

ФАРМАКОЭКОНОМИКА КАК ИНСТРУМЕНТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ (ОБЗОР)

О. В. Решетько — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **К. А. Луцевич** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **О. И. Нелюбова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, аспирант.

PHARMACOECONOMICS AS AN INSTRUMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY FOR OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY (REVIEW)

O. V. Reshetko — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science*; **K. A. Lutsevich** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Assistant Professor, Candidate of Medical Science*; **O. I. Nelyubova** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Department of Skin and Venereal Diseases, Graduate Student.*

Дата поступления — 29.08.2015 г.

Дата принятия в печать — 15.09.2015 г.

Решетько О. В., Луцевич К. А., Нелюбова О. И. Фармакоэкономика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации фармакотерапии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (3): 428–431.

Фармакоэкономика является важной составляющей в оценке медицинских технологий здравоохранения и оценке лекарственных средств для пациентов, занимается сравнительным изучением соотношения между затратами, экономической эффективностью, безопасностью применения ЛС, качеством жизни пациента при альтернативных схемах лечения и профилактики заболевания. Это сравнительно молодая дисциплина, ее методы продолжают развиваться. Фармакоэкономический анализ включает такие исследования, как «минимизация затрат», «затраты — эффективность», «затраты — полезность» и «затраты — прибыль», предоставляя необходимую критическую информацию для оптимизации фармакотерапии, оптимального распределения ресурсов здравоохранения и разработки новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ, клиническая фармакология, экономическая эффективность

Reshetko OV, Lutsevich KA, Nelyubova OI. Pharmacoeconomics as an instrument of clinical pharmacology for optimization of pharmacotherapy (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11 (3): 428–431.

The article presents pharmacoeconomics is an essential component of health technology assessment and the appraisal of medicines for use by patients. As a comparatively young discipline, its methods continue to evolve. Pharmacoeconomic analyses encompass cost — minimization, cost — utility, cost — benefit, and cost — effectiveness studies, providing essential information critical for optimization of pharmacotherapy, optimal health-care resource allocation and drug development success.

Key words: pharmacoeconomics, analysis, clinical pharmacology.

В течение последних двух десятилетий внимание специалистов в сфере здравоохранения все больше заостряется на оценке экономической целесообразности использования той или иной медицинской технологии, лекарственного средства (ЛС) [1, 2]. На сегодняшний день доля затрат, приходящихся на лекарственное обеспечение, в экономически развитых странах составляет от 8 до 17%. Стратегия рационализации должна характеризоваться не ограничением использования и закупки дорогих препаратов, а правилами, направленными на возможности поиска, выбора наиболее экономически и клинически эффективных с позиции лекарственных препаратов в рамках отпускаемых денежных средств [3–5].

Основной задачей современной экономики здравоохранения является рациональный обоснованный выбор распределения финансовых ресурсов для максимально возможного социально-экономического эффекта.

Как известно, клиническая ценность ЛС определяется их эффективностью и безопасностью. С расширением ассортимента предлагаемых фармацевтическими компаниями лечебных препаратов у врачей появилась возможность выбора оптимальной терапии с учетом ее фармакоэкономических, клинико-экономических показателей. Однако необходима достоверная и точная информация, которая позволила бы практикующему врачу выбирать оптимальные методы диагностики и схемы лечения. Включение того или иного препарата в «медицинский стандарт»

фактически означает всеобщее признание целесообразности его применения и, в значительной мере, освобождает врача от трудоемкого поиска доказательств его эффективности и безопасности [6, 7].

В России при постоянной нехватке финансовых средств встает вопрос о том, как экономно, без экономического ущерба расходуемые имеющиеся «денежные средства» на медицинские технологии. Учитывая этот фактор, распространено применение традиционных, но малоэффективных ЛС и вмешательств, нередко неоправданное использование дорогостоящих медицинских технологий диагностики и лечения, неэффективное использование имеющейся ресурсной базы [4]. Результаты фармакоэкономических исследований должны являться одним из важнейших элементов принятия управленческих решений в сфере обращения ЛС. Потребление, применение лекарственных препаратов является объективной необходимостью, обусловленной состоянием здоровья населения, демографическими показателями, экономическими факторами. Экономические показатели оценки эффективности лечения в данных условиях являются критериями, которые позволяют в непосредственной клинической ситуации выбрать наиболее приемлемую схему лечения с учетом эффективности и стоимости. Определенные знания в области клинической фармакологии позволили определить основные клинические факторы рационального выбора и оценки использования ЛС, что способствует оптимизации и индивидуализации фармакотерапии, улучшает распределение рационального использования препаратов, минимизирует

расходы на лечение, повышает его безопасность, качество. Недостаток финансирования в здравоохранении присутствует во многих странах мира, что позволило фармакоэкономическим исследованиям стать одним из приоритетных научных направлений, а также помимо повышения качества терапии и соответственно качества жизни пациентов существенно экономить затраты для каждого пациента [8, 9].

Постоянное увеличение цен на медицинские услуги и медикаменты в 1960–1970-х гг. привело к появлению термина «экономическая эффективность», который подразумевал простое соотношение затрат на входе и результат на выходе. Сделана попытка адаптировать традиционный экономический анализ «затраты — выгода» к потребностям и особенностям здравоохранения. Самое первое исследование в области фармакоэкономики относится к XVII столетию, когда английский врач W. Petty рассчитал стоимость человеческой жизни: по его данным, 60–90 фунтов стерлингов. В XIX в. W. Farr рассчитал экономическую выгоду от медицинской помощи, оказываемой рабочим во время эпидемий, говоря о ее непроизводительности. Однако данные попытки были, по-видимому, исключением, и до середины XX столетия экономический анализ в медицине не проводился. Американские исследователи Arrow и M. Fridmann в 1950 г. опубликовали возможность применения экономической теории в медицине. Лишь 1960–1970-х гг. датируются первые примеры фармакоэкономического анализа. В 1974 г. в Австралии были приведены результаты первого фармакоэкономического расчета, касающегося применения лекарственных препаратов с точки зрения выделения государственных субсидий на здравоохранение. Затем получает развитие метод анализа «затраты — эффективность», чуть позже параллельно начали применять медико-социальный показатель: число лет сохраненной жизни. И в 1980-х гг. был разработан новый интегральный критерий оценки последствий медицинских вмешательств: QALY (Quality Adjusted Life Year — сохраненные годы качественной жизни). Этот критерий объединил количественные и качественные аспекты, способствуя выделению из метода «затраты — эффективность» отдельного специфического вида анализа «затраты — полезность (утилитарность)» [10–12].

Фармакоэкономические исследования являются реально действующим механизмом для взаимопонимания и взаимодействия производителей и потребителей ЛС. Производитель лекарственного препарата заинтересован в проведении хорошо спланированных и организованных клинических испытаний, не только подтверждающих его эффективность и безопасность, но и позволяющих получить данные, необходимые для фармакоэкономических расчетов, чтобы оценить реальную перспективу конкурентоспособности препарата. Результаты фармакоэкономического анализа особенно важны при наличии альтернативных методов лечения или близких по клинической ценности препаратов (аналоги ЛС) [13–17]. Фармакоэкономика — это новая наука, отрасль экономики здравоохранения, изучающая клиническую и экономическую эффективность преимуществ лекарственных препаратов, соотношение между затратами и эффективностью, безопасность препарата, качество жизни, схемы назначения лекарственной терапии. Экономический анализ в здравоохранении изучает наиболее эффективное использование «ресурсов» и средств распределения источника финансирования.

Стоимость лечения заболевания всегда является важным и актуальным вопросом. Фармакоэкономический анализ позволяет оценить расходы и преимущества, получаемые при различном использовании ограниченных ресурсов. Любое ограничение ресурсов предоставляет необходимость выбора, а фармакоэкономический анализ позволяет не сокращать расходы а сделать выбор более рациональным и менее ущербным для лечебного учреждения, является наиболее эффективным методом, способствующим принятию оптимальных решений для медицинских организаций.

Существуют различные подходы к определению критериев эффективности того или иного вида лечения: экономия денежных средств, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, а также получение прямой экономической прибыли. Наиболее часто экономическая эффективность лечения выражается стоимостью одного продленного года жизни (cost per life-year gained) или стоимостью года лечения, включая госпитализацию, диализ и т.д. В настоящее время существуют основные методики фармакоэкономического анализа, позволяющие оценить соотношение между затратами и полученными результатами. Выбор данных методик зависит от экономической позиции, цели исследования, выбора медицинской технологии ожидаемого клинического результата, также важен учет прямых, косвенных, нематериальных затрат [18–22].

Анализ «стоимости болезни» (cost of illness — COI). При расчете стоимости болезни учитываются все затраты на пациента, затраты на оплату лечения, также оплата больничных листов, диагностика, экономический ущерб, что позволяет определить, какое лечение наиболее эффективно, выгодно, приемлемо с точки зрения экономической эффективности. Существует несколько методов расчета стоимости заболевания, чтобы правильно оценить и рассчитать их настоящую стоимость.

Один из них — расчет по медицинским стандартам. Стандарты предназначены для того, чтобы оценивать затраты на лечение, учитывать финансовые расходы, но поскольку не все услуги лечебные препараты будут использованы в лечении, данная методика расчета будет неточной. Следующий метод основан на настоящей клинической практике, где используются статистические методы. Для данного вида расчета необходима электронная база историй болезни, статистические программы, поэтому, учитывая данные факторы, предложенная методика будет доступна не для всех лечебных учреждений.

Метод расчета «общей стоимости болезни» оценивает прямые и непрямые затраты, косвенные затраты, выраженные в денежном эквиваленте. Как правило, выбирают наиболее стандартизированные схемы лечения, после чего подводят итог в выборе наиболее выгодной схемы лечения, рассчитывают затраты, экономические потери, прибыль.

Согласно зарубежным данным (Германия, Израиль, Швейцария), пациент, желающий обратиться в клинику, может заранее узнать стоимость своего лечения, что очень удобно для самого пациента и лечебного учреждения. Расчет стоимости лечения производится индивидуально для каждого пациента, при этом пациент выбирает клинику, где желает провести лечение, в выбранную клинику направляется запрос на предварительную стоимость лечения, медицинских услуг. Также есть возможность сравнить стоимость лечения в различных странах и выбрать наиболее выгодную стоимость.

Оценка «стоимости болезни» помогает распределить, увеличить финансирование, рассчитать экономно, однако, расчет стоимости болезни не является полноценным методом экономического анализа в связи с тем, что он не дает сведений о взаимосвязи экономических и клинических критериев и не основан на сравнении двух и более методов лечения. Следовательно, данный метод не создает условий для управления качеством оказываемой медицинской помощи, но достаточно часто используется для подсчета прямой стоимости медикаментозной терапии различных заболеваний, особенно наносящих обществу значительный экономический ущерб [23].

Анализ «минимизации затрат» (cost minimization analysis — CMA). Данный вид анализа учитывает клиническую, экономические составляющие для сравнения двух и более вмешательств или ЛС, для определения выбора наименее дорогостоящего. Целью исследования является сравнение стоимости вмешательств или препаратов, оценка экономической эффективности. Анализ дает возможность сделать выбор для принятия решения о применении различных лекарственных форм одного и того же ЛС, учитывает расходы, эффективность лечебных мероприятий. В данном виде анализа не требуется от сравниваемых ЛС одинаковых результатов, здесь важно выявить, является ли предложенная схема лечения более эффективной и менее дорогой. Другими словами, при помощи данной методики мы выбираем различные по стоимости схемы лечения, а «плательщик» — медицинская организация выбирает наиболее выгодную — «дешевую» для себя [24].

Анализ «затраты — эффективность» (cost — effectiveness analysis — CEA). Анализ «затраты — эффективность» является одним из основных наиболее часто применяемых экономических исследований, он сравнивает затраты, которые необходимы для достижения общих эффектов: проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, при различной эффективности.

Анализ такого рода позволяет учесть и соотносить расходы и эффективность лечебного компонента, где при лечении одного заболевания несколькими видами медицинских вмешательств достигается одна и та же цель. Учитываются экономические и клинические последствия, что имеет большое значение для руководителей медицинских организаций.

Анализ «затраты — эффективность» может применяться для выбора лекарственного препарата из группы дженериков. Для этого необходимо учитывать данные характеристики лекарственных средств: способ применения; частоту и длительность использования; показания к применению; пути элиминации из организма; количество лекарственных взаимодействий, а также взаимодействия с пищевыми продуктами. При оценке эффективности препаратов важны показатели по снижению смертности, снижению частоты побочных эффектов, повышению частоты выздоровления, снижению хронических и инвалидизирующих заболеваний, улучшению лабораторных функциональных показателей внутренних органов, улучшению основных лабораторных показателей, повышению качества жизни, переносимости препарата больными.

При определении размера средних и/или предельных расходов на одного пациента результаты часто оцениваются на основе методов «анализа решений», который является одним из методов моделирования, применяемых в фармакоэкономике, которое проводится при невозможности получить ре-

альные данные, необходимые для проведения фармакоэкономических расчетов, в эксперименте или исследовании-наблюдении [25].

Анализ «затраты — утилитарность (полезность)» (cost — utility analysis — CUA). Экономическая оценка медицинского вмешательства с помощью стоимостного анализа эффективности имеет определенные ограничения, связанные с тем, что часто требуется комплексная оценка эффективности лечения, учитывающая его влияние не только на продолжительность жизни, но и на ее качество, обусловленное состоянием здоровья. Для преодоления указанных ограничений разработан метод «анализ полезности затрат», или «затраты — утилитарность», который позволяет проводить экономическую оценку эффективности ЛС на основе показателей, объединяющих данные о качестве жизни, ее продолжительности. Данный вид анализа помогает понять, что для пациента важно — увеличение продолжительности жизни или качество жизни. Таким образом, показатель «затраты — полезность» предназначен для обеспечения повышения качества жизни. Оценка качества жизни на данный момент является актуальной темой, поскольку при прохождении лечения пациент ожидает не только клинического эффекта, удовлетворенности от лечения, но и повышения качества жизни.

Для расчета полезности затрат наиболее часто применяют критерий соотношения количества лет продолжительности жизни к её качеству (Quality Adjusted Life Years — QALY). Полезность ЛС при данном виде анализа измеряется в так называемых единицах «полезности». В данном виде анализа рассчитывается сопоставление количества лет жизни с уровнем её качества [26–29].

Анализ «затраты — прибыль» (cost — benefit analysis — CBA). Данный вид анализа, при котором затраты и результаты представлены в денежном выражении, дает возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, для чего за единицу оценки клинических результатов принимают денежную единицу. Прямые затраты на лечение сравнивают с денежным выражением непосредственного лечебного эффекта, что позволяет определить, приносит ли денежную прибыль вложение средств в определенную медицинскую технологию. Однако в связи с несовершенством методологии исследования «затраты — выгода» на настоящий момент может рассматриваться только как дополнительный метод к исследованию анализа «минимизации затрат», «затраты — эффективность» или «затраты — полезность».

Конкретный выбор между представленными видами экономической оценки зависит от целей и задач исследования; от исследуемой медицинской технологии и от конечного результата ее применения. Показатель качества жизни является одним из значимых и важных для оценки медицинских технологий, которые служат для обоснования терапии, в качестве одного из параметров распределения финансирования. Фармакоэкономический анализ важен для принятия решений о выборе лекарственной терапии, позволяет рассчитать прибыль, убытки, оптимизировать затраты, служит методом в выборе тактики лечения [30–34].

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Ritter JM. Money makes the world go round: the pervasiveness of pharmacoeconomics. Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 755–757.
2. Drummond M. Pharmacoeconomics: friend or foe? Ann Rheum Dis 2006; 65 (Suppl III): iii44–iii47.

3. Pang F. Design, analysis and presentation of multinational economic studies: The need for guidance. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 75–90.
4. Petrov VI. Pharmacoeconomics and pharmacoecconomics in Russia: the status of the problems and prospects of development. *Klinicheskie issledovanija lekarstv v Rossii* 2002; (1): 8–10. Russian (Петров В.И. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в России: состояние проблемы и перспективы развития. Клинические исследования лекарств в России 2002; (1): 8–10).
5. Edlin R, Round J, Hulme C, McCabe C. Cost effectiveness analysis and efficient use of the pharmaceutical budget: the key role of clinical pharmacologists. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 350–355.
6. Mohan L, Kumari KM, Dikshit H, Biswas NR. Pharmacoeconomic exercise for undergraduate medical students. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2014; 3: 1099–1100.
7. Kulkarni U, Deshmukh YA, Moghe VV, Rege N, Kate M. Introducing pharmacoeconomics (PE) in medical undergraduate curriculum. *Afr J Pharm Pharmacol* 2010; 4: 27–30.
8. Babar ZU, Scahill S. Is there a role for pharmacoeconomics in developing countries? *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 1069–1074.
9. Singh J. International society for pharmacoeconomics and outcomes research. *Indian J Pharmacol* 2006; 38: 376–377.
10. Lyles A. Recent trends in pharmacoeconomics: Needs and unmet needs. *Eur J Pharm Sci* 2008; 34: S7–S24.
11. Brazier J. Valuing health states for use in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 769–779.
12. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick H, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health* 2009; 12: 409–418.
13. Bodrogi J, Kalo Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 1367–1373.
14. Honig PK, Lalonde R. The economics of drug development: a grim reality and a role for clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 247–251.
15. Honig PK. Comparative effectiveness: The fourth hurdle in drug development and a role for clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 151–156.
16. Krammer H. Pharmacoeconomic analyses — chance or 4th hurdle for innovative drugs. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 606–611.
17. Grabowski H, Vernon J, DiMasi JA. Returns on research and development for 1990s new drug introductions. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (Suppl. 3): 11–29.
18. Robertson J, Lang D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1: costs-moving beyond the acquisition price for drugs. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 73–79.
19. Newby D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 2: cost-minimization analysis — when are two therapies equal? *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 145–150.
20. Lopert R, Lang DL, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 3: Cost-effectiveness analysis — a technique for decision-making at the margin. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 243–249.
21. Brinsmead R, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 4: is cost-utility analysis a useful tool? *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 339–346.
22. McCabe C, Dixon S. Testing the validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 501–513.
23. Khanna D, Tsevat J. Health-related Quality of Life — an introduction. *Am J Managed Care* 2007; 13: S218–S223.
24. Vemer P, Molken MPMH. Largely ignored: the impact of the threshold value for a QALY on the importance of a transferability factor. *Eur J Health Econ* 2011; 12: 397–404.
25. Nelyubova OI, Utz SR, Sazanova GYu, Morrison AV. Cost-effectiveness of therapy in patients with psoriasis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; (3): 508–511. Russian (Нелюбова О.И., Утц С.Р., Сазанова Г.Ю., Моррисон А.В. Экономическая эффективность терапии больных псориазом. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; (3): 508–511).
26. Hughes D. An agenda for UK clinical pharmacology. *Pharmacoeconomics*. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 968–972.
27. Hughes D, Reynolds DJ. Pharmacoeconomics: principles and relevance to the activities of drug and therapeutics committees. *Clin Med* 2009; 9: 490–492.
28. Rohilla A, Kumar A, Keshari R, et al. Pharmacoeconomics: An overview. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* 2013; 3: 64–68.
29. Waldman SA, Terzic A. Pharmacoeconomics in the era of individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 179–182.
30. Iram M, Rani S, Hiremath R. Pharmacoeconomics: Need for the day. *Indian J Pharm Pract* 2009; 2: 16–18.
31. Vegter S, Boersma C, Rozenbaum M, et al. Pharmacoeconomic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programmes: a systematic review on content and adherence to guidelines. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 569–587.
32. Rani S., Hiremath R. Methods of Pharmacoeconomic Evaluation — An Overview. *Journal of Pharmaceutical Research* 2015; 27–28.
33. Огуири О, Рeginстер JY, Ethgen O. Personalized Medicine: Pharmacoeconomic aspects. *Revue medicale de Liege* 2014; 70 (5-6): 339–342.
34. Murthy RK, DeLong LK, Chen SC. Critical Appraisal of Pharmacoeconomic Studies. *Evidence-Based Dermatology* 2014; 3: 62–65.

УДК 616:615.831.4–036.8 (045)

Краткое сообщение

О КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДАЛЬНЕЙ ДЛИННОВОЛНОВОЙ УФ-ТЕРАПИИ

Н.В. Алипов — ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, аспирант.

ABOUT THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF THE FAR LONG-WAVE UV-THERAPY

N. V. Alipov — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of skin and venereal diseases, Post-graduate.

Дата поступления — 29.08.2015 г.

Дата принятия в печать — 15.09.2015 г.

Алипов Н.В. О клинической эффективности дальней длинноволновой УФ-терапии. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (3): 431–434.

Цель: оценка клинической эффективности и безопасности применения дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у детей детского и подросткового возраста, страдающих АТД в фазе обострения дерматоза. **Материал и методы.** Представлены данные о использовании дальней длинноволновой УФ-терапией в лечении 38 детей, страдающих atopическим дерматитом. Вторая группа пациентов (42 пациента) получала стандартную терапию с применением привычных подходов к лечению данного заболевания и не отличалась от первой группы по основным критериям: возрасту, продолжительности и форме заболевания. **Результаты.** У всех наблюдаемых на фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика со стороны патологического процесса на коже, однако у пациентов первой группы наблюдалось более раннее (в среднем на 5–7 дней),