отказано в выплате

Источник: ЦБ РФ (данные за 2015 год по всем страховым компаниям, кроме «Ингосстраха»)

не имеется». Решения были изменены только после кассационной жалобы. Однако и новое решение не подтвердило прямую связь между участием в КИ и смертью, истцам выплатили около 300 тысяч рублей за ухудшение здоровья, около 100 тысяч за отказ страховой добровольно выплатить возмещение и еще порядка 5 тысяч рублей за моральный ущерб, рассказывает Чернышова. Все судебные разбирательства по этому делу заняли больше двух лет, точка была поставлена только летом 2015 года.

«Мы много раз хотели бросить эти разбирательства, – говорит Наталья Чернышова. – Было очень тяжело, но я продолжала, наверное, ради других людей, которые окажутся в похожей ситуации».

Наработанной судебной практики в этой сфере нет. И в иске Татьяны Салиной все повернулось по-другому. «С одной стороны, я очень рада этому решению, потому что иное значило бы полную незащищенность участников КИ, – говорит Марина Агапочкина, представлявшая интересы Салиной в деле против «Ингосстраха». – А с другой, боюсь, что это станет ударом по клиническим исследованиям в целом».

Мотивировка по делу Салиной, с которой ознакомился VM, резко отличается от других решений по подобным делам. Изучив мнения нескольких экспертов, суд делает вывод, что нельзя со стопроцентной точностью ни подтвердить, ни исключить связь между участием пациента в КИ и его смертью. В итоге «суд исходит из конституционных гарантий прав граждан Российской Федерации, толкуя все сомнения в пользу пациента».

«В клинических исследованиях онкопрепаратов ежегодно участвуют тысячи пациентов.

Представьте, что будет, если родственники умерших участников пойдут в суд за выплатой, основываясь на этом прецеденте? – размышляет Дмитрий Шишкин. – Если тренд на необъективные судебные решения будет сохраняться, наверное, легче это направление закрыть».

НЕВНЯТНЫЕ СВЯЗИ

Дискуссии о страховании участников КИ идут всюду, где только проводятся испытания, а всеобщепотребительной системы такого страхования нет. В некоторых странах работают схемы, похожие на нашу. Отличие большинства из них от российской – в гораздо большей проработанности.

США, мировой лидер в клинических исследованиях, еще в начале 2000-х ввели систему, которую развивают и совершенствуют до сих пор. Специальной страховки для «подопытных» здесь вообще не требуется, на них распространяется обычная страховка. Страховые должны оплачивать «рутинные обследования», которые пациентам, скорее всего, понадобились бы и без участия в КИ, а также поддерживающую терапию, которая сопровождает прием изучаемого лекарства. В некоторых случаях страховка покрывает даже ответственность за осложнения в связи с приемом исследуемого препарата. При этом страховым компаниям строго запрещено препятствовать своим клиентам в участии в исследованиях: ведь КИ – это, помимо прочего, возможность полечиться инновационным препаратом. России американский опыт вряд ли поможет, для этого должна как минимум существовать развитая система медицинского страхования. В Европе более привычная для нас модель: организаторы исследований обязаны страховать свою ответственность перед пациентами. Максимальные суммы выплат сильно различаются по странам – от нескольких десятков тысяч евро в Болгарии до 1 млн евро во Франции. В большинстве стран компенсация измеряется сотнями тысяч евро – на порядок больше, чем в России. Но дело не только в суммах. У нас, если в исследовании участвуют 100 человек, страховщик несет ответственность за каждого в отдельности. И за каждого получает полную страховую премию (точнее, почти полную, небольшая скидка «за объем» все же есть). В Европе же полагают, что смерть всех без исключения испытуемых слишком маловероятный исход, поэтому вводят ограничение для суммарных выплат всем участникам, при этом существенно снижая тариф и позволяя компании – организатору КИ сэкономить. В целом страховые случаи в Европе довольно редки и потому становятся объектом пристального изучения. Последняя связанная с КИ история произошла совсем недавно во Франции.

ВОЗМЕСТИТЕЛИ СПОКОЙСТВИЯ

Обращения за страховым возмещением от участников КИ* и иных выгодоприобретателей, май 2011 – ноябрь 2013 года



Обращения, рассмотрение которых не закончилось или результат которых неизвестен (34**)

- по факту смерти
- по ухудшению здоровья
- по факту установления инвалидности
- признано страховыми случаями

*в опросе учтены 573 КИ с участием 76 200 пациентов

**разбивка по виду обращения не проводилась

Источник: АОКИ, данные опроса 21 фармкомпаний и CRO, входящих в организацию, по итогам периода с мая 2011 года по ноябрь 2013 года

Шла I стадия исследования анальгетика португальской компании Vial для пациентов с онкологическими заболеваниями и болезнью Паркинсона. В январе 2016-го на шести здоровых добровольцах начали испытывать самую большую из исследуемых доз препарата – 50-миллиграммовую (до этого были дозы от 2,5 до 20 мг). На пятый день приема один из шести подопытных почувствовал себя плохо. Вскоре он впал в кому и через несколько дней умер. Погибшего звали Гийом Молине, компания сначала довольно уверенно сообщила, что он умер от инсульта и это не связано с приемом препарата. Но затем серьезные проблемы со здоровьем начались еще у четырех участников исследования. К делу подключилось Министерство здравоохранения, которое заявило, что КИ проходили с нарушениями: например, скачок с 20 мг сразу на 50 мг чиновники посчитали слишком резким. Дело вызвало волну общественного негодования, французы задались вопросом, как защитить граждан от опасного, но довольно заманчивого занятия. За участие в КИ Гийом Молине получил 1 900 евро и, как заявила его знакомая, «сделал это, потому что интересовался всем на свете и хотел помочь науке, но и деньги могли сыграть роль, времена сейчас непростые». Близкие Молине подали к компании иск с обвинением в непредумышленном убийстве. Но Vial не согласна с выводами французского здравоохранения: в опубликованном в мае пресс-релизе компания заявила, что хотя «глубоко потрясена этим прискорбным событием», причины его пока не установлены и требуют расследования. Пока разбирательство не закончено, получить положенную по французским законам компенсацию в 1 млн евро родственники не смогут. Предыдущая подобная история с серьезным вредом здоровью участников КИ случилась в Европе шесть лет назад – тогда шестеро британцев пострадали в результате приема экспериментального моноклонального антитела. В отличие от Европы, в Индии, судя по отрывочной статистике, гибель участников КИ отнюдь не редкость. При этом обязательного страхования таких пациентов до 2000 года здесь не было вовсе. И даже когда его сделали обязательным, компенсации поначалу были невелики. India Times приводит данные: с 2005 по 2012 год в связи с проведением КИ в стране умерли 83 человека. В 63 случаях родственники получили компенсацию не больше 400 тысяч рупий (рупия почти равна рублю), а максимальная компенсация составила 1 млн рупий. Но ставки растут: не так давно выплата по факту смерти поставила очередной рекорд, превысив 7 млн рупий. Власти озабочены тем, чтобы сделать систему «справедливой».



Ведь одно дело, когда новый препарат привел к смерти пожилого больного человека, и другое – здорового юноши. Пару лет назад для страховщиков была разработана специальная «формула справедливости», по которой рассчитывается размер выплат в зависимости от возраста пациента, состояния его здоровья при включении в исследование и других факторов.

В России условия страхования участников КИ приняты недавно, и о пересмотре речи не идет. Но Марина Агапочкина надеется, что решение по делу Салиной поможет обратить внимание на условия страхования в КИ. «Я считаю, что понятие причинно-следственной связи для этого вида страхования не может быть задействовано, – поясняет юрист. – Возьмем для примера онкоисследования: новый препарат не изучен, рак тоже, можно сказать, не изучен. Какая причинно-следственная связь в принципе может быть достоверно установлена?» Агапочкина считает, что законодательство о страховании в КИ необходимо уточнить, возможно, вводить разные условия страхования для разных видов исследований. Адвокат Андрей Новиков, помогавший Наталье Чернышовой защищать ее интересы в суде Ярославля, полагает, что законодательство в принципе защищает интересы пациентов, вот только страховые компании зачастую стараются уйти от страховых выплат. Дальнейшую судьбу этого вида страхования может решить судебная практика. Решение по апелляции «Ингосстраха» Свердловский областной суд должен вынести в последних числах июля. п

