



© А. В. Филиппова, А. С. Колбин, 2018
УДК 616-071:616-08

А. В. Филиппова^{1*}, А. С. Колбин^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

СООТВЕТСТВИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РЕАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

Резюме

Статья представляет собой систематический обзор литературы, посвященный современным представлениям о проблеме несоответствия результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) и реальной практики. В обзор включено 18 статей и 1 публикация экспертного сообщества. 13 статей посвящено изучению данного вопроса на частных примерах, и 5 статей описывают проблему системно. Авторы 16 статей пришли к выводу о том, что, по результатам их наблюдений, указанное несоответствие действительно существует, и авторы 2 статей заключили, что в их исследованиях указанного несоответствия не обнаружено. По результатам обзора сделан вывод о том, что факторы, определяющие указанное несоответствие, можно условно разделить на следующие группы: субъективные, определяющиеся организацией системы здравоохранения и принципами взаимодействия между врачом и пациентом; объективные — которые определяются неотъемлемыми ограничениями РКИ как научного метода познания; и факторы, искусственно создаваемые в РКИ, занимающие промежуточное положение.

Ключевые слова: действительность, эффективность, рандомизированные клинические исследования, реальная медицинская практика, несоответствие действительности и эффективности

Филиппова А. В., Колбин А. С. Соответствие результатов клинических исследований и реальной медицинской практики. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018; 25 (1): 7–14. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-7-14.

* Автор для связи: Анастасия Владимировна Филиппова (Гурьянова), ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: a.v.filippova2012@gmail.com.

© A. V. Philippova, A. S. Kolbin, 2018
UDC 616-071:616-08

A. V. Philippova^{1*}, A. S. Kolbin^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» St. Petersburg, Russia
² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», St. Petersburg, Russia

CLINICAL TRIAL RESULTS AND REAL WORLD MEDICAL EVIDENCE GAP

Abstract

This is a systematic literature overview concerning contemporary approaches to the gap between randomized clinical trials (RCT) results and the evidence within real world medical practice («efficacy-effectiveness gap, EEG»). The overview includes 18 articles and 1 publication by regulatory expert community. 13 articles describe the EEG using particular evidence and 5 articles discuss the issue systematically. According to the results of the observations, the authors of 16 articles concluded that this discrepancy exists, and the authors of 2 articles concluded that in their studies this discrepancy was not found. Upon current review it was concluded that the factors providing EEG can be divided into the following groups: subjective factors coming from healthcare system organization processes and the caregiver-patient intercommunication principles; objective factors coming from essential RCT limitations as a scientific method; and the artificial limitations always made within RCT taking intermediate position.

Keywords: efficacy, effectiveness, randomized clinical trials, real world medical practice, efficacy-effectiveness gap

Philippova A. V., Kolbin A. S. Clinical Trial Results and Real World Medical Evidence Gap: Literature Overview. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(1):7–14. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-7-14.

* Corresponding author: Anastasia V. Philippova, FSBEI HE «I. P. Pavlov SpbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: a.v.filippova2012@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о соотношении результатов клинических исследований (КИ) и реальной медицинской

практики был поднят на заре доказательной медицины ее основоположником А. Кокраном [1]. Первоначально в это же время были разграничены понятия

«действенность» («efficacy») и «эффективность» («effectiveness») [2]. Современное определение этих понятий сформулировано в рекомендациях Фармацевтического форума Высшего уровня (High Level Pharmaceutical Forum) и звучит так: «действенность» — величина оценки воздействия, при котором вмешательство приносит больше пользы, чем вреда, в идеальных условиях; «эффективность» — величина оценки воздействия, при котором вмешательство приносит больше пользы, чем вреда, при применении этого вмешательства в условиях реальной медицинской практики [3].

Под термином «идеальные условия» понимаются условия рандомизированных контролируемых КИ (РКИ), в то время как условия реальной медицинской практики отличаются от таковых. Потенциально возможные различия между действием лекарственного средства (ЛС) в условиях РКИ по сравнению с условиями реальной практики носят название «несоответствие между действенностью и эффективностью» («efficacy-effectiveness gap», EEG) и определяются как различия в соотношении «польза — риск», полученном на этапе КИ и на этапе применения лекарства в условиях реальной медицинской практики [4].

Цель — на основании опубликованных материалов открытого доступа охарактеризовать современные представления о EEG: составить представление о причинах существования данного явления и путях его преодоления.

Задачи исследования:

- 1) разработать критерии отбора материала, произвести поиск и отбор материала;
- 2) на основании отобранного материала охарактеризовать современные представления о причинах и путях решения проблемы EEG;
- 3) сделать выводы на основании полученных результатов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск проводился среди следующих категорий публикаций: 1) регуляторные руководства; 2) публикации экспертных сообществ; 3) материалы конференций; 4) статьи.

Для источников п. 1–3: поисковая система «Google» с использованием следующих поисковых запросов: «efficacy and effectiveness», «postmarketing monitoring effectiveness», «efficacy-effectiveness gap». Для источников п. 4: база научных публикаций PubMed (MEDLINE) с использованием поисковых запросов «efficacy and effectiveness in real world», «efficacy and effectiveness in clinical practice», «efficacy-effectiveness gap».

Критерии включения. Материалы, изданные на территориях, подконтрольных следующим регуляторным агентствам: Европейскому агентству по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), Управлению по контролю за ле-

карственными средствами и продуктами питания Соединенных Штатов Америки (Food and Drug Administration, FDA USA), Евразийскому экономическому союзу (ЕАЭС), посвященные проблеме соотношения результатов РКИ и реальной практики при проведении исследований лекарств (синтетических или биологических) с участием человека как субъекта исследования.

Критерии невключения:

- 1) материалы закрытого доступа;
- 2) материалы, изданные вне указанных территорий;
- 3) материалы, посвященные иным видам вмешательств (кроме лекарственных средств);
- 4) материалы, описывающие исследования с участием альтернативного субъекта (не человека).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате поиска материалов общего доступа для включения в обзор была отобрана 1 публикация экспертного сообщества. При проведении поиска статей суммарно было отобрано 4003 статьи. После прочтения заголовка — 45 статей. После прочтения абстракта — 18 статей. Указанные статьи были изучены полностью, и их материалы составляют основу обзора (рис. 1).

Авторы 16 из 18 отобранных статей пришли к выводу о том, что, по результатам их исследований, EEG имеет существенное значение. Авторы 2 статей, которые посвящены оценке работы различных групп гипогликемических средств, пришли к выводу, что в их случаях различий между действием лекарства в условиях РКИ и в условиях реальной медицинской практики не обнаружено. 13 статей посвящено изучению EEG на частных примерах в узких областях, и 5 статей выполнено в виде обзоров.

Первая публикация, посвященная EEG, относится к 1994 г. и описывает проблему возникновения EEG у препаратов лития, использовавшихся для профилактики перепадов настроения при биполярных расстройствах: результаты профилактики в реальной практике оценены ниже, чем в предшествующих РКИ. Авторы объясняют это недостаточной приверженностью лечению психиатрических пациентов [5].

Вслед за указанной исходной публикацией следует череда статей, содержащих различные предложения по преодолению EEG у больных с биполярными расстройствами.

M. S. Bayer et al. описывали положительный опыт работы программы по улучшению приверженности лечению больных с биполярными расстройствами, суть которой заключалась в повышении доступности для пациентов услуг первичного звена медицинской помощи. Цель данной программы сводилась не только к быстрому решению возникающих у пациентов проблем, но и к обеспечению для них образовательной и психологической

поддержки [6]. Тот же автор через несколько лет предлагает более основательный подход к вопросу повышения эффективности лечения в реальной практике. На примере тех же больных он выводит следующие принципы успешной практики в условиях реальной жизни: 1) четкий алгоритм лечения заболеваний; 2) стандартизированный подход к образованию пациентов; 3) простая и быстрая доступность первичного звена психиатрической помощи [7]. Далее M. S. Bayer дает пояснения рекомендуемой организации здравоохранения для больных с биполярными расстройствами. По его мнению, система здравоохранения, способная претворить результаты КИ в жизнь, должна сводиться к развитию у пациента самостоятельных навыков управления болезнью, что возможно при параллельном развитии у медицинских работников соответствующих обучающих навыков [8].

Позже появляются публикации об опыте применения различных психологических моделей повышения приверженности лечению у больных с различными видами аффективных расстройств. Авторы изучали факторы, способствующие поддержанию у пациента веры в эффективность проводимой терапии и, соответственно, сохранению должной комплаентности. Обнаружено, что собственные представления пациентов о своем заболевании определяют приверженность лечению

больше, чем риск возникновения нежелательных явлений [9]. F. Colom подчеркивает важность образовательных пациент-ориентированных программ, сфокусированных на формировании у пациента осознания и понимания своего психологического заболевания, коморбидного состояния и правильного применения лекарственной терапии [10].

Следующая группа публикаций, изданных около 2010 г., выходит за рамки некомплаентности, исходящей от пациентов, появляются статьи, рассматривающие иные пути преодоления EEG. A. Weiss et al. в 2009 г. выделяют несовершенства системы здравоохранения, которые способствуют формированию EEG. Они отмечают, что медицинские работники тоже индивидуальны и их работа нуждается в приведении к единым стандартам, которые не всегда возможно прописать в соответствующих руководствах. Врачи по-разному оценивают те или иные клинические симптомы (даже при применении стандартизированных шкал), разнятся в степени вовлечения пациентов в процесс принятия решений. Авторы рекомендуют «менеджмент пациентов», при котором врач должен систематически оценивать состояние пациента, включая удовлетворенность лечением, и не сосредотачиваться исключительно на узко специфичных показателях заболевания. Также авторы рекомендуют в большей мере вовлекать пациентов в процесс принятия решений,



Рис. 1. Процесс отбора материала для включения в обзор

Fig. 1. Literature search processes

что может служить залогом удовлетворенности лечебной тактикой [11].

Некоторые факторы, способствующие развитию EEG, могут быть следствием ограничений, свойственных КИ. Ряд авторов отмечают важность постмаркетинговых КИ, несущих в себе больше наблюдательных компонентов [12].

В 2011 г. Н. G. Eichler et al. охарактеризовали EEG с регуляторной позиции: EEG объясняется двумя типами факторов — биологическими и поведенческими. Основу биологических причин составляют генетические факторы, определяющие фармакокинетические и фармакодинамические особенности поведения ЛС в организме, а также иные приобретенные внутренние и внешние факторы. Вторую составляющую EEG формируют поведенческие факторы: то, как ЛС выписывается пациенту с его индивидуальными особенностями и приверженностью лечению. Авторы приводят примеры искусственно созданного EEG, когда результаты КИ, проведенного на жестко отобранной популяции, в реальной практике переносятся на всех пациентов, создавая дисбаланс пользы — риска ЛС за счет проблем, создаваемых особыми популяциями. Искусственное увеличение риска применения ЛС возникает из-за применения его вне инструкции (off-label) или отступлений от режима. Пути решения авторы видят в проведении более прицельных КИ (таргетные популяции) и создании электронных медицинских баз данных для постмаркетингового мониторинга сигналов [4].

Вслед за первыми попытками систематизации проблемы EEG появляются публикации, характеризующие проблему EEG в частных случаях. Одна из статей описывает проблему практического применения антипсихотиков 1-го и 2-го поколений для индивидуального подбора терапии шизофрении. Данные, полученные в ходе КИ, могут оказаться неприменимы в индивидуальном случае. Автор рекомендует использование инструментов индивидуальной оценки терапии на ежедневной основе, что поможет сформировать представление об эффективности выбранной терапии у каждого пациента индивидуально и будет более целесообразно с практической точки зрения [13].

А. Srikanthan et al. отмечают, что проблема EEG остро стоит в онкологии, так как онкологические пациенты часто исключаются из РКИ неонкологических лекарств, в то время как эта группа имеет наибольшее количество относительных противопоказаний для назначения ЛС, что определяет индивидуальную эффективность [14].

А. Thortzen et al. приводят результаты личного наблюдения эффективности ЛС Абиратирона ацетата, использующегося для лечения кастрат-резистентного рака простаты. Приведены результаты собственного наблюдения за 73 пациентами, получавшими ЛС более 2 лет. Эффективность в реальной

практике по стандартным критериям оценки указанного вида рака уступает результатам III фазы РКИ. Авторы объясняли это жесткими критериями отбора популяции в предрегистрационное КИ и малой презентабельностью полученной выборки [15].

Y. Shuller et al. приводят результаты изучения EEG для лекарств, предназначенных для лечения орфанных метаболических заболеваний. Авторы провели наблюдательное исследование, сравнивающее результаты РКИ, представленные на сайте ЕМА в виде характеристик лекарственных продуктов, и данные из реальной практики, анализируемые на основании информации с сайта Института здоровья Дании и из интервью с пациентами и врачами. Авторы заключили, что эффективность после выхода на рынок подтверждают менее половины ЛС для лечения орфанных заболеваний [16].

Тем не менее не все авторы, исследующие проблему EEG, пришли к выводу, что в их областях сохраняется несоответствие между данными предрегистрационных РКИ и результатами применения препарата в медицинской практике. Имеются 2 статьи, обе посвященные изучению гипогликемических средств, авторы которых заключили, что для их областей проблема EEG не подтверждена.

Одна из статей посвящена оценке EEG Метформина и представляет собой систематический обзор данных 21 РКИ и 6 неинтервенционных исследований, проведенных за последние 20 лет, с последующим проведением метаанализа и сопоставления действенности и эффективности Метформина по показателю уровня снижения гликозилированного гемоглобина (HbA1C). Авторы заключили, что данные РКИ Метформина отражают результаты, полученные в реальной практике [17].

Во второй публикации приведены результаты литературного обзора, посвященного EEG у гипогликемических лекарств. В обзор включены сравнительные исследования, посвященные сравнению либо аналогов GLP-1 с инсулином, либо ингибиторов DPP-4 со средствами сульфонилмочевины по показателю снижения уровня HbA1C. Авторы не обнаружили различий между действенностью и эффективностью данной группы ЛС [18].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из приведенного материала видно, как происходила эволюция представлений о EEG, но систематизированное современное представление о EEG описано лишь в одной статье, изданной в 2016 г. Ее авторы приводят результаты литературного обзора публикаций и представляют исторический обзор (рис. 2). Согласно их представлению, внедрение основных принципов контролируемых рандомизированных КИ произошло в 1950-х гг., однако для понимания необходимости оценивать достижения терапии на основании результатов РКИ, а не на основании авторитетных мнений, потребовалось еще



Рис. 2. Концепция Efficacy-effectiveness gap
Fig. 2. Conception of Efficacy-effectiveness gap

20 лет. В это время формируется представление о фазах КИ, формируется дифференцированное понимание «действенности» и «эффективности» как самостоятельных понятий. Происходит стандартизация методов метаанализа, что делает возможным получение информации не только путем эксперимента, но и путем ее синтеза по результатам нескольких КИ. В 1985 г. Американский институт медицины представляет «Оценку медицинских технологий», которая заложила основу принципов доказательной медицины. Это послужило толчком для появления примерно в то же время множества

публикаций, основывающихся на принципах доказательной медицины и сформировавших так называемую «иерархию доказательств». Практическое применение материалов этих публикаций привело к формированию в 1995 г. современного представления о концепции ЕЕГ как характеристике применимости данных РКИ в реальной жизни [19].

Те же авторы подразделяют причины ЕЕГ на 3 группы (таблица): 1) вызванные организацией здравоохранения в реальной медицинской практике; 2) обусловленные ограничениями самих РКИ как любого метода научного познания; 3) явля-

Факторы, определяющие ЕЕГ

Factors determining EEG

№	Группа	Описание	Ключевые факторы
1	Организация здравоохранения в реальной медицинской практике	На действие ЛС оказывают влияние характеристики реальной жизни, исходящие от врача, пациента, и доступа к медицинской помощи	Отношение врача к руководствам по оказанию медицинской помощи и распространение медицинских знаний. Препятствие пациентов лечению в реальной жизни. Барьеры на пути получения медицинской помощи
2	Ограничения РКИ	ЕЕГ возникает из-за необходимости использования различного дизайна для исследований действенности и эффективности	Концепция доказательной медицины и иерархии доказательств: в РКИ ввиду использования стандартизованных критериев возможно оценить только действенность ЛС. Концепция прагматизма: невозможность обобщения и прямого переноса информации, полученной в РКИ, в рутинную клиническую практику
3	Воздействие на систему «пациент – ЛС» множества не поддающихся контролю обстоятельств «реальной жизни»	Действие ЛС является результатом взаимодействия множества факторов: биологической системы и не поддающихся контролю обстоятельств «реальной жизни», вследствие чего возникает ЕЕГ	Некоторые неконтролируемые обстоятельства «реальной жизни» оказывают выраженное воздействие на биологический эффект ЛС. Отсутствие учета этих факторов в рамках исследований действенности и эффективности может стать причиной ЕЕГ

яющиеся следствием воздействия на систему «пациент – ЛС» в реальной жизни большого количества модифицирующих факторов, которые невозможно предугадать в КИ.

К первой группе относятся поведенческие факторы, которые могут исходить как от врачей – например, выбор терапии и соблюдение стандартов лечения, так и от пациентов – главным образом, их приверженность лечению. К этой же группе относится фактор доступности первичного звена медицинской помощи. Ко второй группе факторов, вытекающих их неизбежных ограничений РКИ как научного метода, авторы относят концепцию доказательной медицины и иерархии доказательств – в рамках КИ возможно оценить лишь потенциальную возможность ЛС оказывать лечебное воздействие, измеренное в рамках стандартизированных условий. Из этого вытекают проблемы, связанные с обобщением результатов РКИ и применением их в реальной практике путем простого переноса результатов («концепция прагматизма»). К третьей группе отнесены факторы, которые невозможно учесть в рамках РКИ ввиду их непредсказуемости и множественности. К ним относятся индивидуальные характеристики пациента (генетические, физиологические, комбинация сопутствующих заболеваний и др.), внешние факторы (диета, окружающая среда, система здравоохранения и др.) и, наконец, факторы, определяющиеся отношением к терапии (применение ЛС вне инструкции, соблюдение назначенного режима и др.) [19].

На основании приведенного обзора видно, что проблема EEG была обозначена практически сразу после внедрения принципов доказательной медицины. Исходно наиболее широко проблема обсуждалась в среде психиатров, которые винили в недостаточной эффективности пациентов, систематически нарушающих режим. Затем врачебное сообщество сошло во мнении, что у пациентов зачастую нет иного выбора, кроме как нарушать режим, так как они недостаточно информированы о своем заболевании и о преимуществах лечения, а также им не с кем проконсультироваться из-за недоступности первичного звена медицинской помощи. Для повышения приверженности лечению врач и пациент должны быть партнерами и совместно принимать решения о выборе режима терапии. Для преодоления поведенческих факторов рекомендовано использовать стандартизированные методы оценки состояния пациента индивидуально и мониторировать его состояние и удовлетворенность лечением чаще.

Важно отметить, что в существование EEG вносят вклад неизбежные факторы, обусловленные особенностями РКИ. Цель РКИ – определение потенциальной возможности ЛС оказывать действие, однако у них нет цели дополнительно

учитывать условия реальной практики. В РКИ не берутся в расчет коморбидный статус больных, сопутствующая терапия и индивидуальные особенности пациентов, определяющие особенности фармакокинетического и фармакодинамического профилей ЛС в организме пациентов. РКИ направлены на доказательство превосходства пользы применения лекарства по сравнению с риском его применения для проведения регистрации – без учета иных условий. Это создает ограничения для экстраполяции данных РКИ на всю популяцию, получающую лечение за пределами «идеальных» условий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, факторы, определяющие наличие и выраженность EEG, можно разделить на следующие группы: субъективные факторы, на которые можно влиять при работе с ЛС, и объективные, трудно преодолеваемые, факторы, а также искусственно создаваемые ограничения в РКИ, занимающие промежуточное положение. К первым относятся, прежде всего, вопросы информированности врачей и пациентов о режимах терапии, вопросы их внутреннего взаимодействия, а также особенности организации системы здравоохранения в целом, и практическое применение методов оценки и профилактики EEG в рутинной медицинской практике в частности.

К объективным факторам относятся ограничения, присущие любой программе клинической разработки ЛС, такие как лимитированные сроки наблюдения, ограничения, характеризующие выбранные методы оценки действенности ЛС, и невозможность учета множественных индивидуальных особенностей каждого субъекта.

Промежуточное положение занимают искусственные ограничения РКИ. Это, в первую очередь, излишне жесткие критерии отбора, не позволяющие в дальнейшем экстраполировать результаты РКИ на всю популяцию в целом, а также излишне жесткий контроль за приемом ЛС, который не может присутствовать в реальной жизни.

Таким образом, в настоящий момент EEG является многофакторной проблемой, пути решения которой, с учетом предшествующего опыта, на сегодняшний день уже намечены. Тем не менее четких практических рекомендаций ни для организаторов РКИ, ни для представителей практикующего звена в литературе не представлено. Все это открывает широкие перспективы для разработки вопроса EEG в ближайшие годы.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cochrane A. L.* Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. – London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972. URL: <https://www.nuffieldtrust.org.uk/files/2017-01/effectiveness-and-efficiency-web-final.pdf> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1016/S0033-3506(73)80082-4.
2. *Haynes B.* Can it work? Does it work? Is it worth it?: The testing of healthcare interventions is evolving // *BMJ: Br. Med. Journ.* – 1999. – № 319 (7211). – P. 652–653. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1116525/pdf/652.pdf> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1136/bmj.319.7211.652.
3. High Level Pharmaceutical Forum 2005–2008. Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Forum. URL: http://www.bgpharma.bg/bulletin/read/edition/8/file/final_conclusions_en.pdf (дата обращения 23.09.2017).
4. *Eichler H. G., Abadie E., Breckenridge A. et al.* Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2011. – № 10 (7). – P. 495–506. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720406> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.2147/CLEP.S121991.
5. *Guscott R., Taylor L.* Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency // *Br. J. Psychiatry.* – 1994. – № 164 (6). – P. 741–746. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7952980> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1192/bjp.164.6.741.
6. *Bauer M. S., McBride L., Shea N. et al.* Impact of an easy-access VA clinic-based program for patients with bipolar disorder // *Psychiatr. Serv.* – 1997. – № 48 (4). – P. 491–496. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9090732> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1016/0006-3223(96)84045-5.
7. *Bauer M. S., Williford W. O., Dawson E. E. et al.* Principles of effectiveness trials and their implementation in VA Cooperative Study #430: 'Reducing the efficacy-effectiveness gap in bipolar disorder' // *J. Affect Disord.* – 2001. – № 67 (1–3). – P. 61–78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869753> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1016/S0165-0327(01)00440-2.
8. *Bauer M. S.* The collaborative practice model for bipolar disorder: design and implementation in a multi-site randomized controlled trial // *Bipolar. Disord.* – 2001. – № 3 (5). P. 233–244. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903206> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1034/j.1399-5618.2001.30502.x.
9. *Scott J.* Using Health Belief Models to understand the efficacy-effectiveness gap for mood stabilizer treatments // *Neuropsychobiology.* – 2002. – № 46. – Suppl. 1. – P. 13–15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571427> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1159/000068022.
10. *Colom F.* Achieving remission and recovery in bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – № 71 (11). – P. e32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114945> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.4088/jcp.9075tx2c.
11. *Weiss A. P., Guidi J., Fava M.* Closing the efficacy-effectiveness gap: translating both the what and the how from randomized controlled trials to clinical practice // *J. Clin. Psychiatry.* – 2009. – № 70 (4). – P. 446–449. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403096> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.4088/jcp.08com04901.
12. *MacDonald K. M., Vancayzeele S., Deblander A. et al.* Longitudinal observational studies to study the efficacy-effectiveness gap in drug therapy: application to mild and moderate dementia // *Nurs. Clin. North Am.* – 2006. – № 41 (1). – P. 105–117. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492457> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1016/j.cnur.2005.10.002.
13. *Tandon R.* Bridging the efficacy-effectiveness gap in the antipsychotic treatment of schizophrenia: back to the basics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2014. – № 75 (11). – P. e1321-2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470099> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.4088/jcp.14com09595.
14. *Srikanthan A., Amir E.* Efficacy-effectiveness gap as an obstacle to translating clinical trials to clinical practice // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – № 51 (8). – P. 905–906. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857548> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.017.
15. *Thortzen A., Thim S., Røder M. A. et al.* A single-center experience with abiraterone as treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer // *Urol. Oncol.* – 2016. – № 34 (7). – P. 291.e1-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971191> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.02.013.
16. *Schuller Y., Hollak C. E. M., Gispén-de Wied C. C. et al.* Factors Contributing to the Efficacy-Effectiveness Gap in the Case of Orphan Drugs for Metabolic Diseases // *Drugs.* – 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752290> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1007/s40265-017-0788-z.
17. *Jäger A., Amler N., Bierbaum M. et al.* Quantifying The Efficacy-Effectiveness-Gap Using The Example of Metformin // *Value Health.* – 2015. – № 18 (7). – P. A618-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26533470> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.2161.
18. *Ankarfeldt M. Z., Adalsteinsson E., Groenwold R. H. et al.* A systematic literature review on the efficacy-effectiveness gap: comparison of randomized controlled trials and observational studies of glucose-lowering drugs // *Clin. Epidemiol.* – 2017. – № 9. – P. 41–51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28176959> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.2147/lep.s121991.
19. *Nordon C., Karcher H., Groenwold R. H. et al.* The «Efficacy-Effectiveness Gap»: Historical Background and Current Conceptualization // *Value Health.* – 2016. – № 19 (1). – P. 75–81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797239> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.2938.

REFERENCES

1. Cochrane A.L. Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972 [online]. URL: <https://www.nuffieldtrust.org.uk/files/2017-01/effectiveness-and-efficiency-web-final.pdf> (Дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1016/S0033-3506(73)80082-4.
2. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it?: The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ : British Medical Journal.* 1999; 319 (7211): 652-653 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1116525/pdf/652.pdf> (Дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1136/bmj.319.7211.652.
3. High Level Pharmaceutical Forum 2005-2008. Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Forum [online]. URL: http://www.bgpharma.bg/bulletin/read/edition/8/file/final_conclusions_en.pdf (Дата обращения 23.09.2017);
4. Eichler H.G., Abadie E., Breckenridge A., et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10(7):495-506 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720406> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.2147/CLEP.S121991.
5. Guscott R., Taylor L. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency. *Br J Psychiatry.* 1994;164(6):741-6 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7952980> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1192/bjp.164.6.741.

6. Bauer M.S., McBride L., Shea N., et al. Impact of an easy-access VA clinic-based program for patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 1997;48(4):491-6 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9090732> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1016/0006-3223(96)84045-5.
7. Bauer M.S., Williford W.O., Dawson E.E., et al. Principles of effectiveness trials and their im-plementation in VA Cooperative Study #430: 'Reducing the efficacy-effectiveness gap in bipolar disorder'. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):61-78 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869753> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1016/s0165-0327(01)00440-2.
8. Bauer M.S. The collaborative practice model for bipolar disorder: design and implementation in a multi-site randomized controlled trial. *Bipolar Disord.* 2001; Oct;3(5):233-44 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903206> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1034/j.1399-5618.2001.30502.x.
9. Scott J. Using Health Belief Models to understand the efficacy-effectiveness gap for mood stabi-lizer treatments. *Neuropsychobiology.* 2002; 46 Suppl 1:13-5 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571427> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1159/000068022.
10. Colom F. Achieving remission and recovery in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(11):e32 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114945> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.4088/jcp.9075tx2c.
11. Weiss A.P., Guidi J., Fava M. Closing the efficacy-effectiveness gap: translating both the what and the how from randomized controlled trials to clinical practice. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(4):446-9 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403096> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.4088/jcp.08com04901.
12. MacDonald K.M., Vancayzeele S., Deblender A., et al. Longitudinal observational studies to study the efficacy-effectiveness gap in drug therapy: application to mild and moderate dementia. *Nurs Clin North Am.* 2006;41(1):105-17, vii [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492457> (дата обращения 23.09.2017). DOI: 10.1016/j.cnur.2005.10.002.
13. Tandon R. Bridging the efficacy-effectiveness gap in the antipsychotic treatment of schizophre-nia: back to the basics. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(11):e1321-2 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470099> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.4088/jcp.14com09595.
14. Srikanthan A., Amir E. Efficacy-effectiveness gap as an obstacle to translating clinical trials to clinical practice. *Eur J Cancer.* 2015;51(8):905-6 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857548> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.017.
15. Thortzen A., Thim S., Røder M.A., et al. A single-center experience with abiraterone as treat-ment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol.* 2016; 34(7):291.e1-7 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971191> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.02.013.
16. Schuller Y., Hollak C.E.M., Gispen-de Wied C.C., et al. Factors Contributing to the Efficacy-Effectiveness Gap in the Case of Orphan Drugs for Metabolic Diseases. *Drugs.* 2017 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752290> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1007/s40265-017-0788-z.
17. Jäger A., Amler N., Bierbaum M., et al. Quantifying The Efficacy-Effectiveness-Gap Using The Example of Met-formin. *Value Health.* 2015;18(7):A618-9 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26533470> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.2161.
18. Ankarfeldt M.Z., Adalsteinsson E., Groenwold R.H., et al. A systematic literature review on the efficacy-effectiveness gap: comparison of randomized controlled trials and observational studies of glucose-lowering drugs. *Clin Epidemiol.* 2017;9:41-51 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28176959> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.2147/clep.s121991.
19. Nordon C., Karcher H., Groenwold R.H., et al. The «Efficacy-Effectiveness Gap»: Historical Background and Current Conceptualization. *Value Health.* 2016;19(1):75-81 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797239> (дата обращения 24.09.2017). DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.2938.

Дата поступления статьи 15.10.2017 г.

Дата публикации статьи 02.04.2018 г.