

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ: РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНДУСТРИИ

Ф.И. Беялов*

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100

Проанализированы связи фармацевтической индустрии с медицинской наукой и практикой. Рассмотрены вопросы влияния фармацевтических компаний на исследования лекарственных препаратов, на публикации результатов исследований, на государственные контролирующие органы, врачей и научных работников.

Ключевые слова: конфликт интересов, фармацевтическая индустрия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):420-425

Drugs efficiency and safety: the role of pharmaceutical industry

F.I. Belyalov*

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Microrion Yubileiniy 100, Irkutsk, 664079 Russia

Relationships of pharmaceutical industry with medical science and practice are analyzed. The influence of pharmaceutical industry on clinical trials, journal publications, governmental organizations, physicians and researchers is discussed.

Key words: conflict of interest, pharmaceutical industry.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):420-425

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): fbelyalov@mail.ru

Введение

Несмотря на впечатляющие достижения современной хирургии и широкое распространение альтернативных подходов, фармакологические препараты остаются ведущими средствами лечения и профилактики заболеваний человека. Фармакологическая индустрия ежегодно внедряет в клиническую практику десятки новых лекарственных средств. Вместе с тем разработка нового препарата требует все более значительных ресурсов. По данным Tufts CSDD 2014 Cost Study вывод нового препарата на рынок обходится в среднем в \$2,6 млрд. Такие затраты под силу только крупным фармацевтическим компаниям, деятельность которых, как и компаний в других видах бизнеса, основана на получении максимальной прибыли от продажи товаров.

В условиях жесткой конкуренции продвижение препаратов на рынок осуществляется с использованием широкого спектра методов, направленных на увеличение продаж товара. Вместе с тем в области здоровья человека как индивидуумы, так и общество в целом заинтересованы в более объективных и надежных критериях полезности и безопасности производимого фармацевтической индустрией продукта.

В настоящей работе обсуждается влияние фармацевтической индустрии на оценку эффективности и безопасности лекарств через организацию исследований, представление научных данных, позицию прак-

тикующих врачей, научных работников и контролирующих государственных органов.

Рандомизированные контролируемые исследования

Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) считаются наиболее надежными научными доказательствами эффективности и безопасности препаратов. Процедура проведения клинических исследований регламентируется документами Good Clinical Practice и стандартом ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Однако существует немало факторов, которые могут существенно повлиять на результаты научных исследований и на практические рекомендации.

В последние годы большая часть исследований проводится частными контрактными исследовательскими организациями (contract research organization, CRO), позволяющими снизить расходы, ослабить требования к качеству проведения исследований и усилить контроль со стороны заказчика за исследованием, по сравнению с академическими научными учреждениями [1]. Таким образом, можно существенно ограничить доступ исследователей к данным, анализу, интерпретации результатов, формированию заключения, публикациям.

Для внедрения нового лекарственного препарата крайне важно провести плацебо-контролируемое исследование, что противоречит Хельсинской декларации, поскольку часть пациентов не будет получать необходимого лечения. Поэтому чаще проводят сравнение нового препарата с уже известными лекарственными средствами.

Сведения об авторе:

Беялов Фарид Исмагильевич – д.м.н., профессор кафедры геронтологии и гериатрии ИГМАПО

Существует большое количество приемов, позволяющих повысить вероятность положительного результата исследования. Например, в качестве сравнимого средства отбирают менее достойного конкурента или выбирается неоправданно низкая или высокая доза (с повышением частоты побочных эффектов) лекарства сравнения. Нередко включают несколько комбинированных конечных точек исследования и корректируют их по ходу исследования.

Показана существенная связь результатов исследований с типом финансирования. Мета-анализ 370 РКИ из Кокрейновской библиотеки показал, что в заключениях исследований, финансируемых коммерческими организациями, изучаемый препарат в 5 раз чаще рекомендовался как средство выбора по сравнению с исследованиями, финансируемыми некоммерческими организациями [2]. Только характер финансирования и двойной слепой контроль достоверно влияли на характер заключения.

Ridker P. и соавт. проанализировали 205 крупных РКИ в области кардиологии и показали, что если исследование поддерживалось некоммерческими организациями, то положительное заключение об эффекте препарата было сделано в 39% случаев, если финансирование было смешанным – в 54%, а при финансировании только коммерческими организациями – в 65% ($p=0,002$) [3]. Независимо от типа финансирования в исследованиях с суррогатными конечными точками положительные результаты были достоверно чаще, чем с клиническими конечными точками (67% против 54%; $p=0,02$). Аналогичные выводы получены и в ряде других исследований [4-6].

В случае неблагоприятных результатов исследования фармацевтические компании мало заинтересованы в их широкой огласке и обсуждении. Результаты 31% исследований антидепрессантов, зарегистрированных в FDA, так и не были опубликованы, включая почти все исследования с отрицательными или сомнительными результатами [7]. Кроме того, некоторые исследования с отрицательными результатами по данным экспертизы FDA публиковались с положительным заключением.

В РКИ нестероидные противовоспалительные препараты, поддерживаемые производителем, в 71% оказались равными, а в 29% – лучше сравниваемых средств, при этом в 86% – менее токсичными, чем конкуренты. И если заключения о превосходстве препарата подкреплялись приведенными в статье данными, то вывод о более низкой токсичности нашел подтверждение лишь в 55% публикаций [8].

Широкую известность получил феномен повышения риска тромбозов (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) при назначении селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, которые меньше, чем обычные про-

тивовоспалительные препараты повреждают слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки. Как было позднее выяснено, в компании Merck к моменту вывода на рынок в 1999 г. препарата рофекоксиб были данные о повышенном сердечно-сосудистом риске [9]. Завершенное в 2000 г. крупное исследование VIGOR подтвердило протромботические эффекты рофекоксиба, однако эти данные не были должным образом проанализированы и оценены, и препарат продолжал широко использоваться до отзыва его с рынка в 2004 г. [10]. В ходе дальнейших исследований было выяснено, что неселективные противовоспалительные препараты, возможно, за исключением напроксена, также повышают риск тромбозов [11].

Крупное исследование SMART, необходимое для продвижения пролонгированного ингалируемого бронходилататора салметерола на североамериканский рынок, было досрочно остановлено в 2003 г. из-за достоверного повышения частоты респираторной смерти и смерти от астмы. По требованию FDA в 2003 г. в инструкцию по применению препарата было записано предупреждение, содержащее результаты исследования SMART (в России подобные предупреждения фармацевтические компании обычно не публикуют). А вот официальный отчет по исследованию был опубликован только в 2006 г. без детального анализа выявленной серьезной проблемы [12]. Позднее исследователи выявили подобные проблемы у других ингаляционных пролонгированных бета2-агонистов [13].

При отсутствии достоверных различий по первичному исходу в РКИ, поддерживаемых индустрией, чаще используется анализ подгрупп без детального описания гипотезы и тестирования взаимодействий [14, 15]. Соответственно, анализ подгрупп должен выполняться согласно правилам и требует осторожности при формулировании заключения работы [16].

Мета-анализы исследований и систематические обзоры

Мета-анализ объединенных данных многих исследований, выбранных путем систематического обзора источников, позволяет сделать обобщенное заключение об эффективности лечения, и рассматривается как наивысший уровень доказательности, сходный с большими РКИ.

Однако финансовые связи с компаниями, производящими лекарства, могут повлиять если не на результаты исследования, то на положительные заключения по результатам исследования [17].

Включение в мета-анализ неопубликованных РКИ ингибитора нейраминидазы оселтамивира, который широко используется для лечения гриппа, привело к заключению о его неэффективности в предупреждении осложнений гриппа [18]. Результаты этой работы не вы-

зывают удивления, т.к. хорошо известно, что многие исследования с отрицательным результатом часто не публикуются. Систематические обзоры эффективности ингибиторов нейрамидиназы продемонстрировали эффективность в 88% в исследованиях с конфликтом интересов, и только 17% – без такового [19].

Выводы мета-анализов применения ингаляционных пролонгированных бета2-агонистов у пациентов с бронхиальной астмой существенно различаются в зависимости от конфликта интересов. Так, в заключении Кокрейновского мета-анализа читаем: «В сравнении с плацебо мы выявили повышенный риск серьезных неблагоприятных событий при регулярном использовании салметерола. Обнаружено очевидное повышение риска смерти от астмы (в 6,1 раза) у пациентов, не применявших ингаляционные кортикостероиды. Хотя повышение смертности от астмы у пациентов, применявших ингаляционные кортикостероиды, было меньше, широкий доверительный интервал не позволяет заключить, что ингаляционные кортикостероиды устраняют риск регулярного применения салметерола» [20]. Такой же вывод был сделан в работе R.Shelley [13]. Заключение другого мета-анализа аналогичных РКИ, проведенного участниками исследования SMART с конфликтом интересов заметно отличается: «Салметерол в комбинации с ингаляционными кортикостероидами снижает риск тяжелых обострений астмы, не изменяет риск госпитализаций по поводу астмы и, возможно, не изменяет риска смерти от астмы или интубации по сравнению с лечением только ингаляционными кортикостероидами» [21]. Различия в заключениях мета-анализов исследований, выполненных независимыми и зависимыми от производителя исследовательскими группами, обнаружены у другого ингаляционного пролонгированного бета2-агониста – формотерола [22, 23].

Объективность анализов, проведенных в рамках Кокрейновской организации в последние годы снизилась. Показано, что работы, которые не спонсировались, реже рекомендовали исследуемое лекарство, чем поддержанные фармацевтической индустрией [24].

В мета-анализах, опубликованных в журналах с высоким индексом цитирования, редко публикуется конфликт интересов [25]. Эта проблема существует и в Кокрейновских анализах. Например, из 151 работы 2010 г. лишь в 11% была указана связь авторов со спонсорами, и только в 30% работ отмечен характер финансирования исследований [26].

Научные журналы и цифровые технологии

Во многих странах разрешено рекламировать лекарственные препараты только для докторов. Большая часть журналов, включая такие авторитетные из-

дания, как *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, содержат рекламу лекарств. Доходы от рекламы составляют весомую часть (до трети) бюджета журналов, сопоставимы с доходами от подписки и даже существенно превосходят их (до 8 раз) [27]. Кроме того, фармацевтические компании оплачивают дополнительные выпуски журнала и репринты результатов своих исследований, а распространение журналов по всему миру через маркетинговые отделы увеличивает число подписчиков журнала.

Анализ рекламных материалов в ведущих медицинских журналах показал, что в 32% из них заголовки содержали неверную информацию об эффективности препаратов, а в 44% – информация может привести к неправильному назначению лекарственного средства, т.к. не содержит необходимую дополнительную информацию [28]. В 44% рекламные слоганы не подкреплены ссылками на соответствующие исследования, например, препарат рекомендуется пациентам, которые не изучались в специальных исследованиях [29].

Фармацевтические компании весьма чувствительны к критике, поскольку это может повлечь существенные финансовые потери. Широкую известность получила публикация в *Annals of Internal Medicine* критического анализа научной точности рекламы лекарственных препаратов в десяти ведущих медицинских журналах [28]. Авторы сделали заключение, что в 34% рекламные материалы следовало существенно скорректировать, а в 28% – не допускать к печати. После публикации в журнале существенно сократилось количество рекламных материалов, и журнал потерял примерно \$1-1,5 млн.

Большинство авторитетных журналов стремятся устранить конфликт интересов, но это очень непросто, т.к. издательства получают прибыль от публикации исследований, финансируемых коммерческими компаниями, рекламы и т.д. Коммерческое давление заставило редакторов ведущих медицинских журналов, включая *Annals of Internal Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet* опубликовать совместное заявление о серьезных проблемах, требующих адекватных мер по повышению объективности публикуемой информации [30]. Требования к рукописям, направляемым в медицинские журналы, были дополнены разделом конфликта интересов, где записано, что все авторы и рецензенты должны открыть потенциальные источники конфликта интересов, включая финансовые и личные интересы [31]. Редакторы журналов не должны принимать решение о публикации при наличии потенциального конфликта интересов, связанного со статьей. Следует описать роль

спонсоров в дизайне исследования, сборе, анализе, интерпретации данных, написании работы и решении о публикации.

В последние годы важным каналом влияния на позицию практикующих врачей стали цифровые технологии, на которые компании тратят до 25% маркетингового бюджета. На популярных интернет-ресурсах, например, в медицинских социальных сетях (Doximity, Sermo, Доктор на работе и т.п.), справочники лекарственных препаратов (Видаль, РЛС, RxList) активно применяются маркетинговые инструменты, включая рекламу, спонсируемые дискуссии на форумах, получение оценок врачей через опросы и т.д. Известная профессиональная сеть для русскоязычных врачей «Доктор на работе» активно сотрудничает с фармацевтическими компаниями, и получила в 2013 г. около \$500 тыс чистой прибыли.

Для продвижения информации о лекарственных препаратах широко используются приложения для мобильных устройств. Например, в популярной программе Eprocrates на каждый вложенный доллар спонсор получает 3 доллара через систему новостных оповещений DocAlert [32].

Рекомендации

Группами ведущих специалистов медицинских обществ разрабатываются рекомендации (guidelines) для практикующих врачей, которые содержат предложения по диагностике и лечению на основе анализа достоверности результатов исследований. Такой подход позволяет повысить качество информации, уменьшить риск ошибок, и должен снизить влияние конфликта интересов.

Вместе с тем, анализ национальных рекомендаций США и Канады с 2000 по 2010 гг. выявил конфликт интересов у 52% экспертов, при этом в рекомендациях, получающих поддержку государства – у 16%, финансирующихся из негосударственных источников – у 69% [33].

Нередко в рекомендациях авторитетных профессиональных организаций предлагается использовать препараты, не дожидаясь надежных доказательств эффективности и безопасности. Например, при стабильной стенокардии Европейское общество кардиологов рекомендовало использовать ивабрадин до завершения исследования SIGNIFY, в котором выяснилось, что препарат не только неэффективен, но и может повысить риск сердечно-сосудистых событий [34, 35].

Дронедарон был рекомендован в качестве препарата первого ряда для лечения фибрилляции предсердий в европейских рекомендациях, а позднее анализ исследования PALLAS показал, что дронедарон может увеличить риск сердечно-сосудистых событий, особенно

при персистирующих формах и сердечной недостаточности [36, 37].

Стремление к повышению объективности рекомендаций привело ряд профессиональных организаций к выводу о необходимости создания экспертных групп, где большинство специалистов не имеют конфликта интересов [38].

Врачи и научные работники

Врачи назначают основную часть лекарственных препаратов, выписываемых по рецептам и реализуемых без рецептов, поэтому маркетинговые отделы фармацевтических компаний уделяют существенное внимание работе с практикующими врачами. Используются различные формы укрепления связи с врачами, помогающие продвижению препаратов: предоставление образцов препаратов, подарки, компенсация затрат на образование, посещение конференций, платежи за консультации и выступления, участие в исследованиях и совещательных комитетах и т.д. [39].

По данным опроса врачей Австралии 41% врачей участвовали в спонсируемых фармацевтическими компаниями исследованиях, приглашались на конференции, получали оплату за консультации и участие в консультативных советах [40]. Старшие коллеги активно подключали к участию в маркетинговых мероприятиях и резидентов, проходящих подготовку к самостоятельной врачебной деятельности [41].

Анализ данных опроса врачей из Массачусетса показал, что 71% врачей в 2009 г. получили вознаграждение от производителей лекарств и медицинских устройств [42]. В целом за два с половиной года сумма вознаграждений составила \$77 млн.

Несмотря на многочисленные публикации об этических проблемах между врачами и фармацевтической индустрией, в большинстве лечебных учреждений сохраняется разрешительный принцип в отношении маркетинговой активности фармацевтических компаний.

Важное значение фармацевтические компании придают работе с научными работниками и opinion leader – высококвалифицированными специалистами, мнение которых существенно влияет на практикующих врачей, и способно увеличить продажи препаратов. Оплата лекций, поездок на конференции, спонсирование публикаций могут снизить объективность суждений об эффективности и безопасности препаратов. Вместе с тем, невысокая заработная плата, недостаточная финансовая поддержка научной работы, ограниченные возможности посещения конференций значительно повышают заинтересованность специалистов в сотрудничестве с фармацевтическими компаниями.

Осознавая возможные негативные последствия финансирования врачей медицинской индустрией, во мно-

гих странах разрабатываются и внедряются законы (например, Physician Payments Sunshine Act), требующие открытой информации о получении финансовой помощи врачами США. Работает федеральный веб-сайт Open Payments, где можно получить информацию о вознаграждении любого врача или госпиталя.

Европейская федерация фармацевтических предприятий и ассоциаций разработала «Кодекс по раскрытию информации о платежах, полученных работниками здравоохранения и медицинскими организациями от фармацевтических компаний». В нашей стране планируется размещение такой информации на сайте Российской ассоциации международных фармацевтических производителей.

В результате борьбы с конфликтом интересов количество визитов к врачу медицинских представителей фармацевтических компаний в США существенно уменьшилось (с 77 до 55%) [43].

Контролирующие органы

Независимые государственные органы призваны контролировать фармацевтический рынок. В частности, важная роль в регуляции фармацевтического рынка принадлежит американскому Комитету по контролю пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA), Европейскому агентству по лекарствам (European Medicines Agency, EMA), Росздравнадзору в России.

Вместе с тем, существуют финансовые связи производителей лекарственных препаратов, государственных служащих и привлекаемых консультантов. В конце 2003 г. в системе Национальных институтов здоровья США (the National Institutes of Health, NIH) были выявлены финансовые связи ряда сотрудников и фармацевтических компаний, противоречащие этической программе организации и потребовавшие административных мер, запрещающих работникам сотрудничать с фармацевтическими компаниями и получать вознаграждение от них [44].

Неоправданно широкое применение противопалительных препаратов группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (коксибов), повышающих риск сердечно-сосудистых катастроф, было поддержано комитетом FDA. Выяснилось, что 10 из 32 голосующих членов комитета FDA, давшего разрешение на применение препаратов, имели финансовые связи с производителями [45]. Из 30 голосов, отданных этими 10 членами (каждый член комитета имеет 3 голоса), 28 голосов были за сохранение рофекоксиба, целекоксиба и вальдекоксиба на рынке, в то время как из 66 голосов остальных 22 членов за сохранение препаратов на рынке отдано только 37 голосов. Расследование показало, что 28% членов разных комитетов FDA имели кон-

фликт интересов в форме консультаций, контрактов, грантов и инвестиций от фармацевтических компаний [46]. Выявленные проблемы привели к серьезному реформированию FDA.

Заключение

Фармацевтическая индустрия играет важную роль в современной медицинской науке и практике. Многие прорывные открытия в медицине были сделаны при участии и поддержке фармацевтических компаний. Создание новых лекарственных препаратов, спасающих жизни людей, – результат интенсивного труда большой армии химиков, фармакологов, клиницистов и менеджеров.

Благодаря деятельности фармацевтических компаний врачи получают современную информацию, доступ к новым лекарствам и технологиям лечения пациентов. Вместе с тем, большие финансовые затраты на разработку препаратов, ориентация фармацевтических компаний на получение максимальной прибыли и жесткая конкуренция создают условия для неадекватного использования лекарственных средств. Влияние фармацевтической индустрии на объективность результатов научных исследований привело к существенному снижению доверия со стороны профессионального медицинского сообщества [47].

Обеспечить оптимальную оценку и адекватное применение лекарственных средств должна система, включающая жесткий контроль государственных органов над регистрацией и продвижением на рынок лекарственных препаратов, основанный на максимально надежных доказательных исследованиях их эффективности и безопасности. Обязательным условием допуска лекарственных препаратов в медицинскую практику должны быть крупные рандомизированные контролируемые исследования с беспристрастным научным анализом результатов независимыми экспертами.

Декларирование конфликта интересов в медицинских изданиях, в публичных выступлениях также важны для объективной оценки информации практикующими врачами.

В настоящее время имеется существенный дефицит отечественных исследований конфликта интереса в медицинской науке и практике. Полагаем, что открытое обсуждение проблем взаимоотношения фармацевтической индустрии и медицинского сообщества на страницах ведущих отечественных журналов должно способствовать адекватному применению лекарственных препаратов практикующими врачами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Lo B., Field M.J., eds. Institute of Medicine. Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington, D.C.: The national academies press: 2009.
2. Als-Nielsen B., Chen W., Gluud C., et al. Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials: A Reflection of Treatment Effect or Adverse Events? JAMA. 2003;290:921-8.
3. Ridker P.M., Torres J. Reported Outcomes in Major Cardiovascular Clinical Trials Funded by For-Profit and Not-for-Profit Organizations: 2000-2005. JAMA 2006;295:2270-4.
4. Lundh A., Sisondo S., Lexchin J., et al. Industry sponsorship and re-search outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 12: MR000033.
5. Lexchin J., Bero L.A., Djulbegovic B., Clark. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ 2003;326;1167-70.
6. Perlis R.H., Perlis C.S., Wu Y., et al. Industry Sponsorship and Financial Conflict of Interest in the Reporting of Clinical Trials in Psychiatry. Am J Psychiatry 2005;162:1957-60.
7. Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E., et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. N Engl J Med 2008;358:252-60.
8. Rochon P.A., Gurwitz J.H., Simms R.W., et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. Arch Intern Med 1994;154(2):157-63.
9. Krumholz H.M., Ross J.S., Presler A.H., et al. What have we learnt from Vioxx? BMJ 2007;334:120-3.
10. FitzGerald G.A. Coxibs and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2004;351;1709-11.
11. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011; 342:c7250.
12. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R., et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol. Chest 2006;129:15-26.
13. Shelley R.S., Andrew J.W., Buckley N.S. Long-acting Beta-Agonists with and without Inhaled Corticosteroids and Catastrophic Asthma Events. The American Journal of Medicine 2010;123(4):322-8.
14. Sun X., Briel M., Busse J.W., et al. The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials: systematic review. BMJ 2011;342:d1569.
15. Kasenda B., Schandelmaier S., Sun X., et al. Subgroup analyses in randomised controlled trials: cohort study on trial protocols and journal publications. BMJ 2014;349.
16. Sun X, Ioannidis J.A., Agoritsas T., et al. How to Use a Subgroup Analysis: Users' Guide to the Medical Literature. JAMA 2014;311(4):405-11.
17. Yank V., Rennie D., Bero L.A. Financial ties and concordance between re-sults and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. BMJ 2007;335:1202-5.
18. Ebell M.H., Call M., Shinholser J. Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. Fam Pract 2013;30(2):125-33.
19. Dunn A.G., Arachi D., Hudgins J., et al. Financial Conflicts of Interest and Conclusions About Neuraminidase Inhibitors for Influenza: An Analysis of Systematic Reviews. Ann Intern Med 2014;161:513-8.
20. Cates C.J., Cates M.J. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD006922.
21. Bateman E., Nelson H., Bousquet J. et al. Meta-analysis: Effects of Adding Salmeterol to Inhaled Corticosteroids on Serious Asthma-Related Events. Ann Intern Med 2008;149:33-42.
22. Sears M.R., Radner F. Safety of formoterol in asthma clinical trials: an update. European Respiratory Journal 2014;43(1):103-14.
23. Cates C.J., Wieland L.S., Oleszczuk M., Kew K.M. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; 2: CD010314.
24. Jorgensen A.W., Hilden J., Gotzsche P.C. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. BMJ 2006;333:782.
25. Roseman M., Millette K., Bero L.A., et al. Reporting of Conflicts of Interest in Meta-analyses of Trials of Pharmacological Treatments. JAMA 2011;305(10):1008-17.
26. Michelle R., Erick H.T., Joel L., et al. Reporting of conflicts of interest from drug trials in Cochrane reviews: cross sectional study. BMJ 2012;345: e5155.
27. Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bed-fellows. BMJ 2003;326(7400):1202-5.
28. Wilkes M.S., Doblin B.H., Shapiro M.F. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts' assessments. Ann Intern Med 1992;116:912-9.
29. Villanueva P., Peiro S., Libro J., Pereiro I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. Lancet 2003;361(9351):27-32.
30. Davidoff F., DeAngelis C.D., Drazen J.M. et al. Sponsorship, author-ship, and accountability. Ann Intern Med 2001;135(6):463-6.
31. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Updated December 2013. Available at: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>. Accessed by 10.06.2015.
32. Wilson D. Drug app comes free, ads included. New York Times. July 28, 2011. Available at: <http://www.nytimes.com/2011/07/29/business/the-epocrates-app-provides-drug-information-and-drug-ads.html>. Accessed by 10.06.2015.
33. Neuman J., Korenstein D., Ross J.S., et al. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. BMJ 2011;343:d5621.
34. European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.
35. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.-C., et al. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. N Engl J Med 2014;371:1091-9.
36. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010;31:2369-429.
37. Connolly S.J., Camm A.J., Halperin J.L., et al. Dronedrone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365(24):2268-76.
38. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014;64(21):e1-e76.
39. Campbell E.G., Gruen R.L., Mountford J., et al. A National Survey of Physician-Industry Relationships. N Engl J Med 2007;356:1742-50.
40. Henry D., Doran E., Kerridge I., et al. Ties That Bind: Multiple Relationships Between Clinical Researchers and the Pharmaceutical Industry. Arch Intern Med 2005;165:2493-6.
41. Sierles F.S., Brodkey A.C., Cleary L.M. et al. Medical Students' Exposure to and Attitudes About Drug Company Interactions: A National Survey. JAMA 2005;294:1034-42.
42. Kesselheim A.S., Robertson C.T., Siri K., et al. Distributions of Industry Payments to Massachusetts Physicians. N Engl J Med 2013;368(22):2049-52.
43. Access Monitor 2013: executive summary. ZS, July 2013. Available at: <http://www.zsassociates.com/publications/videos/accessmonitor-2013-executive-summary.aspx>. Accessed by 10.06.2015.
44. Steinbrook R. Conflicts of Interest at the NIH - Resolving the Problem. N Engl J Med 2004;351;955-7.
45. Steinbrook R. Financial Conflicts of Interest and the Food and Drug Administration's Advisory Committees. N Engl J Med 2005; 353(2):116-8.
46. Lurie P., Almeida C.M., Stine N. et al. Financial Conflict of Interest Disclosure and Voting Patterns at Food and Drug Administration Drug Advisory Committee Meetings. JAMA 2006;295:1921-8.
47. Bauchner H., Fontanarosa P.B. Restoring Confidence in the Pharmaceutical Industry. JAMA 2013;309(6):607-9.

Поступила: 31.03.2015
 Принята в печать: 01.06.2015