

Трансляционные исследования. Перспективы в России

А.С. Колбин^{1,2}, Р.А. Гапешин², С.М. Малышев²

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034,
Санкт-Петербург, Россия

Резюме: В последние годы в здравоохранении пришли к пониманию, что любая медицинская технология должна быть подвергнута экспертной оценке. Одним из ведущих вопросов в оценке медицинских технологий является возможность переноса данных действенности на эффективность. Действенность и эффективность являются также составными частями трансляционных (операционных) исследований, осуществляющих переход от фундаментальных знаний к клинической практике. Изучение действенности и эффективности, а также проведение трансляционного исследования в целом, позволяет оценить целесообразность применения медицинской технологии в определенной группе населения по клиническим исходам и затратам. Проблема разрозненности биомедицинских данных может быть решена путем проведения трансляционных (операционных) исследований, в рамках которых медицинская технология оценивается и с позиций фундаментальной науки. Процесс трансляции длителен, однако в конечном итоге дает целостное и всестороннее представление об исследуемой медицинской технологии, что в свою очередь позволит правильно внедрить ее в клиническую практику и систему здравоохранения.

Ключевые слова: оценка медицинских технологий (ОМТ); действенность; эффективность; трансляционные исследования.

Библиографическое описание: Колбин АС, Гапешин РА, Малышев СМ. Трансляционные исследования. Перспективы в России. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 40–44.

TRANSLATIONAL RESEARCH. PROSPECTS IN RUSSIA

A.S. Kolbin^{1,2}, R.A. Gapeshehin², S.M. Malyshev²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Moscow, Russia

²Saint Petersburg State University. 199034, Moscow, Russia

Abstract: In recent years health care professionals came to understanding that any medical technology should be a subjected of expert evaluation. One of the key issues in the evaluation of medical technologies is the ability to transfer effectiveness data to efficacy. Effectiveness and efficacy are also a part of translational (operational) research, transferring from basic knowledge to clinical practice. Effectiveness and efficacy studies, as well as translational research usually allow to evaluate the reasonability of the use of medical technology in a defined group of population in terms of clinical outcomes and costs. The problem of fragmented biomedical data can be solved by means of conducting translational (operational) research in which medical technology is evaluated from the perspective of fundamental science. The translation process takes quite a long time, but eventually gives a holistic and comprehensive idea about the investigational medical technology, which will allow its correct implementation into clinical practice and health care system.

Key words: Health Technology Assessment (HTA); effectiveness; efficacy; translational research.

Bibliographic description: Kolbin AS, Gapeshehin RA, Malyshev SM. Translational research. Prospects in Russia. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 40–44.

В последние десятилетия в большинстве стран мира пришли к пониманию того, что медицинские технологии (МТ) должны быть подвергнуты анализу до того, как они будут профинансированы со стороны государства, страховых компаний или любого другого плательщика [1]. В связи с этим был предложен специальный термин – оценка медицинских технологий (ОМТ – Health Technology Assessment (HTA)). Ряд авторов расширяет данное определение, и в литературе можно встретить такие определения, как оценка технологий, применяемых в здравоохранении (ОТЗ), или оценка технологий здравоохранения [2, 3]. В любом случае, для ОМТ (ОТЗ) необходим предмет экспертизы – это МТ, результат применения которой представлен в виде некой единицы измерения. Различают два понятия: действенность и эффективность. Действенность подразумевает достижение исследуемой МТ поставленных задач в условиях предрегистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ), тогда как эффективность оценивают в условиях повседневной медицинской практики. Особую роль отводят сравнительным исследованиям – как сравнительной действенности, так и сравнительной эффективности [4].

Все эти показатели являются основным инструментом, без которого невозможно проведение ОМТ.

Вопросом, рассматриваемым экспертами в области ОМТ, является потенциальная возможность переноса данных действенности на эффективность. Какими инструментами это возможно сделать, и возможно ли это вообще? С целью ответить на эти вопросы и был проведен представленный ниже обзор литературы.

Целью настоящей работы стало проведение обзора научных публикаций, посвященных возможности адаптации и переноса данных по действенности на эффективность.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор проводили по методологии поиска научных статей, опубликованных в период с 1990 по 2014 в электронных базах данных Medline, PubMed, Cochrane review, EMBASE. При этом в поисковый запрос были включены следующие слова в различных комбинациях: efficacy, effectiveness, translational research, translatability, trial, tools и др. На первом этапе были отобраны 84 научные статьи, посвященные действенности и эффективности. Затем проводили анализ отобранных публикаций

на соответствие следующим критериям включения/исключения:

Критерии включения: в обзор были включены статьи, посвященные изучению взаимоотношений ответственности и эффективности, возможностей перехода от одного к другому, а также методологии трансляционных исследований.

Критерии исключения: в обзор не вошли статьи, посвященные частным проблемам перевода действенности в эффективность или отдельным трансляционным исследованиям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 76 публикаций, отобранных на первоначальном этапе, 58 соответствовали критериям включения, из которых после оценки критериев исключения в окончательный анализ были отобраны 54 публикации, посвященные экспертной оценке возможности адаптации данных действенности к эффективности.

Основные термины, применяемые в настоящем анализе

Действенность (efficacy) – эффект от медицинской технологии, полученный в условиях проведения РКИ [4, 5].

Медицинские технологии – технологии профилактики и реабилитации, вакцины, лекарственные средства (ЛС), терапевтические белки, изделия медицинского назначения (приборы), терапевтические и хирургические процедуры, а так же системы, служащие охране и укреплению здоровья [6].

Оценка медицинских технологий (ОМТ, Health Technology Assessment (HTA)) – междисциплинарная область, изучающая медицинские, социальные, этические и экономические аспекты применения медицинских технологий (ЛС, биопрепараты, изделия медицинского назначения и т.д.) [1].

Прагматическое клиническое исследование (ПКИ, pragmatic clinical trials) – рандомизированное проспективное клиническое исследование, в котором уход за пациентом от момента рандомизации до момента вмешательства медперсонал осуществляет в соответствии со своей обычной (повседневной, рутинной) практикой (typical practice) [4].

Трансляционные (операционные) исследования – технологии, позволяющие адаптировать результаты научных исследований к применению в клинической практике [7].

Эффективность (effectiveness) – эффект от медицинской технологии, полученный в реальных условиях у конкретного пациента [4, 5].

Различия между действенностью и эффективностью

В 2005 году в рамках Европейской комиссии с участием стран-членов Европейского союза, а также широкого круга заинтересованных сторон, был создан Фармацевтический Форум для анализа проблем, связанных с предоставлением пациентам информации о лекарствах, ценообразовании (pricing), политике возмещения (reimbursement policy), оценке сравнительной эффективности (REA). В отчете Форума за 2008 год были приняты рабочие определения эффективности, сравнительной (относительной) эффективности, действенности и сравнительной (относительной) действенности [5]. Также был проведен опрос среди директоров 12-ти Центров доказательной медицины в США и Канаде с целью определить критерии различий между данными поня-

тиями [8]. Были установлены следующие критерии различия: исследуемая группа населения, критерий отбора пациентов, исход заболевания, длительность исследования, оценка нежелательных явлений (НЯ), адекватное число наблюдений для оценки минимальных изменений в состоянии пациентов, анализ задач медицинского вмешательства [8].

Исследования с выявлением действенности обычно проводят специалисты в конкретной медицинской области (врачи-исследователи) с использованием современного оборудования в специализированных медицинских центрах. Эти исследования имеют строгий протокол, разработанный и контролируемый специалистами в области проведения клинических или доклинических исследований. Для изучения действенности производится отбор участников для исключения лиц, потенциально не реагирующих на исследуемую терапию, а также для уменьшения числа возможных НЯ [8]. Как правило, действенность получают под контролем исследовательских организаций (контрактно-исследовательских – CRO) или медицинских отделов фармацевтических компаний. Важно, что вся полученная информация собирается по требованиям регулятора, который в будущем и будет регистрировать медицинскую технологию (лекарство, биопрепарат, изделия медицинского назначения и т.д.).

Действенность и эффективность не являются дискретными понятиями и являются частью одного диапазона, поэтому практически невозможно провести исследование только действенности или только эффективности [9]. Исследования по эффективности отражают ту медицинскую помощь, которая может быть предоставлена группам населения, проживающим на данной территории. При установлении эффективности отбор пациентов для исследования должен отражать гетерогенность популяции: информацию о проживающих в данном регионе, их заболеваниях, приверженность лечению и параллельное использование других МТ.

В клинических исследованиях как по выявлению действенности, так и эффективности используют субъективные и объективные данные, такие как появление или исчезновение определенных симптомов, лабораторные и инструментальные показатели, продолжительность времени до рецидива заболевания и т.д. Для разграничения этих понятий выделяют суррогатные, композитные и клинические «точки». Анализ исходов от применения медицинской технологии, например, работоспособность, качество жизни, смертность и т.д., также применяют как для понятия «эффективность», так и «действенность». Однако, это не всегда возможно из-за дефицита информации по эффективности [4].

Действенность характеризует внутреннюю валидность эксперимента, т.е. насколько полно исследование решает поставленные перед ним задачи, а эффективность – внутреннюю и внешнюю (в большей степени) валидность, или применимость результатов эксперимента к повседневной практике и возможность их обобщения [10]. Внутренняя валидность результатов зависит от исследователя и от самого исследуемого явления. Уровень внешней валидности может быть различным под воздействием таких факторов, как возраст, генетический фон, пол, расовая принадлежность, состояние национальной системы здравоохранения, отношения между врачом и пациентом и т.д. При этом

отмечено, что увеличение внешней валидности приводит к снижению внутренней, и наоборот. Поэтому необходимо равновесие, при котором удовлетворительная внутренняя валидность будет сочетаться с высоким уровнем внешней [8].

Основной критерий методологического различия между действенностью и эффективностью — пред-регистрационные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования.

РКИ являются идеальным методом оценки действенности, так как они минимизируют вероятность ошибок путем стандартизации вмешательства и двойного слепого подхода [9]. Однако РКИ, будучи по своей сути редуционистским методом, при анализе всех включенных в исследование пациентов («Intention-to-treat» analysis) подразумевает строгое следование протоколу, постоянную доступность МТ и — условно — стопроцентную приверженность лечению. РКИ также используются и для оценки эффективности, но имеют минимум ограничений в действиях исследователя по изменению дозы, схемы применения вмешательства или сопутствующей терапии, а также сравнение нового вмешательства идет с уже применяемым в практике, а не с плацебо [9]. Однако существуют примеры того, как результаты РКИ, показывающие эффективность некоторого вмешательства, не находят в достаточной мере своего воплощения в клинической практике или же применяются неадекватно [11–13]. Ситуация, при которой данные о действенности МТ не переходят в данные об эффективности и/или в клиническую практику, описывается в зарубежной литературе как «трудности перевода» (lost in translation) [14]. Kessler и соавт. (2011) предлагают решить эту проблему радикально, введя десятилетний мораторий на РКИ [15]. В течение этого срока исследователи смогут оценить потенциал накопленных экспериментальных данных и провести соответствующие исследования эффективности (например, ПКИ), причем многократно, в различных популяциях, регионах и т.д. ПКИ — это рандомизированное проспективное клиническое исследование, в котором, следуя рандомизации вмешательства, ведение пациента осуществляет врач-специалист [16]. ПКИ предназначены для сохранения преимуществ рандомизации при обработке полученных результатов в повседневной практике. Прагматическое исследование проводится среди пациентов, имеющих характерные сопутствующие заболевания или состояния и получающих сравниваемые варианты лечения в обычной практике, а также исследуются демографические группы по данным заболеваниям. ПКИ имеют также критерий исключения по соображениям безопасности, так как некоторые пациенты не станут получать исследуемое лечение в обычных условиях [9]. Также может быть проведен анализ полученных результатов для выявления факторов, которые могут опровергнуть сделанные выводы [17].

Возможности переноса данных действенности на эффективность. Трансляционные исследования

Действенность и эффективность, по сути, представляют собой единый континуум информации, меняющийся при приближении условий исследования к реальному. Существуют разные подходы к детализации этой величины.

Ноогвуд и соавт. (1995) предположили, что возможность соотнесения результатов действенности и

эффективности зависит от трех переменных [18]. Во-первых, от валидности: внутренняя валидность характерна для термина действенность; внутренняя и внешняя — эффективности. Во-вторых, от медицинского вмешательства: высокоструктурированное, краткосрочное характерно больше для действенности; долгосрочное, не столь жестко контролируемое — эффективности. В-третьих, от исходов: изменение отдельных показателей или симптомов — действенность; более комплексный подход — эффективность [18].

Для правильного позиционирования испытания между ПКИ и РКИ с учетом целей исследования была создана схема PRECIS (Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary). Первоначальной задачей схемы было описание дизайна с помощью узловых или ступенчатых диаграмм, где каждый из ее десяти доменов представлен линией, иллюстрирующей диапазон от прагматических до РКИ. Однако, были созданы различные модификации, включающие количественное определение места исследования в данном диапазоне, используя числовые рейтинговые системы. Всем десяти доменам по отдельности выставляются баллы (чаще от 1 до 5), после чего испытанию ставится оценка — среднее арифметическое от баллов каждой из составляющих [19].

Сведения о действенности и эффективности, хотя и имеют разное применение, считаются одинаково необходимыми в ОМТ. Потребность в накоплении комплексной информации о механизме действия, безопасности, действенности и эффективности МТ привела к появлению нового, синтетического типа биомедицинских исследований, известных как трансляционные (операционные). Их целью является реализация фундаментальных знаний и результатов научных открытий в повседневной клинической практике [20]. На сегодняшний день переход от фундаментальных исследований к клиническим занимает не один десяток лет, и далеко не каждое научное открытие транслируется в практику [21–24].

Структура трансляционного исследования по-прежнему остается предметом споров. В 2007 году в ходе разработки так называемой «Дорожной карты медицинских исследований Национального Института Здоровья» была предложена наиболее широко используемая сегодня концепция «трех Т», соответствующих трем периодам трансляции [25]. Период первый (Т1) соответствовал переходу от данных фундаментального исследования к клинической действенности. Период второй (Т2) — переход от действенности к клинической эффективности. Период третий — Т3, переход от эффективности к реализации на уровне организации здравоохранения [26]. Следует отметить, что разными авторами суть самих стадий может пониматься по-разному [25, 27, 28].

В целом же, можно сказать, что трансляционное исследование проходит «доклиническую» (фундаментальную), «клиническую» и «постклиническую» стадии; целью последней является оценка вмешательства в условиях реальной практики [29]. Иначе говоря, это движение «от лабораторного стола к постели больного» (from bench to bedside) и далее — к системе здравоохранения [30].

Результатом доклинических исследований является информация о токсичности лекарств, фармакокинетических показателях и т.д. В любом случае возникает вопрос о правомерности экстраполяции этих данных на человеческий организм, кроме того, далеко не для всех

заболеваний разработаны репрезентативные модели [31]. Вместе с тем, проведение доклинических исследований позволяет существенно сократить затраты на проведение первой и последующих фаз клинических исследований, отсеивая на столь раннем этапе принципиально неэффективные или опасные лекарства. Некоторые исследователи видят выход в использовании биомаркеров, то есть доступных для определения и оценки у человека и лабораторного животного величин, как объектов трансляции фундаментальных исследований в клинические. Результаты клинического и доклинического испытания должны быть сопоставимы (например, благодаря биомаркерам) и подчиняться единой логике, для чего был создан консорциум по биомаркерам (Biomarkers Consortium) [32].

Фармацевтические компании разрабатывают системы по управлению данными, такие как платформа tranSMART, позволяющая ученым размещать и обмениваться данными, например клиническими наблюдениями или случаями нежелательных эффектов и т.п. Исследователи Schumacher et al предлагают создать целостную систему, включающую программное обеспечение для мониторинга настоящих испытаний и аккумуляции получаемой информации, например OpenClinica, базы данных геномики, протеомики и метаболомики, tranSMART, вспомогательных ресурсов и системы общего анализа, такие как Genedata Analyst [33].

Были созданы гранты, такие как Clinical and Translational Science Awards (CTSAs), The Translational Medical Research Award, Bedside-to-Bench Award для поощрения исследований в области трансляционной медицины [34]. Многие исследовательские медицинские центры, такие как City of Hope в Калифорнии, на полученные средства создали центры по проведению трансляционных исследований [35].

В Российской Федерации (РФ) в 2011 году была проведена Всероссийская научная школа «Трансляционная медицина: международный опыт и тенденции развития в России», по итогам которой было решено сосредоточиться на ускорении внедрения результатов фундаментальных исследований в клиническую практику за 3–5 лет и формировании «дорожных карт» [36]. В РФ многие крупные научные центры, такие как Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, получили гранты Правительства на проведение трансляционных исследований. С 2014 года выпускает-

ся научно-практический рецензируемый медицинский журнал «Трансляционная медицина», публикующий статьи и обзоры, посвященные новым подходам внедрения научных разработок в клиническую практику [37].

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, определение действенности и эффективности является одним из важнейших элементов ОМТ. Но многие исследователи сегодня констатируют крен в сторону экспериментальных исследований, не предоставляющих информации о поведении МТ в условиях реальной практики. В определенной степени это выгодно фармацевтическим компаниям. Во-первых, действенность МТ скорее будет выше эффективности, поскольку последняя подразумевает сочетание свойств МТ с внешними условиями, например, с обеспечением доступности вмешательства, высокой приверженности лечению и т.д. Во-вторых, оценка эффективности означает затраты на дополнительный этап исследований (неинтервенционные исследования), в котором решающую роль должны играть корректно выполненные прагматические или обсервационные исследования, в результате которых может быть выявлена низкая или даже нулевая эффективность МТ [38].

Вместе с тем, необходимость оценки эффективности очевидна, ведь именно эта информация позволяет клиницисту принять решение о применении той или иной МТ в ходе терапии. Важнейшее значение здесь имеют условия, в которых проводились исследования, насколько они аналогичны тем условиям, с которыми имеет дело врач: контингент пациентов, национальная система здравоохранения и т.п. Поэтому были предложены системы оценки применимости результатов действенности к реальной клинической практике (например, RE-AIM, PRECIS) [19, 39].

Преимущество исследований действенности и эффективности позволила бы повысить их информативность. Проблема разрозненности биомедицинских данных может быть решена путем проведения трансляционных (операционных) исследований, в рамках которых МТ оценивается и с позиций фундаментальной науки. Процесс трансляции длителен, однако в конечном итоге дает целостное и всестороннее представление об исследуемой МТ, что в свою очередь позволит правильно внедрить ее в клиническую практику и систему здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

- Garrido MV, Kristensen FB, Nielsen CP, et al. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. ВОЗ; 2010.
- Хабриев РУ, Ягудина РИ, Правдюк НГ. Оценка технологий здравоохранения. М.: Медицинское информационное агентство; 2013.
- Белоусов ЮБ, ред. Оценка медицинских технологий. М.: ОКИ; 2013.
- Kleijnen S, George E, Goulden S, et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions. Value In Health 2012; (15): 954–60.
- High Level Pharmaceutical Forum. Core principles on relative effectiveness. 2008.
- Available from: <http://www.inahta.net>.
- Wagner P, Srivastava S. New paradigms in translational science research in cancer biomarkers. Translational Research 2012; (4): 343–53.
- Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, et al. A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies. Journal of Clinical Epidemiology 2006; (10): 1040–48.
- Singal A, Higgins P, Waljee A. A Primer on Effectiveness and Efficacy Trials. Clinical and Translational Gastroenterology 2014; (5): 1–4.
- Marchand E, Stice E, Rohde P, et al. Moving from efficacy to effectiveness trials in prevention research. Behaviour Research and Therapy 2011; (1): 32–41.

REFERENCES

- Garrido MV, Kristensen FB, Nielsen CP, et al. Health technology assessment and health policy in Europe. WHO; 2010 (in Russian).
- Habrieve RU, Yagudina RI, Pravdyuk NG. Health technology assessment. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013 (in Russian).
- Belousov YuB, ed. Health Technology Assessment. Moscow: OKI; 2013 (in Russian).
- Kleijnen S, George E, Goulden S, et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions. Value In Health 2012; (15): 954–60.
- High Level Pharmaceutical Forum. Core principles on relative effectiveness. 2008.
- Available from: <http://www.inahta.net>.
- Wagner P, Srivastava S. New paradigms in translational science research in cancer biomarkers. Translational Research 2012; (4): 343–53.
- Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, et al. A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies. Journal of Clinical Epidemiology 2006; (10): 1040–48.
- Singal A, Higgins P, Waljee A. A Primer on Effectiveness and Efficacy Trials. Clinical and Translational Gastroenterology 2014; (5): 1–4.
- Marchand E, Stice E, Rohde P, et al. Moving from efficacy to effectiveness trials in prevention research. Behaviour Research and Therapy 2011; (1): 32–41.

11. Behnke LM, Solis A, Shulman SA, et al. Targeted Approach to Reducing Overutilization: Use of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease. *Popul Health Manag.* 2013; 16(3): 164–8.
12. Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2003; (41): 56–61.
13. Hingwala J, Diamond J, Tangri N, et al. Underutilization of peritoneal dialysis: the role of the nephrologist's referral pattern. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(3): 732–40.
14. Lenfant C. Clinical Research to Clinical Practice – Lost in Translation? *N Engl J Med.* 2003; (349): 868–74.
15. Kessler R, Glasgow RE. A proposal to speed translation of healthcare research into practice: dramatic change is needed. *Am J Prev Med.* 2011; 40(6): 637–644.
16. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008; 337: a2390.
17. Sox HC. Defining comparative effectiveness research: the importance of getting it right. *Med Care* 2010; 48 [6 Suppl]: S7–8.
18. Hoagwood K, Hibbs E, Brent D, Jensen P. Introduction to the special section: efficacy and effectiveness in studies of child and adolescent psychotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1995; (63): 683–87.
19. Gaglio B, Phillips S, Heurtin-Roberts S, et al. How pragmatic is it? Lessons learned using PRECIS and RE-AIM for determining pragmatic characteristics of research. *Implementation Science* 2014; (9): 96.
20. Keramaris N, Kanakaris N, Tzioupis C, et al. Translational research: From benchside to bedside. *Injury* 2008; (6): 643–50.
21. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research – “Blue Highways” on the NIH roadmap. *Journal of the American Medical Association* 2007; 297(4): 403–6.
22. Balas EA, Boren SA. Yearbook of Medical Informatics. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. Managing Clinical Knowledge for Healthcare Improvement. Stuttgart; 2000.
23. Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvas TC, et al. Life cycle of translational research for medical interventions. *Science* 2008; 321(5894): 1298–9.
24. Trochim W, Kane C, Graham MJ, et al. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin Transl Sci.* 2011; 4(3): 153–62.
25. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research – “blue highways” on the NIH roadmap. *JAMA* 2007; (297): 403–6.
26. Dougherty D, Conway PH. The “3T’s” road map to transform US health care: the “how” of high-quality care. *JAMA* 2008; (299): 2319–21.
27. Drolet B, Lorenzi N. Translational research: understanding the continuum from bench to bedside. *Translational Research* 2011; (1): 1–5.
28. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genetics in Medicine* 2007; 9(10): 665–74.
29. Sung NS, Crowley WF Jr, Genel M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA* 2003; (289): 1278–87.
30. Cao Y. Antiangiogenic cancer therapy: why do mouse and human patients respond in a different way to the same drug? *The International Journal of Developmental Biology* 2011; (55): 557–62.
31. Wehling M. Assessing the translatability of drug projects: what needs to be scored to predict success? *Nat Rev Drug Discov* 2009; (8): 541–46.
32. Wang P, Heinszen R, Oliveri M, et al. Bridging Bench and Practice: Translational Research for Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2009; (34): 204–12.
33. Schumacher A, Rujan T, Hoefkens J. A collaborative approach to develop a multi-omics data analytics platform for translational research. *Appl Transl Genomic.* Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atg.2014.09.010>.
34. Yao Q, Lyu P, Ma F, et al. Global informetric perspective studies on translational medical research. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013; (13): 77.
35. Grunseth M, Chen C, Cook S, et al. Surveying the best in translation. *Nature Biotechnology* 2014; 32(5): 415–18.
36. Отчет о проведении всероссийской научной школы «Трансляционная медицина: международный опыт и тенденции развития в России». Москва. 3 ноября 2011.
37. Available from: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=10962.
38. Kent DM, Alsheikh-Ali A, Hayward RA. Competing risk and heterogeneity of treatment effect in clinical trials. *Trials* 2008, (9): 30.
39. Available from: http://www.re-aim.hnfe.vt.edu/forms/reaim_framework_constructs_checklist.pdf
11. Behnke LM, Solis A, Shulman SA, et al. Targeted Approach to Reducing Overutilization: Use of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease. *Popul Health Manag.* 2013; 16(3): 164–8.
12. Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2003; (41): 56–61.
13. Hingwala J, Diamond J, Tangri N, et al. Underutilization of peritoneal dialysis: the role of the nephrologist's referral pattern. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(3): 732–40.
14. Lenfant C. Clinical Research to Clinical Practice – Lost in Translation? *N Engl J Med.* 2003; (349): 868–74.
15. Kessler R, Glasgow RE. A proposal to speed translation of healthcare research into practice: dramatic change is needed. *Am J Prev Med.* 2011; 40(6): 637–644.
16. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008; 337: a2390.
17. Sox HC. Defining comparative effectiveness research: the importance of getting it right. *Med Care* 2010; 48 [6 Suppl]: S7–8.
18. Hoagwood K, Hibbs E, Brent D, Jensen P. Introduction to the special section: efficacy and effectiveness in studies of child and adolescent psychotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1995; (63): 683–87.
19. Gaglio B, Phillips S, Heurtin-Roberts S, et al. How pragmatic is it? Lessons learned using PRECIS and RE-AIM for determining pragmatic characteristics of research. *Implementation Science* 2014; (9): 96.
20. Keramaris N, Kanakaris N, Tzioupis C, et al. Translational research: From benchside to bedside. *Injury* 2008; (6): 643–50.
21. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research – “Blue Highways” on the NIH roadmap. *Journal of the American Medical Association* 2007; 297(4): 403–6.
22. Balas EA, Boren SA. Yearbook of Medical Informatics. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. Managing Clinical Knowledge for Healthcare Improvement. Stuttgart; 2000.
23. Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvas TC, et al. Life cycle of translational research for medical interventions. *Science* 2008; 321(5894): 1298–9.
24. Trochim W, Kane C, Graham MJ, et al. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin Transl Sci.* 2011; 4(3): 153–62.
25. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research – “blue highways” on the NIH roadmap. *JAMA* 2007; (297): 403–6.
26. Dougherty D, Conway PH. The “3T’s” road map to transform US health care: the “how” of high-quality care. *JAMA* 2008; (299): 2319–21.
27. Drolet B, Lorenzi N. Translational research: understanding the continuum from bench to bedside. *Translational Research* 2011; (1): 1–5.
28. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genetics in Medicine* 2007; 9(10): 665–74.
29. Sung NS, Crowley WF Jr, Genel M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA* 2003; (289): 1278–87.
30. Cao Y. Antiangiogenic cancer therapy: why do mouse and human patients respond in a different way to the same drug? *The International Journal of Developmental Biology* 2011; (55): 557–62.
31. Wehling M. Assessing the translatability of drug projects: what needs to be scored to predict success? *Nat Rev Drug Discov* 2009; (8): 541–46.
32. Wang P, Heinszen R, Oliveri M, et al. Bridging Bench and Practice: Translational Research for Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2009; (34): 204–12.
33. Schumacher A, Rujan T, Hoefkens J. A collaborative approach to develop a multi-omics data analytics platform for translational research. *Appl Transl Genomic.* Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atg.2014.09.010>.
34. Yao Q, Lyu P, Ma F, et al. Global informetric perspective studies on translational medical research. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013; (13): 77.
35. Grunseth M, Chen C, Cook S, et al. Surveying the best in translation. *Nature Biotechnology* 2014; 32(5): 415–18.
36. Report on the Russian Scientific School «Translational Medicine: international experience and development trends in Russia». Moscow. November 3, 2011 (in Russian).
37. Available from: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=10962.
38. Kent DM, Alsheikh-Ali A, Hayward RA. Competing risk and heterogeneity of treatment effect in clinical trials. *Trials* 2008, (9): 30.
39. Available from: http://www.re-aim.hnfe.vt.edu/forms/reaim_framework_constructs_checklist.pdf

ОБ АВТОРАХ:

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
 Колбин Алексей Сергеевич. Заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, профессор, д-р мед. наук.

Санкт-Петербургский государственный университет. Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9.
 Гапешин Роман Андреевич. Студент.
 Малышев Станислав Михайлович. Студент.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Колбин Алексей Сергеевич; alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила 05.02. 2015 г.

AUTHORS:

First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, 6–8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.
 Kolbin AS. Head of the Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine. Professor, Doctor of Medical Sciences.

Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation.
 Gapeskin RA. Student.
 Malyshev SM. Student.

Принята к печати 27.02.2015 г.