

На правах рукописи

ЖУКОВА Ольга Вячеславовна

**МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-
ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА С УЧЕТОМ ПРИНЦИПОВ
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Волгоград – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, доцент

Хохлов Александр Леонидович
Каграманян Игорь Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России

Заборовский Андрей Владимирович

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии и доказательной медицины
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России

Колбин Алексей Сергеевич

Доктор медицинских наук, профессор,
генеральный директор ФГБУ «Центр
экспертизы и контроля качества
медицинской помощи» Минздрава России

Омельяновский Виталий Владимирович

Ведущая организация: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
117997, Российская федерация, город Москва, улица Островитянова, дом 1

Защита состоится « ____ » _____ 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (400131, г. Волгоград, Павших Борцов пл., д. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru)
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 года.

Учёный секретарь Диссертационного
совета, доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Современный уровень медицины и здравоохранения в целом способен не только продлевать жизнь, но и увеличивать годы качественной жизни пациента. Однако достижение высоких показателей в области здравоохранения невозможно без соответствующего финансирования. Именно поэтому расходы на здравоохранение неуклонно растут (R. Atun, 2017; M. Schäferhoff et al., 2019). Но не всегда увеличение финансирования ведет к улучшению качества предоставления медицинских услуг, так как недостаточная ресурсная обеспеченность здравоохранения зачастую усугубляется неэффективным управлением, которое проявляется в том, что в отрасли не выделены приоритеты, действует противоречивая нормативная база, сами нормативные требования не обеспечены необходимыми ресурсами, статистические данные противоречивы или закрыты, не проводится объективный системный анализ деятельности, как следствие, не принимаются правильные решения (Г.Э. Улумбекова, 2018).

Адекватное лекарственное обеспечение важно для достижения необходимых целей системы здравоохранения. Система рационального назначения и использования лекарственных препаратов (ЛП) на основе принципов доказательной медицины и клинико-экономического анализа, учитывающего сравнительную социально-экономическую эффективность, является одной из главных задач Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года.

Внедрение системы оценки потребления (аудита назначения и использования) ЛП в условиях реальной клинической практики способно дать результаты, необходимые в разработке и пересмотре стандартов лечения, клинических рекомендаций, а также ограничительных перечней для принятия решения о включении либо исключении ЛП. Изначальной основой формирования схем терапии в клинических рекомендациях и стандартах лечения, а также основой включения ЛП в ограничительные перечни являются данные результатов клинических исследований, имеющие определенный уровень доказательности. При переносе ЛП в широкую практику могут быть получены результаты, отличные от тех, что получены по результатам клинических исследований (Колбин А.С., 2020).

Разработка подходов к фармакотерапии с учетом клинико-экономических составляющих является актуальной задачей здравоохранения (Петров В.И., 2005, Петров В.И. и соавт., 2016). Использование ОМТ в здравоохранении направлено на рациональное распределение денежных средств для достижения максимально возможных клинических результатов.

Совершенствование рационального использования ЛП в стране как основа национальной лекарственной политики складывается из системы оптимизации назначения ЛП в каждой из нозологий. Так, распространение заболеваний пульмонологического профиля в Российской Федерации очень велико. Заболевания бронхолегочной системы занимают 40–50% всех болезней современного человека (Здравоохранение в России. Стат. сборник, 2019). 30 января 2020 г. ВОЗ признала вспышку новой коронавирусной инфекции (COVID-2019), сопровождающуюся преимущественным поражением легочной ткани, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Представляемая работа актуальна в свете Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года,

основной целью которой является формирование рациональной и сбалансированной с финансовыми ресурсами бюджетов всех уровней системы лекарственного обеспечения населения для удовлетворения потребностей здравоохранения страны в доступных, качественных и эффективных ЛП, а одной из ключевых задач - формирование системы рационального назначения и использования лекарственных средств.

Степень разработанности темы исследования. Фундаментальные принципы фармакоэкономики, проведения фармакоэкономических исследований, принятия решений на основе результатов анализа в нашей стране заложены В. И. Петровым, П. А. Воробьевым.

В настоящее время имеется довольно большое количество работ, посвященных общим основным фундаментальным проблемам лекарственного обеспечения, в т. ч. и проблемам потребления ЛП, изучению потребности отдельных групп населения в ЛП различных фармакотерапевтических групп, организации проведения фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований в сфере обращения ЛС, которые исследовались как учеными-фармакологами (Е. В. Елисеева, С. К. Зырянов, А. С. Колбин, В. В. Омеляновский, В. И. Петров, О. В. Решетько, И. Н. Тюренков, М. Ю. Фролов, А. Л. Хохлов), специалистами в области фармации (Г. Т. Глембоцкая, Н.Б. Дремова, Э. А. Коржавых, Е. А. Тельнова, Р. И. Ягудина), так и специалистами-экономистами (Л. Д. Попович, С. В. Шишкин), организаторами здравоохранения (М. В. Аксентьева, Н. В. Юргель).

Однако в настоящее время отсутствует комплексный подход к оценке потребления ЛП с последующей возможностью оптимизации фармакотерапии, учитывающий не только особенности лечения, но и особенности течения заболевания, что, в свою очередь, является основой для прогнозирования потребления ЛП в будущем. Также отсутствуют результаты комплексной оценки терапии заболеваний и ее оптимизации, в частности, болезней органов дыхания, основанные на результатах математико-статистического анализа и дающие представление об эффективности лекарственной терапии с позиций клинико-экономического анализа и доказательной медицины в долгосрочной перспективе. Эти положения и определили выбор тематики данного диссертационного исследования и его актуальность.

Представленное исследование направлено на совершенствование лекарственного обеспечения пациентов с острыми и хроническими болезнями органов дыхания (БОД) на основе математико-статистических подходов оценки факторов риска, количественном определении эффективности (как клинической, так и экономической) при использовании схем типичной стационарной медицинской практики, математическом прогнозировании и моделировании отсроченных клинических и экономических эффектов, создание комплексной программы определения оптимальных схем лечения и разработку методики прогнозирования потребления ЛП с учетом принципов доказательной медицины. Все представленные аспекты исследования являются необходимыми составными частями рационального использования ЛП при терапии заболеваний, а представленная программа при внедрении в работу клинических фармакологов, организаторов здравоохранения, руководителей фармацевтическими подразделениями медицинских организаций способна усовершенствовать методику назначения ЛП, упрощая их выбор при наличии обширного числа факторов риска, и методику прогнозирования потребления ЛП.

Цель исследования: разработать универсальный научно-методологический подход к комплексной (качественной и количественной) оценке потребления ЛП с целью

оптимизации лекарственного обеспечения на основании унифицированных методик математико-статистического и клинико-экономического анализа.

Задачи исследования

1. Провести анализ проблем и перспектив развития системы лекарственного обеспечения относительно рационального назначения и использования лекарственных препаратов.

2. Предложить методики оценки клинических и экономических составляющих фармакотерапии болезней органов дыхания в условиях реальной клинической практики, в том числе в условиях угрозы возникновения чрезвычайной ситуации (пандемия COVID-19), на основе статистических данных с использованием методов математического моделирования.

3. Установить значение анализа данных реальной клинической практики о потреблении ЛП для определения клинической составляющей фармакотерапии (эффективности включения ЛП в схемы терапии острых и хронических болезней органов дыхания).

4. Определить целесообразность долгосрочного математического моделирования терапии хронического заболевания (формирование бронхиальной астмы у детей с острым бронхитом, прогрессирование ХОБЛ) для определения клинических и экономических показателей с целью оценки бремени заболевания на систему здравоохранения.

5. Оценить значимость результатов фармакоэпидемиологического анализа (включая лекарственную нагрузку и межлекарственные взаимодействия) в системе практического здравоохранения с акцентом на медико-экономические методы планирования и управления для улучшения качества терапии острых и хронических болезней органов дыхания (антимикробная терапия внебольничной пневмонии, фармакотерапия обострения бронхиальной астмы) с учетом принципов доказательной медицины.

6. Привести научное обоснование методологии комплексной оценки потребления ЛП в реальной клинической практике с целью прогнозирования потребности и совершенствования лекарственного обеспечения.

Новизна научного исследования

Впервые разработан универсальный научно-методологический подход к комплексной оценке потребления ЛП в условиях реальной клинической практики на основании цифровизации и унифицированных методик математико-статистического и клинико-экономического анализа, включающего в себя как качественную, так и количественную оценку, с целью последующей оптимизации лекарственного обеспечения. Универсальность предложенного научно-методологического подхода к комплексной оценке потребления состоит в возможности его применения на разных уровнях (местном, территориальном и федеральном) в зависимости от поставленных задач. Научно-методологический подход к комплексной оценке потребления ЛП должен использоваться для разработки клинических рекомендаций, стандартов лечения, формирования перечней ЛП.

В ходе выполнения исследования была впервые разработана система критериев этапов комплексной оценки. Предложено наравне с классическим ФЭА методом «затраты – эффективность» при анализе фармакотерапии хронического заболевания с включением дорогостоящего препарата проводить социально-экономический анализ, включающий в себя оценку затрат, обусловленными выплатами по листу нетрудоспособности и убытков государства от потери нетрудоспособности пациента с

целью анализа отсроченных клинических эффектов фармакотерапии, выраженных в снижении количества случаев госпитализации, снижении количества обострений заболевания.

Впервые предложены метод Фишберна и принцип нечеткого большинства для распределения ЛП /схем терапии по уровням клинической эффективности при конкретной нозологии, что позволяет объективно оценить клиническую эффективность по имеющимся статистическим данным, в частности, оригинальных и генерических лекарственных препаратов.

В работе впервые представлена методика оценки клинической эффективности ЛП и схемы фармакотерапии на основании β -распределения, позволяющего получить результаты как точечной, так и интервальной оценки. Использование β -распределения, а также определение доверительного интервала позволяет оценить на основании имеющихся статистических данных использования лекарственного препарата уровень его клинической эффективности при переносе на другую группу пациентов.

В работе впервые предложено и апробировано комплексное использование методик атрибутивной статистики (расчет атрибутивного риска, относительного риска, популяционного атрибутивного риска и их доверительных интервалов) для оценки клинической эффективности ЛП в терапии заболевания.

В работе впервые представлена методика представления затрат и клинической эффективности методом Монте-Карло моделирование в среде Mathcad, являющейся системой автоматизированного проектирования.

В ходе выполнения исследования была создана и апробирована программа для ЭВМ «Программа для оценки клинической и экономической эффективности терапии за расчетный период», учитывающая дополнительные затраты при отсутствии динамики либо отрицательных клинических эффектах. Также была разработана «Программа для ЭВМ для распределения ЛП по уровням клинической эффективности» на основе весовых коэффициентов (метод Фишберна), которая позволяет распределить ЛП по уровням их эффективности. Данные программы призваны облегчить работу клинических фармакологов, организаторов здравоохранения в выборе оптимальных ЛП на основе статистических данных реальной клинической практики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научно-методологический подход к комплексной оценке потребления ЛП способен привести к повышению доступности и улучшению качества медицинской помощи, а также к значительному повышению эффективности затрат в системе здравоохранения. Универсальность предложенного научно-методологического подхода к комплексной оценке потребления состоит в возможности его применения на разных уровнях (местном, территориальном и федеральном) в зависимости от поставленных задач. Данный подход может использоваться для разработки клинических рекомендаций, стандартов лечения, формирования оптимальных перечней ЛП. Также отдельные этапы комплексной оценки могут использоваться как на территориальном, так и на местном уровнях с целью оценки клинической и клинико-экономической составляющей фармакотерапии и выбора лучшей практики. Разработанная система оценки результатов фармакотерапии позволит усовершенствовать обоснование принятия решений относительно выбора ЛП / схемы лечения. Использование формул, предложенных для прогнозирования потребности в ЛП, позволит оптимизировать затраты на закупку ЛП при учете частоты побочных эффектов и нежелательных реакций в условиях полиморбидности пациентов.

Практическое использование результатов работы подтверждено внедрением их компонентов в работу МО, учебный процесс вузов, научно-исследовательскую работу НИИ. Учебные пособия внедрены в работу вузов: ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (2 акта внедрения от 22 января 2018 г.); ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» (2 акта внедрения от 15 января 2018 г.); ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» (2 акта внедрения от 20 декабря 2017 г.); Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (2 акта внедрения от 05 апреля 2018 г.); ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» (2 акта внедрения от 11 апреля 2018 г.). Имеется 10 актов внедрения. Методические рекомендации внедрены в работу 8 МО: ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России (акт внедрения от 26 сентября 2017 г.); ГБУЗ НО «НОДКБ» (акт внедрения от 14 ноября 2017 г.); ГБУЗ НО «Лысковская ЦРБ» (акт внедрения от 27 октября 2017 г.); ГБУЗ НО «Городская больница № 1 г. Дзержинска» (акт внедрения от 15 декабря 2017 г.); ГБУЗ НО «Павловская ЦРБ» (акт внедрения от 09 октября 2017 г.); ГБУЗ НО «Городская больница № 24 г. Нижнего Новгорода» (акт внедрения от 14 декабря 2017 г.); ФКУЗ «МСЧ МВД России по Приморскому краю» (акт внедрения от 20 ноября 2017 г.). Материалы учебного пособия внедрены в научно-исследовательскую работу сектора «Координации научных исследований и информации» ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко (акт внедрения от 09 апреля 2018 г.). Материалы учебного пособия внедрены в процесс подготовки ординаторов по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье», магистров по направлениям «Общественное здоровье», «Менеджмент» профиль «Менеджмент медицинской организации» (акт внедрения от 09 апреля 2018 г.). Методика оценки влияния «атипичных» возбудителей на формирование бронхиальной астмы у детей с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом с использованием концепции факторов риска внедрена в работу педиатрического отделения ГБУЗ НО «НОДКБ» (акт внедрения от 15 октября 2014 г.). Результаты диссертационной работы внедрены в работу ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (акт внедрения от 27 апреля 2018 г.), в работу ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России (акт внедрения от 18 февраля 2020 г.).

Методология и методы исследования. Методология исследования включает в себя три модуля исследования: информационный (анализ проблем лекарственного обеспечения и анализ фармакотерапии БОД в условиях реальной клинической практики); исследовательский (применение методов клинико-экономического, фармакоэпидемиологического анализов и математического моделирования для оценки и прогнозирования показателей потребления ЛП); результативный (обобщение результатов, полученных при анализе и формирование научной концепции комплексной оценки потребления ЛП). В ходе исследования использовались корреляционный и регрессионный анализы для оценки влияния фактора риска на течение заболевания, для установления зависимости между событиями. Теорема Байеса использовалась для определения причинно-следственных связей в течении заболевания. Также был применен метод β -распределения для оценки клинической эффективности ЛП, на основании которого предложена методика доверительного интервала клинической эффективности при

переносе анализируемой технологии на различные группы пациентов с изучаемой нозологией. Использовалось имитационное моделирование методом Монте-Карло для оценки «затраты – эффективность» для сопоставляемых способов лечения. Для определения экономической составляющей терапии с учетом отрицательных клинических эффектов и назначением дополнительных ЛПП или заменой схемы лечения использовался метод моделирования «дерево решений». На основе данного метода была создана программа для ЭВМ для оценки фармакотерапии. Для распределения ЛПП по уровням клинической эффективности были впервые предложены метод Фишберна и принцип неопределенного большинства. Метод Фишберна послужил основой для создания программы ЭВМ. Для долгосрочного прогнозирования клинико-экономических показателей лечения использовалось статистическая модель Маркова.

Из клинико-экономических методов применялись анализ стоимости болезни, анализ «затраты - эффективность», определение чистой денежной выгоды от использования медицинской технологии. Из фармакоэпидемиологических методов – DDD, DU90% - анализ, ABC- анализ, анализ частоты и структуры назначения.

Достоверность научных положений и выводов

Достоверность представленных результатов работы подтверждается данными анализа медицинской документации и достаточным объемом фактического материала, применением специализированного оборудования. При проведении анализа данных использовались методы вариационной и атрибутивной статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Система рационального назначения и применения ЛПП в структуре лекарственного обеспечения должна быть дополнена единой системой анализа фармакотерапии в условиях реальной клинической практики, данные которой могут отличаться от результатов, полученных в условиях клинических исследований. Обязательное проведение фармакоэпидемиологического анализа, включающего DDD-, DU90%- и ABC-анализ, должно составить основу аудита назначения и потребления ЛПП для повышения качества фармакотерапии.

2. Использование объективных математических методов оценки, таких как определение атрибутивной и относительной эффективности, β – распределения показателей эффективности и их доверительных интервалов, метода Фишберна и принципа нечеткого большинства, модели Маркова, и сопоставления результатов фармакотерапии в условиях реальной клинической практики позволит выделить лучшие схемы лечения с наибольшей клинической эффективностью, наименьшими экономическими потерями, меньшей лекарственной нагрузкой на пациента.

3. Внедрение долгосрочного математического моделирования (Марковское моделирование) течения заболевания и определения клинических и экономических исходов, включая оценку факторов, влияющих на развитие заболевания, обеспечит выбор оптимальной тактики назначения и использования ЛПП в условиях повседневной практики.

4. Анализ реальной клинической практики использования ЛПП, в том числе в условиях угрозы возникновения чрезвычайной ситуации при назначении off-label, позволил получить данные о клинической эффективности ЛПП при его переносе в широкую практику использования с учетом оценки безопасности применения у пациентов с сопутствующими заболеваниями в условиях полипрагмазии.

5. Для формирования системы рационального назначения и использования лекарственных препаратов следует использовать разработанную концепцию оценки

потребления и прогнозирования потребности в ЛП, позволяющую получить количественные показатели клинической и экономической составляющих использования ЛП на основе данных реальной клинической практики с учетом структуры потребления ЛП (результаты фармакоэпидемиологического анализа), частоты назначения, частоты наступления положительных клинических исходов, частоты отмены ЛП в связи с развитием нежелательных явлений.

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на научно-практических конференциях: XIII international Medical “Euromedica-Hannover” (5–6 июня 2014 г., Hannover, Germany); II Всероссийская научная сессия молодых ученых и студентов «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (18–19 марта 2015 г. Нижний Новгород, Россия); Научная сессия молодых ученых «Медицинские этюды» (16–17 марта 2016 г., Нижний Новгород, Россия); X Национальный Конгресс с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (4–5 апреля 2016 г., Нижний Новгород, Россия); XI международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (6–8 октября 2016 г., Санкт-Петербург, Россия); XII Международная (XXI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция молодых ученых (16 марта 2017 г., Москва, Россия); III Всероссийская, XIV межрегиональная с международным участием научная сессия молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (15–16 марта 2017 г., Нижний Новгород, Россия); XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (17–20 октября 2017 г., Санкт-Петербург, Россия); XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (17–20 октября 2017 г., Санкт-Петербург, Россия); III Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (14–15 сентября 2017 г., Рязань, Россия); XII международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (5–7 октября 2017 г., Санкт-Петербург, Россия); II Международная конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (5–6 октября 2017 г., г. Астрахань, Россия); I Конференция молодых ученых с международным участием «Здоровье и здравоохранение в России» (2 ноября 2017 г., Москва, Россия); IX Терапевтический форум (29–30 ноября 2017 г., г. Тюмень, Россия); VII Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2017» (6–8 декабря 2017 г., Санкт-Петербург, Россия); XIX Всероссийская научная конференция молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (5–6 апреля 2018 г., г. Киров, Россия); VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием молодых ученых и специалистов «Окружающая среда и здоровье. Инновационные подходы в решении медико-биологических проблем здоровья населения» (25–26 октября 2018 г., г. Москва, Россия); Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения» (18 мая 2018 г., г. Астрахань, Россия); Фармацевтический форум в рамках заседаний Российско-китайской ассоциации медицинских вузов (15–19 января 2019 г., г. Гуанчжоу, КНР); VIII Медицинский конгресс с международным участием «Северное сияние» (27–28 февраля 2019 г., г. Мурманск, Россия); XIV Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (17–19 октября 2019 г., г. Санкт-Петербург, Россия).

Зарегистрированы программы для ЭВМ: «Программа для распределения лекарственных препаратов по уровням клинической эффективности» (RU 2018661570, от 10.09.2018 г.), «Программа для оценки эффективности фармакотерапии» (RU 2018661532, от 07.09.2018 г.).

Публикации по теме диссертации. Всего по теме диссертации опубликовано 83 научные работы, глава в монографии; 2 учебных пособия. В журналах, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических рецензируемых изданий», опубликовано 48 научных статей, в т. ч. 17 статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 321 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 390 источников, из них 89 отечественных и 301 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 140 таблицами и 73 рисунками. В диссертации также представлено 1 приложение, включающее 14 подразделов.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных научных публикаций литературы по изучаемой проблеме, разработана программа и этапы исследования, методические подходы в проведении исследования, анализе заболеваемости. Разработан дизайн исследования, оптимизирован математико-статистический инструментарий для оценки медицинских технологий. При непосредственном участии автора разработаны программы для ЭВМ. Автору принадлежат постановка задачи, разработка алгоритма программ для ЭВМ. Автором осуществлен анализ, интерпретация собранных материалов, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертационная работа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 10 – разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательного побочного действия лекарственных средств; 16 – изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований; 17 – фармакоэкономические исследования стоимости различных лечебных и профилактических режимов назначения лекарственных средств; 20 – разработка формулярной системы лекарственных средств: доля медицинских учреждений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении представлены обоснование актуальности темы исследования, цель и задачи, научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту диссертации.

В первой главе проведен анализ источников отечественной и зарубежной литературы, касающихся вопросов лекарственного обеспечения и роли математико-статистических методов в современном научном знании и конкретно здравоохранении, и медицине.

В ходе изучения особенностей развития системы лекарственного обеспечения установлена необходимость и целесообразность проведения оценки потребления ЛП в реальной клинической практике с целью последующей оптимизации прогнозирования потребности, назначения и использования ЛП и рационального распределения финансовых средств системы здравоохранения. В доле ВВП государственные расходы на здравоохранение в РФ составили за 2018г. 3,2% ВВП. Расходы консолидированных бюджетов на здравоохранение по данным Федерального казначейства составили в 2017 г. – 847 260,9 млн. руб., в 2018 г. – 950 788,3 млн. руб.

По данным Росстата, количество БОД неуклонно растет: в 2010 г. было зарегистрировано 54 187,0 тыс. случаев, в 2017 г. – 59 246,1 тыс., в 2018 г. – 60 139,9 тыс. БОД в структуре причин временной нетрудоспособности составляли 40,3% случаев в 2017 г. и 40,2% - в 2018 г., что позволяет использовать данную группу заболеваний для анализа и моделирования системы лекарственного обеспечения. Обобщен опыт научных исследований по этиологии и принципам лечения бронхолегочных заболеваний. Определена роль фармакотерапии в лечении. Математическое моделирование в оценке терапии и течения заболевания, в прогнозировании эффективности от использования того или иного ЛП, медицинской технологии, в последние десятилетия активно внедряется в здравоохранение, позволяя оптимизировать систему принятия управленческих решений.

Во второй главе представлены методика исследования: программа, материалы и методы исследования (Таблица 1, Таблица 2). Программа исследования включает в себя три модуля исследования: информационный, научно-исследовательский и результативный.

Таблица 1 - Программа исследования

<p>Модуль 1. Информационный компонент выделение объектов исследования и конкретизация задач в соответствии с имеющимися требованиями клинической медицины и фармации</p>
<p>Модуль 2. Научно- исследовательский компонент основные направления фармацевтического исследования, основанные на методах математико – статистического моделирования и клинико-экономического анализа, применение которых позволяет получить объективные результаты</p>
<p>Модуль 3. Результативный компонент представление итогов комплексного анализа на основе математико – статистических и клинико-экономических методов исследования</p>

Таблица 2 - Методика исследования

<i>Этапы исследования</i>	<i>Методы исследования</i>	<i>Источники информации</i>	<i>Объем наблюдения</i>
Определение проблематики исследования	Системный анализ	Статьи; диссертационные исследования; нормативно-правовые акты;	108 отечественных источника литературы; 148 иностранных источников литературы
оптимизация исследования эпидемиологии заболевания	системный анализ; выделение среднего значения распространенности заболевания; прогнозирование по линии тренда; линейное прогнозирование течения заболевания	статистические отчеты по заболеваемости за 5-летний период по стране и региону; данные, полученные в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints)	Заболеваемость болезнями органов дыхания в 2001 – 2015 гг. по стране и региону
разработка методологии определения влияния рисков на течение заболевания с использованием математико-статистического анализа;	проспективное наблюдение; концепция определения факторов риска, основанная на определение абсолютного, относительного, атрибутивного и популяционного атрибутивного риска воздействия изучаемого фактора на заболевание; теорема Байеса; корреляционно-регрессионный анализ; метод Фишберна	Группы пациентов, подверженных фактору риска; группы пациентов, у которых отсутствует изучаемый фактор риска, и группа сравнения (здоровые). Группы выделяются по данным историй болезни и амбулаторных карт.	Данные историй болезни 166 пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (в период с 2009 по 2012 гг. Данные историй болезни пациентов (796) с острым бронхитом с бронхоспазмом в период с 2008 – 2011 гг. Данные обследования 472 ребенка с рентгенологически и клинически подтвержденными диагнозами: ВП, ОБ, ОРЗ. Данные результатов обследования 172 пациентов с ВП.
оптимизация оценки фармакотерапии заболевания в условиях реальной клинической практики с клинической и экономической точек зрения на основании принципов фармакоэпидемиологии, фармакоэкономики и доказательной медицины	ретроспективное когортное исследование; проспективное наблюдение; методы фармакоэпидемиологии (ABC-анализ, анализ количества потребленных DDD, DU90% - анализ); метод Фишберна, нечеткого большинства, бета – распределение, синтез и анализ, имитационное моделирование методом Монте-Карло; построение диаграмм «дерево решений»; методы атрибутивной	Данные историй болезни пациентов и листов назначений, данные о стоимости ЛП; данные литературных источников, представленных в PubMed	Данные историй болезни пациентов (608) с обострением БА в 2014 -2015 гг.; Данные историй болезни 2519 с острым бронхитом с бронхоспазмом с 2008 по 2015 гг.; Данные историй болезни 117 и 48 пациентов (ГКБ №5, 2015г. и ПОМЦ, 2016г.) с ВП; Анкеты экспертов (68);

	статистики		Данные литературных источников, представленных в PubMed, клинической эффективности и безопасности использования ЛП в терапии тяжелых форм COVID-19, включающих анализ данных терапии 7406 пациентов
разработка подходов к моделированию и прогнозированию течения заболевания (клинические и экономические исходы)	Модель Маркова	Данные мета-анализа по оценке использования рофлумиласта в терапии ХОБЛ, стоимость одного случая госпитализации в стационаре по КСГ	Литературные источники, данные фонда обязательного медицинского страхования
оптимизация проведения клинико-экономического анализа терапии хронических заболеваний с учетом социально-экономической составляющей лечения	Классический фармакоэкономический анализ (метод «затраты-эффективность»); определение коэффициента приращения затрат (ICER); социально-экономический анализ (определение прямых медицинских затрат в расчете на 1 пациента; немедицинских затрат - выплат по листу нетрудоспособности, убытки государства от потери трудоспособности (средняя производительность труда одного работающего человека в структуре ВВП)); имитационное моделирование методом Монте-Карло;	Данные о распространенности заболевания и возможных переходах (статистические отчеты, результаты проведенного анализа). Данные о стоимости схем лечения заболевания, используемых в условиях реальной клинической практики и оптимальных, полученные в результате проведенного клинико-экономического анализа.	Данные историй болезни пациентов (608) с обострением БА в 2014 -2015 гг.
разработка комплексной модели прогнозирования потребности в лекарственных препаратах	Логический анализ, включающий интерпретацию и операционализацию.	Результаты математико-статистического анализа	4526 объектов исследования
создание программного комплекса (компьютерная программа, состоящая из нескольких модулей) для оценки фармакотерапии	Язык высокого уровня C++ в среде Borland Developer Studio 2006 (License Certificate Number: 24247)	Статистические данные, данные ретроспективного анализа фармакотерапии, данные проспективного наблюдения	4526 объектов исследования

В третьей главе представлены результаты анализа эпидемиологии и прогнозирования заболеваемости на основании данных официальной статистики математическими методами. Определена оптимальная математическая функция, которая наиболее точно отражает имеющуюся фактически зависимость, т.е. была выбрана та функция, у которой для линии тренда коэффициент детерминации наибольший (но не менее 0.5000) (Таблица 3). Для анализируемой нами зависимости оптимальной явилась полиномиальная функция второй степени. При использовании полиномиальной функции (третьей степени) для линии тренда коэффициент детерминации несколько возрастает (на 2,8% - для РФ, на 4,6% - для Нижегородской области), однако уравнение значительно усложняется.

Таблица 3 - Коэффициенты детерминации различных линий тренда количества случаев болезней органов дыхания у детей

Математическая функция линии тренда	Уравнение		Коэффициент детерминации	
	РФ	Нижегородская область	РФ	Нижегородская область
Линейная	$y = 558,58x - 19861$	$y = 19,62x + 497,37$	0,8941	0,8445
Экспоненциальная	$y = 20179e^{0,0227x}$	$y = 512,34e^{0,0294x}$	0,8924	0,8419
Логарифмическая	$y = 2722,6\ln(x) + 19266$	$y = 91,618\ln(x) + 483,93$	0,6475	0,5630
Полиномиальная (второй степени)	$y = 32,13x^2 - 44,493x + 21318$	$y = 1,6185x^2 - 6,2761x + 570,74$	0,9349	0,9292
Полиномиальная (третьей степени)	$y = -6,7212x^3 + 193,44x^2 - 1021,5x + 22963$	$y = -0,3094x^3 + 9,045x^2 - 55,355x + 646,5$	0,9613	0,9722
Степенная	$y = 19673x^{0,1113}$	$y = 501,76x^{0,1375}$	0,6556	0,5645

На основании определения средней абсолютной ошибки прогноза $MAPE^1$ (mean absolute percentage error), которая составила 2% для РФ и 4% - для Нижегородской области была определена точность прогноза предлагаемой математической функции (формула 1).

$$MAPE = \frac{\sum_{t=1}^T |\text{факт.значения}_t - \text{модел.значения}_t|}{T} \quad (1),$$

где T- общее количество временных периодов анализа, здесь t=1 год, T=15 (анализ проводился в период 2001 - 2015 гг.)

Точность прогноза на основании полиномиальной функции второй степени составила 98% и 97%, соответственно, что является высоким показателем.

¹Впервые в здравоохранении использовано Дремовой Н.Б., 2009 г.

Моделируемые данные были оценены в 2017 г. по итогам 2016 г. В частности для РФ модельное значение в 2016 г. составило 30 255 тыс. человек, а фактическое – 29 657 тыс. чел., что указывает на корректность выбранной математической функции для описания показателей БОД (Рисунок 1).

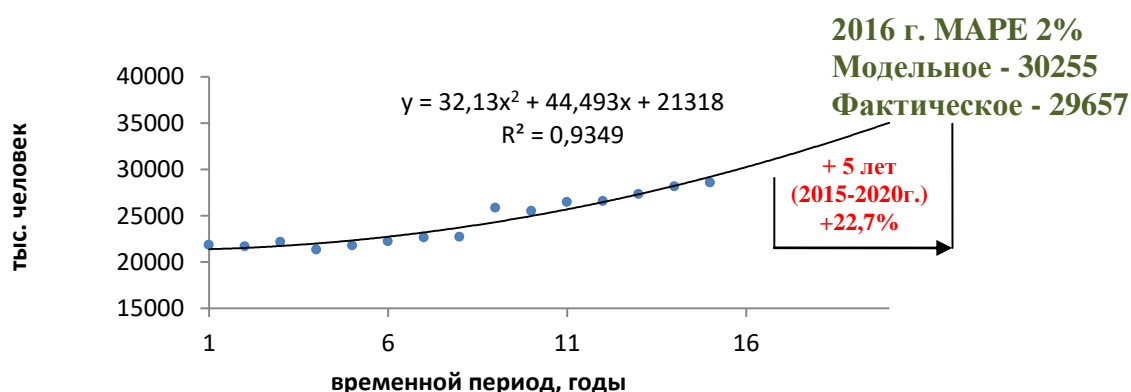


Рисунок 1 - Прогнозирование БОД на 5-летний период на основании данных официальной статистики для РФ

В **четвертой главе** представлен анализ этиологических факторов и факторов риска, приводящих к заболеванию и влияющих на его течение (Таблица 4).

Таблица 4 - Комплексная оценка факторов, приводящих к заболеванию и влияющих на его течение

Ключевые задачи оценки	
Установление приоритета значимости (распределение по уровням значимости) воздействующих факторов	
Установление качественной и количественной связи между наличием (воздействием) фактора и наступлением события	
Метод	Результат
Концепция определения риска	Качественная и количественная оценка (значим или не значим и насколько значим)
Теорема Байеса	Определение причинно-следственной (количественная характеристика) связи в развитии заболевания или усугублении его течения
Корреляционно-регрессионный анализ	Качественная оценка (корреляционный анализ) Количественная оценка (регрессионный анализ)
Метод Фишберна, принцип нечеткого большинства	Уровни значимости (влияния): высокий средний низкий

Представлена математико-статистическая оценка роли «атипичных» бактериальных и вирусных патогенов в формировании острого бронхита и внебольничной пневмонии у детей, которая включала определение таких показателей, как атрибутивный, относительный и популяционный атрибутивный риски, их стандартных ошибок и доверительных интервалов (95% ДИ).

На основании методов атрибутивной статистики констатировали, что наличие курения в исследуемой группе обуславливает в 71,8%±4,3% развитие обострений ХОБЛ (2 и > раз/год), при этом, 95% возможных значений заболеваемости попадает в интервал от 63,4% до 80,2%. При отсутствии воздействия курения в контрольной группе угроза развития обострений (2 и >

раз/год) составляет $32,1\% \pm 12,2\%$. При этом, 95% возможных значений заболеваемости попадает в интервал от 19,9% до 44,3%.

Наличие курения у пациентов с ХОБЛ обуславливает увеличение развития обострений на $39,7\% \pm 15,9\%$, при этом, 95% возможных (истинных) значений разности заболеваемости попадает в интервал от 23,8% до 55,6%.

Курение приводит к увеличению обострений ХОБЛ по всей популяции на 26,3% при 95% ДИ от 18,7% до 33,9%. Индекс потенциального вреда (ИПВ) курения в вышерассмотренном примере составляет: 2,5. Это означает, что у каждого третьего при наличии курения на фоне ХОБЛ развиваются обострения (2 и > раз/год), дополнительно к фоновому уровню заболеваемости ХОБЛ.

Методы атрибутивной статистики были использованы для определения статистической зависимости между «атипичной» инфекцией и развитием БА у детей с осложнённым ОБ (Таблица 5).

Таблица 5 - Математико-статистическая оценка роли «атипичных» возбудителей в развитии БА у детей с ОБ с бронхообструкцией

Статистический показатель	Значение статистического показателя	Вывод о значении статистического показателя
<i>AmP</i>	13,17%	«Атипичные» возбудители увеличивают вероятность возникновения БА при ОБ с бронхоспазмом
<i>95%ДИ</i>	(9,58 – 16,76)%	
<i>ОР</i>	8,90	Наличие «атипичной» инфекции ведет к увеличению развитию БА в 8,9 раза
<i>95%ДИ</i>	4,19 – 13,61	
<i>ПАР</i>	4,20%	Наличие «атипичных» инфекций приводит к увеличению заболеваемости во всей популяции на 4,2%
<i>95%ДИ</i>	(1,60 – 6,80)%	

Влияние «атипичных» инфекций на формирование БА к детей было доказано корреляционно-регрессионным анализом. Коэффициент корреляции (r_{xy}) – 0,96. Данная корреляция считается сильной. Коэффициент аппроксимации (R^2) для зависимости угрозы развития астмы составил для пациентов с антителами к «атипичным» возбудителям $R^2=0,9257$, а для пациентов с отрицательным результатом анализа $R^2=0,8040$, что указывает на влияние «атипичных» возбудителей в развитии астмы у детей. Вероятность формирования БА увеличивается на 12,20%. В группе риска частота события составила 14,84%, в контрольной группе – 1,67% ($p=0,000537$).

Методом определения риска развития заболевания в группе лиц с определенным признаком на основании данных о встречаемости этого заболевания (априорная вероятность болезни) и наличия данного признака у здоровых и больных явились формулы Байеса (2,3).

Если вероятности гипотез были $p(H_1)$, $p(H_2)$, ..., $p(H_n)$ (до проведения исследования), а в результате постановки задачи появилось событие A , количественную характеристику которого необходимо определить, то с учетом этого события условные вероятности гипотез вычисляются по формуле Байеса

$$p(H_n/A) = p(H_n) \cdot p(A/H_n) / p(A)$$

(2)

где

$$p(A) = \sum p(H_i) \cdot p(A/H_i), \quad (3)$$

где

$p(H_i)$ - вероятность гипотезы H_i , $\sum p(H_i)=1$, $p(H_i) = N_i/N_n$, где N_i - количество явлений с исследуемым признаком; N_n - общее количество явлений. $p(A/H_i)$ - условная вероятность события A при выполнении гипотезы H_i ($i=1,2,\dots$).

С использованием формул Байеса исследовали риск поражения бронхолегочной ткани в виде ОБ и ВП среди детей с ОРЗ (событие A) в зависимости от инфицированности «атипичными» возбудителями (Гипотеза H_1), а именно определение величины вклада каждого из анализируемых возбудителей в формирование ОБ или ВП, и риск развития осложнения без инфицирования данным возбудителем (Гипотеза H_2).

Иллюстрация формулы полной вероятности на примере развития осложнения ОРЗ (ВП, ОБ) в зависимости от инфицированности различными «атипичными» возбудителями дает граф полной вероятности (Рисунок 2).

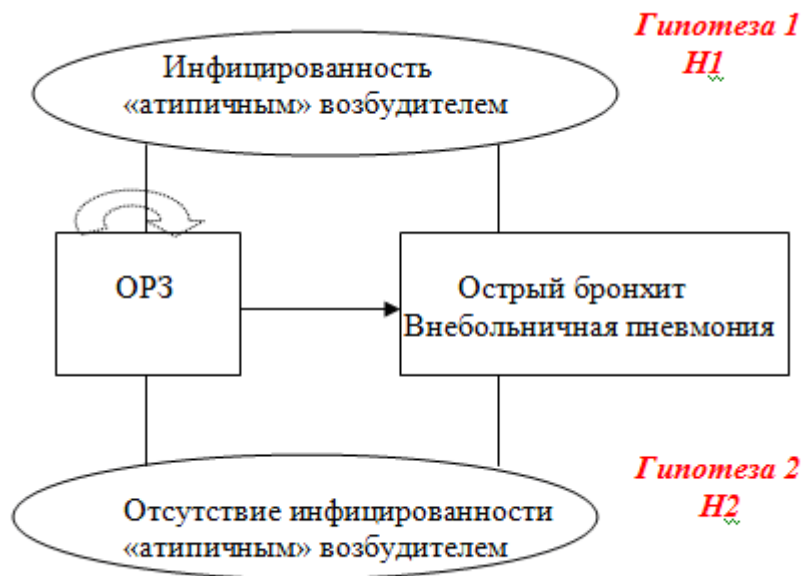


Рисунок 2 - Граф полной вероятности

Таким образом, развитие ОБ или ВП имеет место при инфицированности *M.pneumoniae* в 26,8%; при инфицированности *M.hominis* – в 18,3%. Т.е. в популяции, часть которой была обследована (репрезентативная выборка), вероятность развития ОБ и ВП, обусловленных *M.hominis* и *M.pneumoniae*, составляет 18,3% и 26,8% соответственно.

Проведенные исследования подтверждают роль «атипичных» персистирующих возбудителей в развитии ОБ и ВП. Помимо этого «атипичные» возбудители могут приводить к формированию хронической формы заболевания, в частности к развитию БА у пациентов на фоне острого бронхита с бронхоспазмом.

Для определения весовых коэффициентов каждого из анализируемых этиологических агентов (типичных и атипичных бактериальных возбудителей) с последующим их распределением по уровню удельного веса в этиологической структуре внебольничной пневмонии у взрослого населения Нижегородской области использовали метод Фишберна. Выбраны 3 уровня удельного веса этиологических агентов в этиологической структуре ВП: высокий, средний, низкий.

Этиологический фактор при воспалительных заболеваниях органов дыхания (ВП) удалось установить в 88,5% случаев.

Для определения удельного веса исследуемого возбудителя в этиологической структуре каждому возбудителю x_i ($i = 1, n$) ставят в соответствие оценку его значимости. Затем строят систему весов, соблюдая следующее условие (4):

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n a_i = 1, \\ a_i \geq 0, i = 1, n \end{cases} \quad (4)$$

где a_i -- вес i -го возбудителя, i - номер возбудителя, n - количество возбудителей.

Все возбудители расположены по рангу фактора, т. е. по порядку убывания их значимости (в нашем случае удельному весу в этиологической структуре) согласно условию (5):

$$X_1 > X_2 > \dots > X_i > \dots > X_n \quad (5)$$

После ранжирования возбудителей по убыванию удельного веса в этиологической структуре определены веса с помощью шкалы Фишберна:

$$a_i = \frac{2 \cdot (n - i + 1)}{n \cdot (n + 1)}, \quad (6)$$

где i -- номер возбудителя, n -- количество возбудителей.

Затем возбудители распределены по уровням (высокий, средний, низкий) удельного веса в этиологической структуре ВП.

В ходе исследования была определена высокая частота смешанного инфицирования пациентов с воспалительными заболеваниями респираторного тракта. Ассоциации возбудителей наблюдали у 65,8% больных ВП. Высокий уровень удельного веса в этиологической структуре ВП имеют *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. К среднему уровню относятся *M. pneumoniae*, *Herpes simplex I/I*, *Adenovirus*.

Среди ассоциаций в этиологической структуре ВП преобладают *S. pneumoniae* -- *H. influenzae*; *S. pneumoniae* -- *M. pneumoniae* (высокий уровень удельного веса).

Полученные данные имеют эпидемиологическое значение и влияют на совершенствование лекарственного обеспечения, позволяя планировать структуру и спектр antimicrobial терапии на уровне стационара, медицинской организации, региона. Полученные методом Фишберна результаты могут быть полезны врачам-эпидемиологам, инфекционистам, а также клиническим фармакологам в определении потребности в лекарственных препаратах. Метод Фишберна, как математико-статистический, целесообразно использовать в оценке медицинских технологий для анализа факторов риска, прогнозирования и построения моделей заболеваемости населения (рисунок 3).

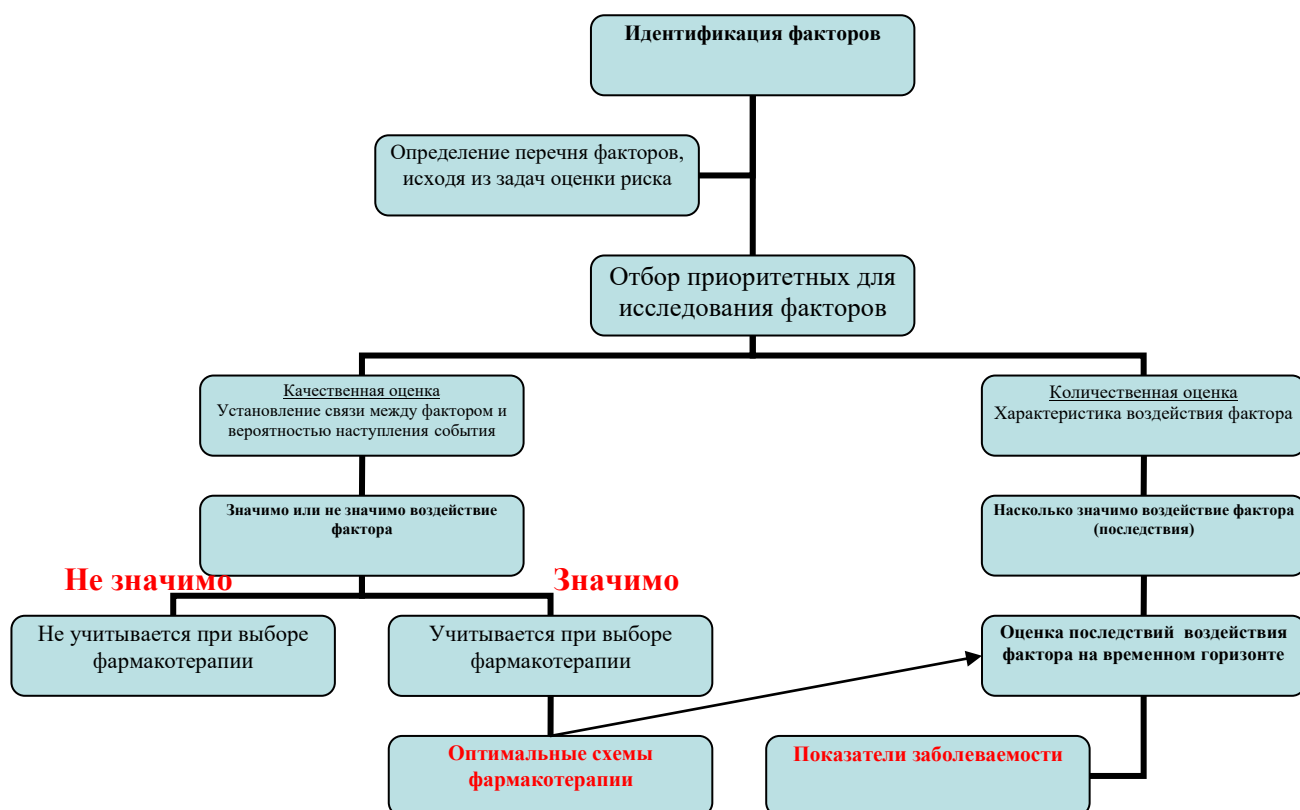


Рисунок 3 – Оценка факторов риска и оптимизация фармакотерапии

В пятой главе представлены основные аспекты анализа фармакотерапии (Таблица 6).

Таблица 6 -Результаты фармакоэпидемиологического анализа антимикробной терапии ВП в стационаре

Показатели	Стационар 1 (федерального уровня)	Стационар 2 (муниципального уровня)
Соотношение пациентов СРЕДНЯЯ /ТЯЖЕЛАЯ степень, %	41,7/58,3	72,7/27,3
Монотерапия/Комбинированная/Замена АБ, %	100/0/15	84,7/15,3/12,5
Лекарственная нагрузка на 1 пациента (кол-во назначенных АМП 1 пациенту): тяжелая/средняя степень	1,3/1,2	2,1/1,3
Самое большое значение NDDD (number of Defined Daily Dose)	<u>Левифлоксацин</u> 468,16/год	<u>Цефтриаксон</u> 376,00/год
Стоимость одной DDD в сегменте DU90% (Drug Utilization 90 %)	6022,88 руб.	200,00 руб.
Стоимость одной DDD в сегменте DU10%	3166,73 руб.	982,12 руб.

Наибольшее количество потребления ЛП в стационаре 1 связано с левифлоксацином, что согласуется с представленными ранее результатами анализа этиологической структуры ВП.

В ходе исследования проведен комплексный фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии БА у детей в условиях стационара на основании числа установленных суточных доз (DDD-анализ). Также представлены результаты анализа потребления ЛП,

используемых в лечении БА у детей в стационаре на основании расчета их доли в общем количестве числа установленных суточных доз (**DU90% - анализ**) (Таблица 7).

Таблица 7 - Доля ЛП в структуре назначения при терапии средней и тяжелой степени БА в сегменте DU90%

ЛП	% в структуре назначений при средней степени БА	% в структуре назначений при тяжелой степени БА
будесонид	37,86	5,55
монтелукаст	16,04	20,97
флутиказона пропионат	7,34	-
салметерол/флутиказона пропионат	4,96	19,53
цефотаксим	4,90	4,06
формотерол/будесонид	4,42	19,09
амброксол	4,27	1,55 (DU10%)
ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	4,22	4,00
умифеновир	3,11	0,44 (DU10%)
ацетилцистеин	1,77 (DU10%)	3,33
азитромицин	2,94(DU10%)	3,33
дексаметазон	0,73(DU10%)	2,83
джозамицин	—	2,22
дезлоратадин	0,90(DU10%)	2,00
эуфиллин	0,15(DU10%)	1,78

Проведено распределение ЛП по величине затрат на их приобретение (ABC - анализ) (Таблица 8).

Таблица 8 -ЛП, затраты на которые составили 80% в общей структуре, в терапии БА тяжелой и средней степени

ЛП	тяжелая степень БА	средняя степень БА
Монтелукаст	28,13%	31,27%
Будесонид	5,67%	28,42%
Умифеновир	-	5,69%
Азитромицин	-	5,50%
Салметерол/флутиказона пропионат	25,54%	4,74%
Формотерол/будесонид	13,51%	3,32%
Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	-	3,30%
Ацетилцистеин	6,64%	-

В **шестой главе** показано использование математико-статистических методов в анализе клинической эффективности ЛП и схем терапии, используемых в лечении заболевания. Для сравнения клинической эффективности оригинальных и генерических препаратов было

проведено распределение их по уровням эффективности с помощью математических методов (метод Фишберна и принцип нечеткого большинства) на примере антибиотиков, используемых в терапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей в условиях стационара. Найденные значения весовых коэффициентов по принципу нечеткого большинства во многом совпадают со значениями, рассчитанными с помощью шкалы Фишберна. Лишь для антибиотика Цефтриаксон весовой коэффициент, рассчитанный по принципу нечеткого большинства (0,036), позволяет отнести этот антибиотик к среднему уровню клинической эффективности, в то время как, используя метод Фишберна, данный антибиотик относится к низкому уровню клинической эффективности (0,035).

Проведение двух методов по определению, к какому уровню клинической эффективности относится ЛП, повышает значимость полученных результатов.

Впервые представлено применение β – распределения в качестве наглядного метода оценки клинической эффективности ЛП в оценке эффективности схем противоастматической терапии у детей (Рисунок 4).

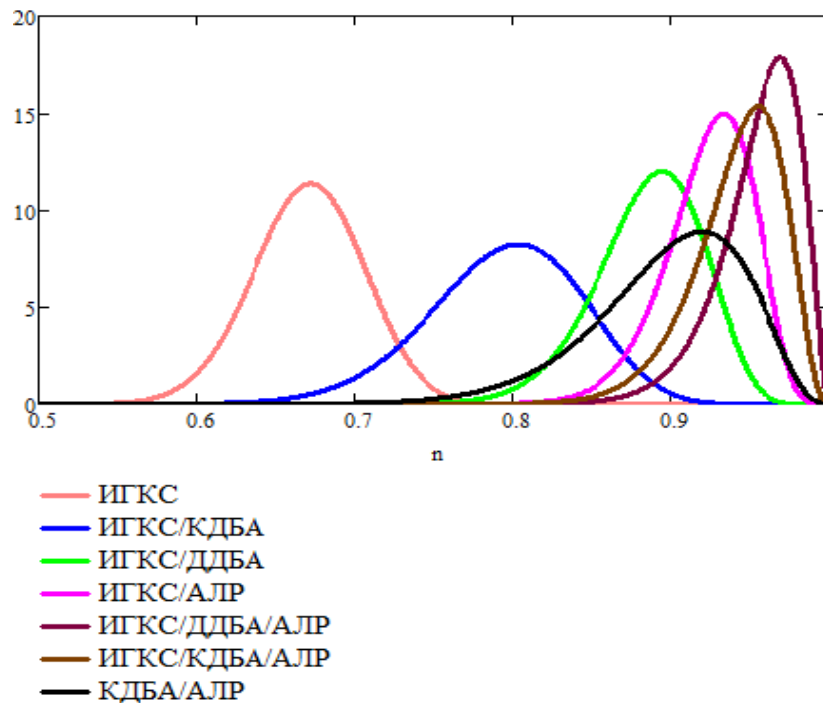


Рисунок 4 - Бета-распределение клинических исходов применения схем базисной противоастматической терапии в анализируемом периоде.

Для комбинаций ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и коротко действующего бета – агониста (КДБА) и антагониста лейкотриеновых рецепторов (АЛР) характерны широкие, растянутые кривые. В этом случае следует говорить о невысокой воспроизводимости клинической эффективности представленных схем лечения.

Узкая, сжатая кривая (как для комбинации ИГКС, длительно действующего бета – агониста (ДДБА) и АЛР) свидетельствует о высокой степени воспроизводимости результатов измерений (в нашем случае, вероятность наступления положительного клинического эффекта). А ее смещение вправо по оси абсцисс (клиническая эффективность) доказывает целесообразность ее использования в качестве базисной схемы лечения. Такую же тенденцию можно отметить у схемы ИГКС/АЛР, ИГКС/КДБА/АЛР.

На следующем этапе исследования нами было определено, насколько существенны будут изменения анализируемых показателей, и какие минимальные интервалы значений

покрывают реальные точные значения искомых частот, т.е. какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой клинической эффективности с вероятностью 95% (в статистике 95% доверительным интервалом). Для этого была определена площадь под кривой бета-распределения клинических исходов ЛП или их комбинаций. В результате получили значения минимальной доверительной клинической эффективности ($\min(95\%)$) и максимальной ($\max(95\%)$) (Рисунок 5).

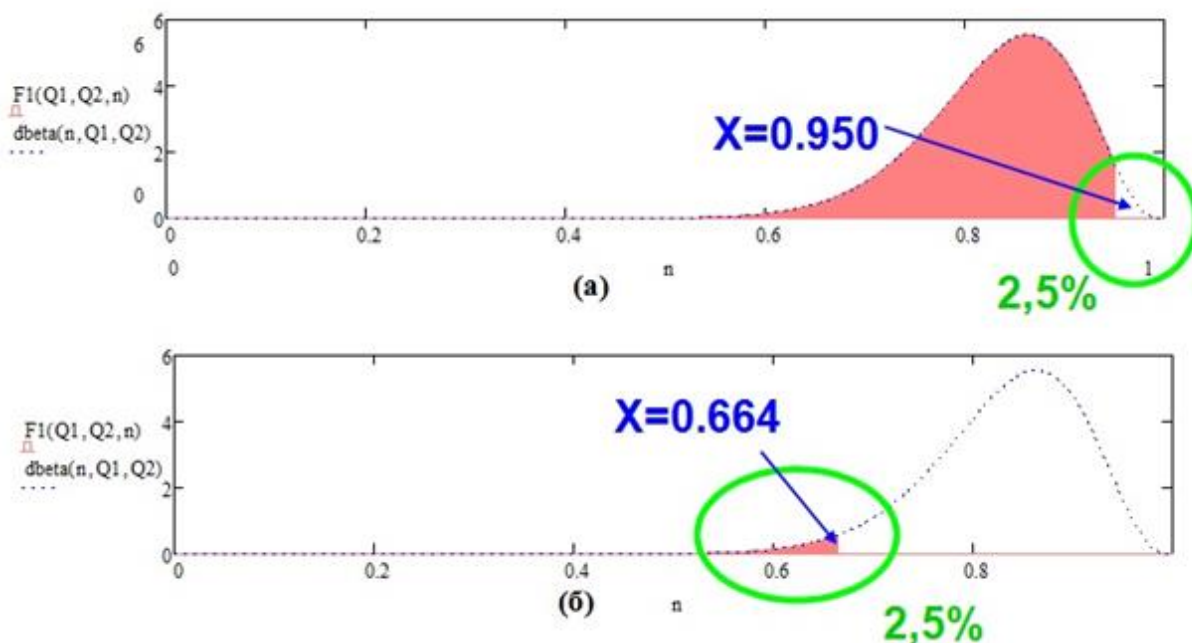


Рисунок 5 – Определение 95%-го доверительного интервала клинической эффективности ЛП путем отсечения по 2,5% справа (а) и слева (б).

Наиболее высокие значения доверительной клинической эффективности характерны для схем, включающих комбинацию ИГКС и АЛР, а также для схемы ИГКС/ДДБА (Таблица 9).

Таблица 9 – Доверительная клиническая эффективность схем противоастматической терапии, используемых у детей в стационаре

Схема противоастматической терапии	Min (95%)	Max (95%)
ИГКС	0,600	0,737
ИГКС/КДБА	0,691	0,881
ИГКС/ДДБА	0,811	0,943
ИГКС/АЛР	0,824	0,968
ИГКС/ДДБА/АЛР	0,820	0,990
ИГКС/КДБА/АЛР	0,875	0,983
КДБА/АЛР	0,786	0,971

Предложена методика определения математико-статистической зависимости клинической эффективности ЛП в терапии заболевания (на примере включения монтелукаста в схему противоастматической терапии у детей) (Таблица 10).

Таблица 10 - Таблица сопряженности для определения клинической эффективности ЛП

Монтелукаст в составе противоастматической терапии	Наступление положительного клинического эффекта		Всего
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>	
<i>Есть</i>	248 (a)	22 (b)	270 (A)
<i>Нет</i>	253 (c)	85 (d)	338 (B)
<i>Всего</i>	501 (C)	107 (D)	608 (Q)

После построения таблицы сопряженности формировали гипотезу: введение монтелукаста в схему противоастматической терапии увеличивает количество положительных клинических исходов при БА, не требуя замены ЛП, увеличения дозировки используемых ЛП и добавления новых. На основании определения атрибутивной, относительной, популяционной атрибутивной эффективности установили, что добавление монтелукаста к схеме противоастматической терапии увеличивает вероятность наступления события (положительного клинического исхода) на 17,00%. Значение ПАЭ составило 7,55% (95% ДИ 2,49%-12,61%), т.е. использование монтелукаста в составе противоастматической терапии приводит к увеличению клинической эффективности во всей популяции на 7,55%. Значение ПАЭ статистически значимо. Значение ОЭ составило 1,23 и соответствует тому, что использование монтелукаста приводит к увеличению клинической эффективности в 1,23 раза.

В **седьмой главе** представлены аспекты использования классических методов фармакоэкономического анализа и математико-статических методов для оценки клинико-экономической составляющей терапии заболевания. Предложено использовать диаграмму «дерево решений» для определения средней стоимости сравниваемых методов лечения с учетом вероятности положительных и отрицательных клинических эффектов на примере терапии обострения БА (Рисунок 6).

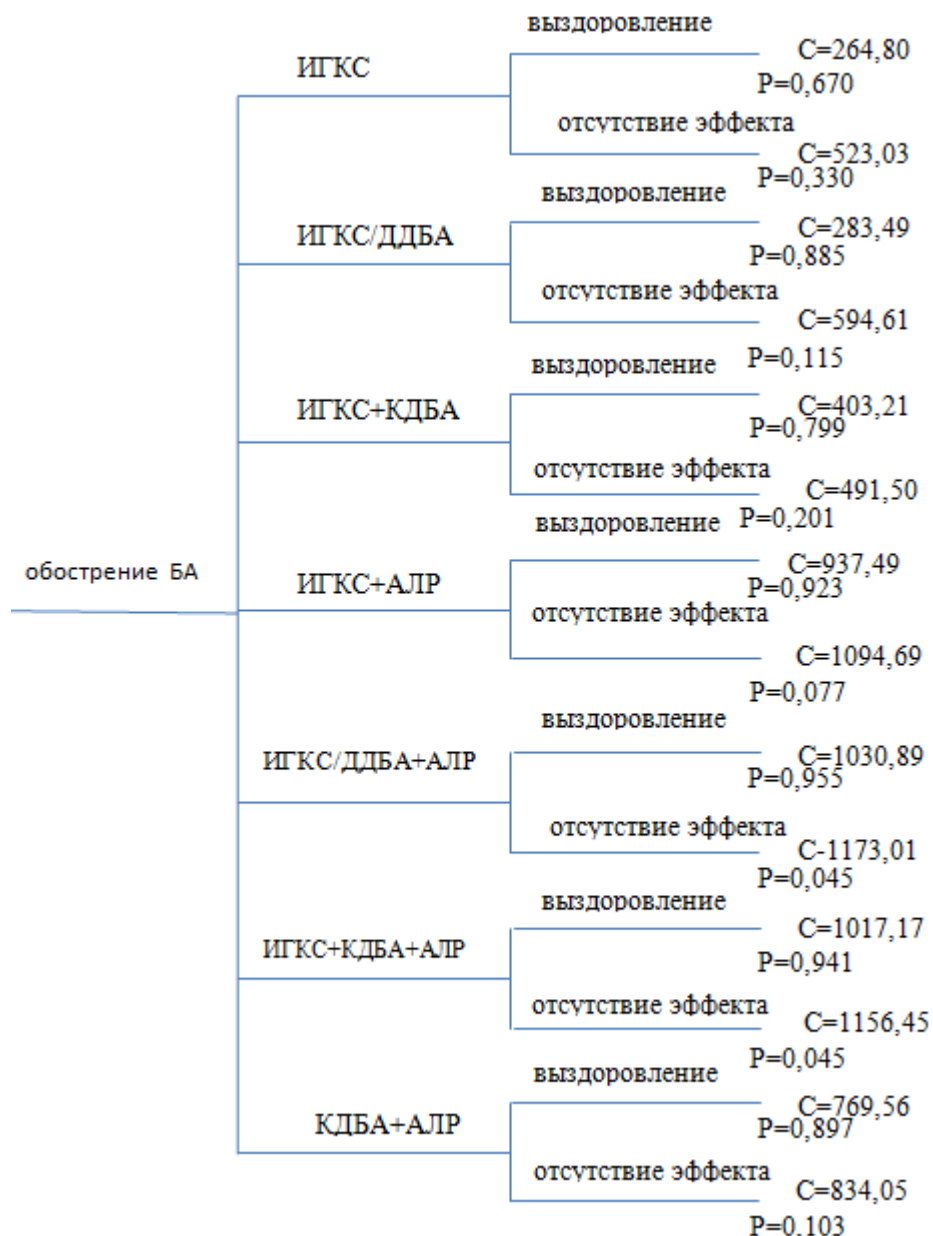


Рисунок 6 - Дерево решений клиничко-экономической эффективности противоастматической терапии БА у детей

«Наименьшие затраты на стартовую терапию наблюдаются при применении монотерапии ИГКС: они составили в среднем 264,80 руб. в расчете на одного больного. Однако наименьшей общей средней стоимостью с учетом вероятности наступления как положительных, так и отрицательных клинических исходов характеризовалась комбинация ИГКС и ДДБА: она составила 302,80 руб.» [Жукова О.В., Кононова С.В. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*, 2017]

Самыми высокими значениями клинической эффективности обладают схемы, включающие АЛР. Но их использование связано с самыми высокими значениями средневзвешенной стоимости, что указывает на их экономическую неэффективность. Но БА является хроническим заболеванием. Поэтому мы смоделировали социально-экономический эффект от включения АЛР в противоастматическую терапию. Сравнение проводили между наиболее оптимальной с клиничко-экономической точки зрения схемой ИГКС И ДДБА по результатам анализа «затраты-эффективность» и аналогичной схемой с добавлением АЛР. Модельная группа 1000 пациентов. Установили, что прирост в виде положительных

клинических исходов на схеме с АЛР составил 8% при дополнительных затратах в 290% (Таблица 11).

Таблица 11 - Затраты, обусловленными выплатами по листу нетрудоспособности

Показатели фармакотерапии	Схемы фармакотерапии	
	ИГКС+ДДБА 1000 пациентов	ИГКС+ДДБА+АЛР 1000 пациентов
Клиническая эффективность	0,885	0,955
Затраты на 1 пациента, руб.	283,49	1030,89
Затраты в модельной группе (1000 пациентов), руб.	250 888,65	984 449,95

Доказано, что использование АЛР, даже короткими курсами приводит к снижению среднего количества госпитализаций за год, в свою очередь это приводит к снижению количества дней нетрудоспособности (Таблица 12).

Таблица 12 - Затраты, обусловленными выплатами по листу нетрудоспособности

Показатели для определения выплат по листу нетрудоспособности	Схема фармакотерапии без АЛР (монтелукаст)	Схема фармакотерапии с АЛР (монтелукаст)
Суммарное количество дней нетрудоспособности в анализируемом периоде	13,2	13,2
Среднее количество госпитализаций за год	2,34 раза/год	1,27 раза/год
Суммарное количество дней нетрудоспособности на одного родителя ребенка с БА	30,89 дней/1 родителя	16,76 дней/1 родителя
Сумма выплат на 1 родителя больного ребенка, руб.	21 398,12 руб.	11 610,00 руб.

Это в свою очередь приводит к снижению убытков от потери нетрудоспособности и снижению выплат по больничному листу (табл. 13).

Таблица 13 - Результаты социально-экономического анализа в модельной группе (1000 пациентов)

Сравниваемые схемы фармакотерапии	
ИГКС+ДДБА	ИГКС+ДДБА +АЛР
Средние затраты на выплату по больничному листу при положительном клиническом эффекте составят	
18 973 336, 20 руб.	11 087 550 руб.
Убытки государства от потери трудоспособности родителя по уходу за ребенком составят	
62 967 086,25 руб.	36 866 323,40 руб.

При увеличении прямых медицинских затрат на 730 тыс. в год снижение социально-экономических потерь составит 34 млн.

В **восьмой главе** представлены элементы моделирования течения заболевания (клинические аспекты) при внедрении новой медицинской технологии.

Материалами для исследования данные, полученные в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) о зависимости обострений от стадии ХОБЛ. Моделирование проводилось с использованием программного обеспечения MO Excel на основании Марковской модели.

Входными данными служили 1000 пациентов с ХОБЛ II стадии. Пациенты с ХОБЛ I стадии (легкой) не включались в данную модель. Временной горизонт составил 10 лет. Марковский цикл составлял 1 год. Дополнительные пациенты в модель не включались и не выбывали в ходе моделирования. Для описания перехода из одного состояния в другое по Марковской модели использовали уравнение (7).

$$N_{i,t+1} = N_{i,t} + \Delta t \sum_j p_{j \rightarrow i} N_{j,t} \quad (7);$$

где i и j могут принимать значения "ХОБЛ II ст.", "ХОБЛ III ст.", "ХОБЛ IV ст."

$t = 1, 2, 3, \dots, 10$ – номер Марковского цикла,

$N_{i,t}$ – количество пациентов в состоянии i , соответствующее циклу t ,

$p_{i \rightarrow j}$ – вероятность перехода из состояния i в состояние j , соответствующие Марковской модели.

Вероятность перехода из одного состояния в другое по Марковской модели взята из результатов исследования ECLIPSE, в которое были включены 2138 пациентов, из них 945 страдали ХОБЛ II стадии, 900 – ХОБЛ III стадии, 293 – IV стадии. Результатами наблюдательного исследования являются данные о зависимости обострений и госпитализаций от стадии течения ХОБЛ. Установлено, что при ХОБЛ II стадии в 22% случаев имели место частые (2 и >) обострения и в 7% случаев имели место госпитализации по поводу обострений; при ХОБЛ III стадии – в 33% и в 18%, соответственно; при ХОБЛ IV стадии – в 47% и 33%, соответственно. Значения частоты случаев госпитализаций при частых обострениях ХОБЛ были нами приняты за вероятности перехода в более тяжелую стадию течения.

На основании результатов исследования ECLIPSE была составлена модель Маркова, характеризующая переход пациентов из одной стадии ХОБЛ в другую (Рисунок 7).



Рисунок 7 - Модель Маркова для описания перехода пациентов по стадиям ХОБЛ

Далее, учитывая выбранный временной горизонт в 10 лет, на основании уравнения (6) были проведены расчеты переходов когорты пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии в более тяжелые.

Из 1000 пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии, через 10 Марковских циклов в данной стадии остаются лишь 48,4% пациентов. Остальные переходят в III стадию и IV стадию. На последний цикл временного горизонта моделирования в III стадии находится 22,1% от начальной когорты пациентов, в IV – 29,6% (рис.10). Причем данная модель не учитывала

количества умерших пациентов, учитывая лишь прогрессирование болезни по стадиям течения.

На следующем этапе исследования в Марковскую модель (рис.9) были добавлены данные частоты переходов при использовании дополнительного лекарственного препарата. Перспективным является использование ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ4) - рофлумиласта. Согласно рекомендациям рофлумиласт целесообразно назначать пациентам с тяжелым течением ХОБЛ. Использование рофлумиласта способно снижать частоту обострений у пациентов с ОФВ1 < 50% от должного дополнительно на фоне использования бронхолитиков длительного действия.

Использование эффективной комбинированной терапии в течение длительного времени приводило к снижению количества тяжелых обострений в среднем на 20%.

Результаты исследований M2-124 и M2-125 демонстрируют снижение обострений в течение года у пациентов с частыми (≥ 2) обострениями при добавлении к схеме лечения рофлумиласта на 23,3 %, а у пациентов с редкими обострениями – на 16,6 %. В целом у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось снижение количества обострений на 16,9% на фоне терапии рофлумиластом.

При добавлении к схеме лечения пациентов III и IV стадий ХОБЛ ингибитора ФДЭ4 – рофлумиласта наблюдается замедление прогрессирования заболевания, которое проявляется в снижении количества переходов пациентов из III стадии в IV стадию и увеличением временного интервала этого перехода (Рисунок 8).

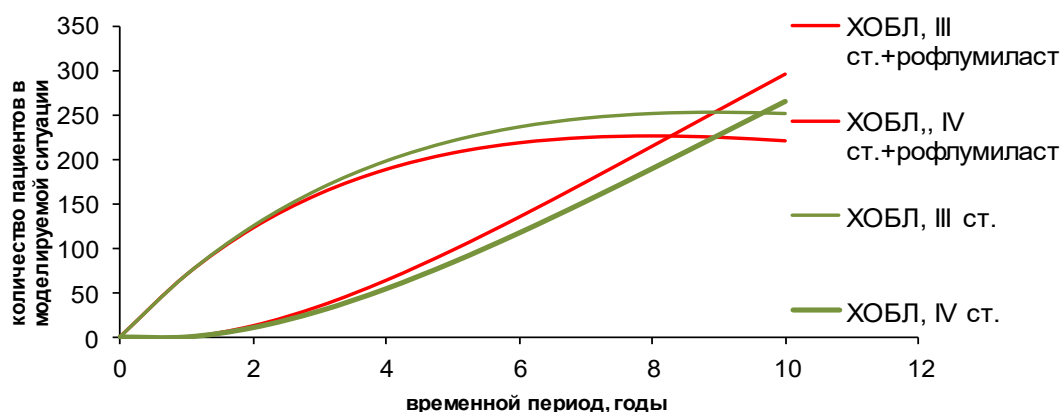


Рисунок 8 - Результаты Марковского моделирования переход пациентов, страдающих ХОБЛ по стадиям заболевания при включении в схему рофлумиласта и без него (модельная группа -1000 пациентов, временной горизонт -10 лет)

Далее была проведена оценка экономического бремени на систему здравоохранения в модельных группах пациентах (в условиях реальной клинической практики и при использовании рофлумиласта).

Стоимость одного случая госпитализации в стационаре по КСГ составила 20 162,22 руб.

Согласно результатам исследования ECLIPSE, частота обострений ХОБЛ и числу госпитализаций прямо пропорциональна стадии течения ХОБЛ. Число госпитализаций в течение первого года как медико-экономический показатель, сопряженный с влиянием на состояние системы здравоохранения составило 7% для пациентов со II стадией ХОБЛ, 18% – с III стадией и 33% – с IV стадией. Отмечено снижение суммарных затрат при

назначении ингибитора ФДЭ IV типа рофлумиласта в группе пациентов с ХОБЛ IV стадии по сравнению с контрольной группой на 10,4%

В девятой главе представлены результаты оценки эффективности ЛП, применяемых в терапии COVID-19, на основании принципов доказательной медицины и анализа данных реальной практики. В настоящее время COVID-2019 представляет собой глобальную проблему медико-социального характера, сопряженную со значительным негативным влиянием на экономику. Основная доля затрат приходится на ЛП. Так, затраты на этиотропные схемы лечения в структуре тарифов на оказание медицинской помощи составляют от 29,97% до 60,50% для средней степени тяжести и от 53,30% до 72,61% – для тяжелой. В настоящее время в литературе достаточно широко обсуждается использование фавипиравира и ремдесивира в качестве средств этиотропной терапии. Полностью результаты исследований для обоих ЛП еще не опубликованы, а представленные данные носят предварительный характер и требуют дополнительных подтверждений. Показатели АЭ по показателю выживаемости в 14-дневный период статистически значимы для обоих сравниваемых препаратов, и для фавипиравира этот показатель в 2 раза выше, чем для ремдесивира, что указывает на большую эффективность. По показателю NNT также эффективность использования фавипиравира выше эффективности применения ремдесивира в 2 раза. Однако нижние границы 95%ДИ ОЭ и ПАЭ как для фавипиравира, так и для ремдесивира попадают в область статистической незначимости.

Также был проведен анализ на основе опубликованных данных сравнительной клинической эффективности ЛП, используемых в терапии тяжелых форм COVID-19 с использованием методик атрибутивной статистики. Установлено, что наибольшие показатели эффективности имеет ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, далее следует системный глюкокортикостероид дексаметазон. Показатель АтЭ и значения 95%ДИ для обоих ЛП оказался статистически значимым. Показатели ОЭ и ПАЭ также выше для тоцилизумаба, однако 95%ДИ этих показателей попадают в область статистически не значимых показателей, что требует дополнительных подтверждений их эффективности. В апреле - июле 2020 года появились многообещающие и обнадеживающие результаты по использованию тоцилизумаба в терапии тяжелых и критических состояний COVID-19. Однако механизм действия оставался до конца неясным. Опубликованные в октябре 2020 г. результаты исследования NCT04356937, ClinicalTrials.gov демонстрируют отсутствие эффективности в использовании тоцилизумаба для предотвращения процесса интубирования, и в целом снижения смертности, у пациентов средней степени тяжести COVID-19. В опубликованных результатах оценки влияния тоцилизумаба на состояние госпитализированных пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 не наблюдалось положительного эффекта на прогрессирование заболевания по сравнению со стандартным лечением. ОЭ составила 1,04 (95% ДИ от 0,040 до 2,042) для дексаметазона; 1,66 (95% ДИ от 0,400 до 2,917) для тоцилизумаба. NNT (тоцилизумаб) – 4; NNT (дексаметазон) – 32. Показатели смертности составили по данным Марковского моделирования для дексаметазона – 36 случаев в модельной группе 1000 пациентов с COVID-19, изначально распределяющихся по степеням тяжести в соответствии с данными официальной статистики, и 30 случаев – для тоцилизумаба. Стоимость курса дексаметазона составила 107,45 руб., тоцилизумаба – 78827,20 руб. Клиническая эффективность по показателю выздоровления, полученному в ходе Марковского моделирования, среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 для обоих ЛП сопоставима (0,964 – для дексаметазона и

0,970 – для тоцилизумаба). Однако несмотря на относительно сопоставимую клиническую эффективность дексаметазона и тоцилизумаба при значительном перевесе стоимости последнего нельзя полностью заменить использование тоцилизумаба дексаметазаном. Данное обстоятельство связано с большим количеством побочных эффектов лекарственных препаратов и потенциальных межлекарственных взаимодействий, которые могут иметь место быть в терапии тяжелых форм COVID-19. Более всего выявлено потенциальных взаимодействий для дексаметазона из которых 16,4% – опасные клинические взаимодействия, 75,8% – нежелательные. Для тоцилизумаба определено 15,5% – опасных клинических взаимодействий, 81,8% – нежелательных.

В **десятой главе** представлена программы для ЭВМ и формулы прогнозирования потребности в ЛП на федеральном и региональном уровнях, а также на местном уровне (уровне стационара).

Программа для распределения ЛП по уровням клинической эффективности (программа для ЭВМ). Программа разработана на языке высокого уровня C++ в среде Borland Developer Studio 2006 (License Certificate Number: 24247). Данный программный модуль основан на методике определения весовых коэффициентов Фишберна и может использоваться клиническими фармакологами, организаторами здравоохранения планировании лекарственного обеспечения.

Программа для оценки эффективности терапии за расчетный период (программа для ЭВМ). Программа разработана на языке высокого уровня C++ в среде Borland Developer Studio 2006 (License Certificate Number: 24247). Данный программный модуль может использоваться органами управления здравоохранением. Например, на уровне региона, использование такой программы позволит сравнить за расчетный период терапию заболевания в различных стационарах и определить наиболее эффективные. Данный аспект особенно актуален в условиях ограниченного финансирования.

На основании результатов проведенных исследований была разработана формула прогнозирования потребности в ЛП с учетом данных о назначении и применении ЛП в реальной клинической практике (формула (8), (9)).

$$П = n \times P_d \times (P_e - P_{ci} - P_{int}) \times 365 \times DDD, \quad (8)$$

где

П – потребность в ЛП на определенный период;

n- размер популяции

P_d (*prevalence of disease*) - заболеваемость по данным Росстата (на 1000, 100 000 человек)

P_e (*eligible*) - доля пациентов, имеющих показания к лечению

P_{ci} (*contra-indication*) - доля пациентов, имеющих противопоказания к использованию

P_{int} (*intolerance*) - доля пациентов, имеющих непереносимость

Формула была апробирована на примере расчета потребности в рофлумиласте (на федеральном уровне). Потребность составила на год 2 895 922 243,77 мг (количество таблеток - 5 791 844 488 шт.; количество упаковок (исходя из количества 30 таблеток упаковке) 193 061 483 шт. (на федеральном уровне). На региональном уровне расчет был проведен на примере Нижегородской области, и потребность составила Потребность в

рофлумиласте на региональном уровне на год – 138 830 028,84 мг (количество таблеток – 277 660 058 шт., количество упаковок 9 255 336 шт. (на региональном уровне).

При расчете потребности в ЛП на уровне стационара целесообразно учитывать частоту побочных эффектов, частоту случаев непереносимости и данные фармакоэпидемиологического анализа (формула (9).

$$\Pi = n \times (P_e - P_{ci} - P_{int}) \times N, \quad (9)$$

где

Π - потребность в ЛП на *определенный период (зависит от N – за какой период проводилась оценка)*, исходя из данных реальной клинической практики,

n -размер популяции (или среднее количество пациентов за отчетный период по МО с данной ноологией с учетом тенденции изменения количества случаев заболевания в популяции)

P_e (*eligible*) - доля пациентов, имеющих показания к лечению (средний показатель частоты назначения согласно стандарту лечения)

P_{ci} (*contra-indication*) - доля пациентов, имеющих противопоказания к использованию (согласно фармакоэпидемиологическим данным, литературным данным)

P_{int} (*intolerance*) - доля пациентов, имеющих непереносимость(согласно фармакоэпидемиологическим данным, литературным данным)

N – средневзвешенный показатель потребления в отчетном (анализируемом) периоде (с учетом лучшей практики использования), представляющий сумму произведений разовой дозы, числа приемов и длительности приема по данным историй болезни.

Данная формула апробирована для расчета потребности в левофлоксацине для стационара муниципального уровня подчинения.

В стационаре муниципального уровня при прогнозировании потребности в ЛП на основе данных о потреблении получено 47,89 г левофлоксацина.

В стационаре федерального уровня частота назначения левофлоксацина составила 38,3%, в стационаре муниципального уровня – 9,9%. Средневзвешенный показатель потребления в стационаре федерального уровня составил 10,64 г на одного пациента, в стационаре муниципального уровня - 3,75 г (согласно данным фармакоэпидемиологического анализа).

Использование левофлоксацина сопряжено с побочными эффектами и непереносимостью со стороны пациентов, что фиксировалось в 4,3% случаев назначения [<https://www.drugs.com/sfx/levofloxacin-side-effects.html#for-professionals>], что необходимо учитывать при расчете потребности, так как данное обстоятельство сопряжено с отменой ЛП. Потребность в левофлоксацине при использовании данных лучшей практики назначения составила 490,00 г.

В ходе выполнения исследования были определены значимость и место системы оценки потребления ЛП в системе лекарственного обеспечения. В настоящее время при разработке и пересмотре клинических рекомендаций и ограничительных перечней используется лишь популяционный подход, учитывающий результаты клинических исследований и данные эпидемиологических исследований, не проводится анализ стоимости, публикации по фармакоэкономике не анализируются, прогноз (количественный) развития заболевания на различных схемах фармакотерапии не проводится (рисунок 9). Для получения таких результатов необходимы анализ данных реальной клинической практики об использовании ЛП или схемы фармакотерапии (персонализированный подход), а также необходимы объективные стандартизованные

методы, позволяющие качественно и количественно, без элементов субъективного мнения, оценить ту или иную медицинскую технологию и результаты ее использования в реальной клинической практике.

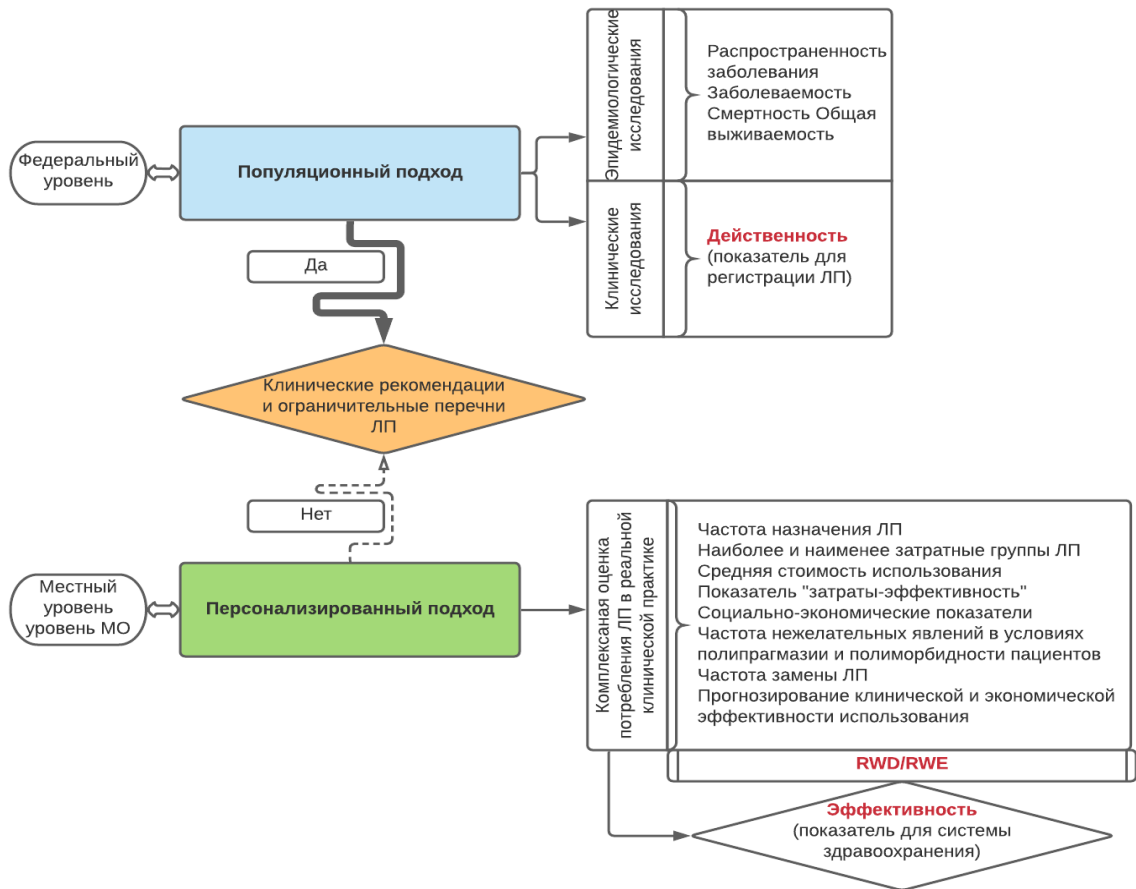


Рисунок 9. Подходы формирования клинических рекомендаций и ограничительных перечней ЛП

На основании проведенного исследования и полученных результатов была разработана схема комплексной оценки потребления ЛП с целью последующей оптимизации лекарственного обеспечения, формирования оптимальных перечней ЛП и прогнозирования потребности в ЛП, а также критерии оценки (Рисунок 11, Таблица 14).

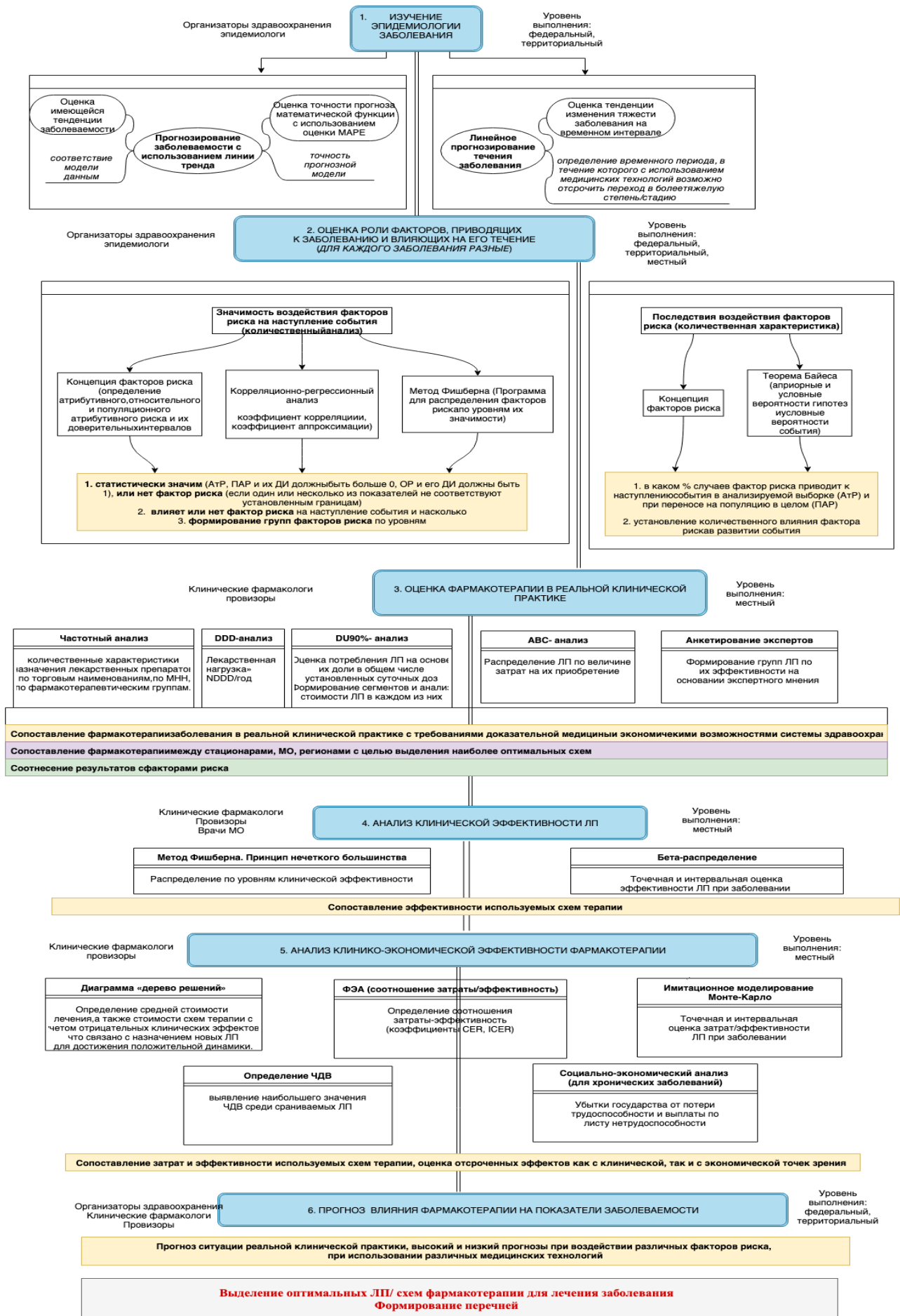


Рисунок 11 – Схема комплексной оценки потребления ЛП

Таблица 14- Критерии комплексной оценки потребления ЛП в реальной клинической практике.

Этапы оценки потребления ЛП		Критерии
Эпидемиологический мониторинг	1. Оценка эпидемиологии заболевания	- Распространенность заболевания в популяции; 3-5-летний прогноз показателей заболеваемости - Временной интервал перехода в более тяжелую стадию (для хронических заболеваний)
	2. Оценка роли факторов, приводящих к заболеванию и влияющих на его течение	Значим/не значим фактор, влияющий на развитие и течение заболевания: -статистически значимо или нет воздействие изучаемого фактора -определение количественной зависимости влияния фактора риска -уровень значимости воздействия фактора риска
Фармакоэпидемиологический мониторинг	3. Оценка фармакотерапии в реальной клинической практике	- Частота назначения ЛП и сопоставление со стандартами лечения. - Группы наиболее и наименее затратных ЛП в соответствии с их фактическим потреблением.
	4. Анализ клинической эффективности ЛП	Оптимальные с клинической точки зрения ЛП, при использовании которых достигаются целевые показатели терапии Показатели безопасности ЛП (частота побочных эффектов и нежелательных явлений в системе фармаконадзора) Количество и структура межлекарственных взаимодействий Показатели безопасности использования в условиях полипрагмазии (депрескрайбинг)
	5. Анализ клинико-экономической эффективности фармакотерапии	- Коэффициенты «затраты-эффективность» - Средняя стоимость фармакотерапии - Клинико-экономическая привлекательность сравниваемых медицинских технологий
6. Прогноз влияния фармакотерапии на показатели заболеваемости (долгосрочная оценка различных вариантов фармакотерапии (клиническая и экономическая)		Увеличение или снижение показателей заболеваемости при использовании ЛП в долгосрочной перспективе
<p align="center">Результат: ЛП с оптимальными клинико-экономическими характеристиками, включая отсроченные социально-экономические эффекты Обоснование для включения/исключения ЛП в ограничительные перечни и клинические рекомендации</p>		

На каждом из этапов комплексной оценки используются определенные математико-статистические методы, дающие объективные результаты (Рисунок 12).

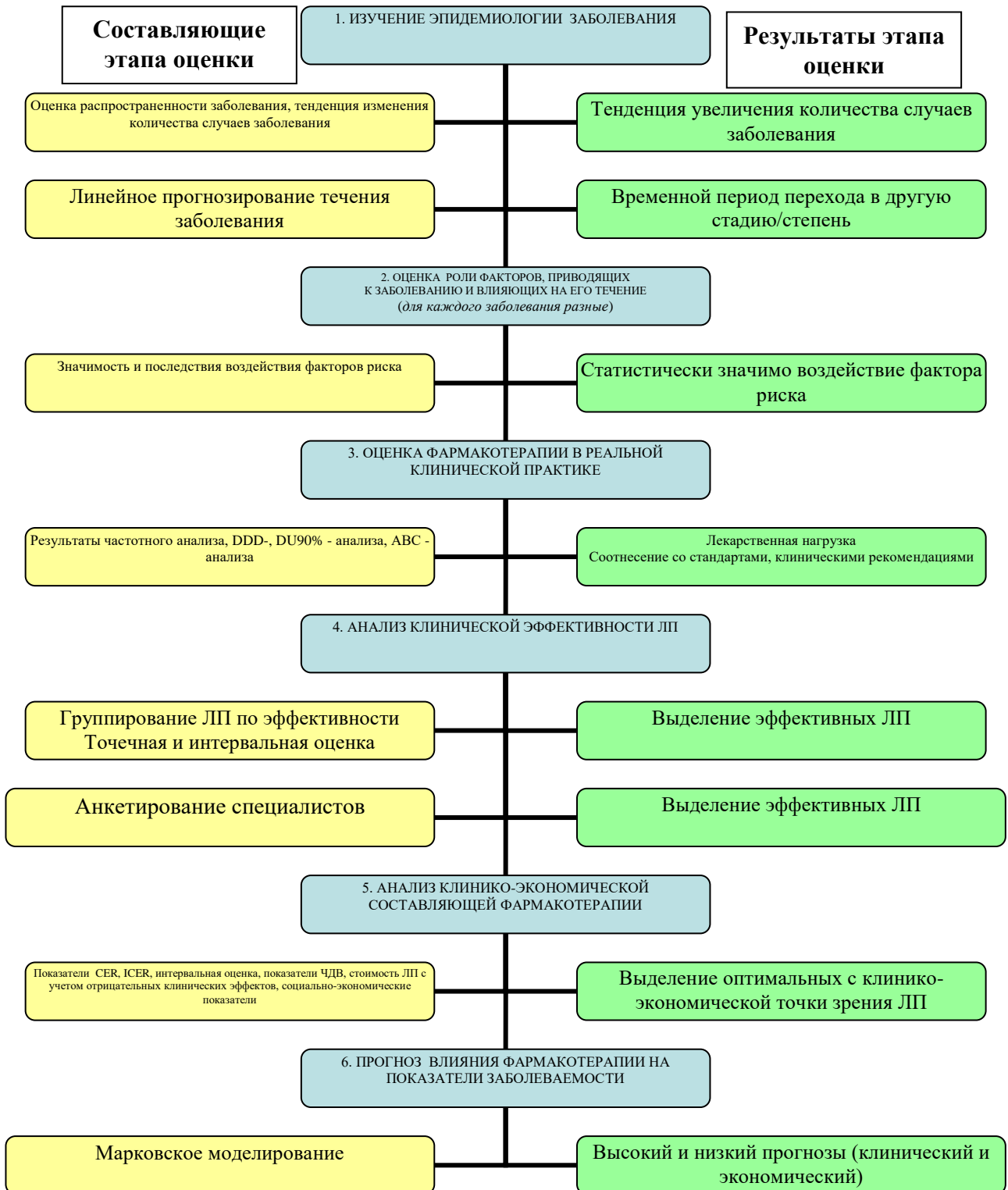


Рисунок 12 - Составляющие этапов и результаты комплексной оценки потребления ЛП.

Предлагаемые методологические подходы оценки потребления ЛП с целью оптимизации фармакотерапии заболевания включают в себя три основных блока: анализ заболеваемости и прогноз на определенный временной интервал (эпидемиологическая составляющая); оценка клинической эффективности используемых ЛП и схем на их основе в реальной клинической практике, в т.ч. отсроченные клинические эффекты для хронических заболеваний (клиническая составляющая); оценка затрат на схемы лечения, используемые в реальной клинической практике (экономическая составляющая).

Проведение оптимизации потребления ЛП крайне необходимо, особенно в настоящее время, когда на фармацевтическом рынке представлено огромное количество ЛП, в т.ч. и генерических. Особую важность приобретает процесс оптимизации фармакотерапии на основании результатов математико-статистического анализа клинической и экономической эффективности терапии, лишенный элементов субъективного мнения. Данная информация крайне важна при разработке и пересмотре стандартов лечения, клинических рекомендаций, формировании перечня жизненно важных ЛС, а также перечня критического импорта, при принятии решений о создании производства, инвестициях в производство. Учитывая то, что ЛП включаются в клинические рекомендации и ограничительные перечни на основе данных клинических исследований, которые зачастую проводятся с использованием оригинальных ЛП, использование широкого арсенала воспроизведенных ЛП в клинической практике, может довольно сильно изменять клинические результаты терапии.

В основе оптимизации потребления ЛП лежит определение наиболее эффективных схем фармакотерапии. Математико-статистические методы анализа и моделирования позволяют провести многокритериальный анализ для определения оптимальных как с клинической, так и с экономической точек зрения, схем фармакотерапии.

Предлагаемая комплексная оценка потребления ЛП в условиях реальной клинической практики с целью оптимизации назначения и использования ЛП включает шесть последовательных этапов: изучение эпидемиологии; исследование роли факторов риска в развитии и течении заболевания; исследование фармакотерапии заболеваний в условиях реальной клинической практики; анализ клинической эффективности ЛП; определение клинико-экономической составляющей терапии; прогнозирование влияния различных схем фармакотерапии на течение заболевания (клиническая и экономическая составляющая) и показатели заболеваемости.

Результатом проведения комплексной оценки потребления ЛП являются перечни ЛП, использование которых в фармакотерапии приводит к снижению лекарственной нагрузки, повышению клинической составляющей фармакотерапии, снижению затрат на лечение.

Предлагаемая схема комплексной оценки потребления ЛП является универсальной и может использоваться для разработки клинических рекомендаций, стандартов лечения, формирования оптимальных перечней ЛП на федеральном уровне, уровне Минздрава России. Также отдельные этапы комплексной оценки могут использоваться как на территориальном, так и на местном уровнях, уровне отдельной МО, с целью оптимизации фармакотерапии (клиническая, экономическая составляющие).

Комплексная оценка потребления ЛП в условиях реальной клинической практики является актуальной задачей современного здравоохранения в целом и системы лекарственного обеспечения в частности.

Функционирование системы лекарственного обеспечения связано с «ограничительными» перечнями ЛП. Утвержденные перечни сформированы для реализации различных задач в области лекарственного обеспечения и отличаются по номенклатуре, объемам, источникам финансирования. Важнейшим документом в части формирования системы лекарственного обеспечения в государственном секторе здравоохранения за счет средств системы ОМС, федерального и региональных бюджетов является перечень ЖНВЛП. По перечню ЖНВЛП осуществляются закупки лекарственных препаратов и лекарственное обеспечение граждан в условиях стационара. Процедура

формирования перечня ЖНВЛП, включая правила представления и экспертизы предложений о включении ЛП в перечень ЖНВЛП, регулируется Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871. Экспертиза Предложения включает документальную экспертизу, клиническую и клинико-экономическую оценку, проводимую экспертной организацией, подготовку рекомендаций главными внештатными специалистами и принятие окончательного решения комиссией по формированию перечней лекарственных препаратов и минимального ассортимента.

Оказание медицинской помощи при различных нозологиях осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями. Заключение о включении или не включении ЛП в клинические рекомендации основывается на принципах доказательной медицины. Основой доказательной медицины являются рандомизированные контролируемые исследования, проводимые на предрегистрационном этапе регистрации ЛП. Они, безусловно, имеют уровень доказательности, что учитывается в клинических рекомендациях. В клинических исследованиях статистически значимо оцениваются эффекты ЛП, однако их не всегда возможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики. Обусловлено это тем, что при переносе медицинской технологии (ЛП) в широкую практику использования не учитывается оценка эффективности и безопасности использования ЛП у пациентов с сопутствующими заболеваниями в условиях полипрагмазии. При этом во многих случаях сохраняется нерешенным вопрос, какая из нозологий является основной, а какая сопутствующей. В условиях большого количества межлекарственных взаимодействий, имеющих значительное место в условиях реальной клинической практики, показатели эффективности и безопасности ЛП, могут отличаться от полученных при клинических испытаниях. К тому же ограничением клинических исследований является отсутствие оценки долгосрочных эффектов. Это в свою очередь отражается на клинико-экономических показателях и социально-экономических последствиях лечения. Поэтому систематизация методов, разработка методологии и алгоритмов проведения комплексной оценки в условиях реальной клинической практики является востребованной на современной этапе развития здравоохранения. Результаты, полученные в итоге такой оценки, могут служить основой внесения изменений и дополнений в клинические рекомендации, ограничительные перечни ЛП. Поэтому в настоящее время приобретают значимость неинтервенционные исследования. Термин «неинтервенционные исследования» впервые был упомянут в ноябре 2016 г., когда были утверждены Правила надлежащей практики фармаконадзора и Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (ЕАЭС). В настоящее время этот термин в связи с распространением коронавирусной инфекции нашел более широкое применение на федеральном уровне. Постановлением Правительства РФ от 03.04.2020 N 441 "Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов" регламентировано, «изучение эффективности применения лекарственных препаратов осуществляется в рамках малоинтервенционного исследования с соблюдением принципов надлежащей клинической практики». В

результате таких исследований оцениваются данные реальной клинической практики (Real World Data) и доказательства, полученных на основе их анализа (Real World Evidence). Основой для сбора данных RWD в нашей стране может стать создание федерального регистра с данными обо всех льготниках с целью формирования плановой и фактической потребности в ЛП и своевременного осуществления их закупок, регламентированное Постановлением Правительства РФ от 12 октября 2020 г. № 1656 “Об утверждении Правил ведения Федерального регистра граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации”.

В 2018 г. FDA приступили к созданию так называемой Рамочной программы по совокупности доказательств в реальной клинической практике. В здравоохранении это первый шаг по систематизации данных реальной клинической практике и алгоритмов разработки их оценки. Данный подход способен привести к повышению доступности и улучшению качества медицинской помощи, а также к значительному повышению эффективности затрат в системе здравоохранения. Внедрение принципов анализа данных реальной клинической практики в сочетании с развитием информационных технологий должно стать основой реформирования системы здравоохранения (рисунок 13).



Рисунок 13. Структура комплексной оценки потребления в условиях реальной клинической практики

Оптимально совмещение результатов комплексной оценки потребления с данными системы фармаконадзора. После чего на основе депрескрайбинга выделить эффективные схемы с минимально возможной лекарственной нагрузкой на пациента. Необходимым условием предупреждения развития нежелательных реакций является эффективно организованная и функционирующая система фармаконадзора, целью которой является обеспечение безопасности лекарственной терапии. Основной задачей фармаконадзора, как контроля безопасности ЛП является выявление, прогнозирование и управление всеми потенциальными рисками, связанными с ЛП, а именно всеми положительными или отрицательными отклонениями от ожидаемого клинического результата. Данные отклонения обусловлены недостатком полноты или качества информации. После выхода ЛП на фармацевтический рынок, на уровне пострегистрационных исследований

безопасности выявляются новые положительные и ранее незарегистрированные неблагоприятные эффекты. Фармаконадзор вместе с комплексной оценкой потребления формирует наиболее полную картину эффективности и безопасности использования ЛП в условиях реальной клинической практике. Широкое внедрение депрескрайбинга, систематического процесса отмены ЛП или снижения дозы в случае, когда реальный или потенциальный ущерб от его назначения превышает пользу, позволит оптимизировать схемы фармакотерапии, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями в условиях полиморбидности, путем снижения лекарственной нагрузки на пациента.

На основании результатов проведенных исследований по комплексной оценке потребления ЛП в условиях реальной клинической практики была предложена формула прогнозирования потребности в ЛП с учетом данных о назначении и применении ЛП в реальной клинической практике: частоты назначения в отчетном периоде, частоты положительных клинических эффектов; размера популяции или среднего количества пациентов за отчетный период по МО, заболеваемости или распространенности заболевания в популяции (данный показатель при оценке для конкретной МО будет 1), доли пациентов, имеющих показания к лечению, доли пациентов, имеющих противопоказания к использованию, доли пациентов, имеющих непереносимость и средневзвешенного показателя потребления в отчетном периоде, который определяется на основе данных о фактическом потреблении на основании фармакоэпидемиологического анализа (учет средних показателей дозировки, кратности и длительности приема). Особенностью предложенной формулы расчетов является учет частоты положительных клинических эффектов в отчетном периоде при использовании ЛП или схемы терапии, а также частоты побочных эффектов и нежелательных реакций, которые могут быть связаны как с особенностями пациента, так и с особенностями рационального выбора фармакотерапии в условиях полиморбидности пациентов.

Предложенные методологические основы комплексной оценки могут быть использованы для различных заболеваний (Таблица 15). Проведение комплексной оценки позволяет получить полную картину анализа терапии заболевания.

Таблица 15 - Методологические основы этапов комплексной оценки потребления ЛП в реальной клинической практике.

1. ИЗУЧЕНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ <i>Эпидемиологические показатели</i> <i>Клинические показатели</i>	
Прогнозирование заболеваемости с использованием линии тренда	Линейное прогнозирование течения заболевания
<p>1. Оценка имеющейся тенденции заболеваемости – анализ математической функции, описывающей линию тренда (определение коэффициента детерминации - чем ближе значение коэффициента к 1, тем сильнее зависимость) Вывод: соответствие модели данным. <i>Модели с коэффициентом детерминации выше 80% являются достаточно хорошими (коэффициент корреляции превышает 90%).</i></p> <p>2. Оценка точности прогноза математической функции с использованием оценки MAPE Вывод: точность прогнозной модели (менее 10% - очень высокая; 10-20% - высокая; 20-50% - удовлетворительная; более 50% - неудовлетворительная).</p>	<p>Оценка тенденции изменения тяжести заболевания на временном интервале выбор показателя (клинического, биохимического) заболевания, изменение которого сопряжено с изменением тяжести заболевания оценка темпов изменения выбранного показателя (статистические данные) в границах значений данного показателя, соответствующих переходам в другие степени или стадии Вывод: определение временного периода, в течение которого с использованием медицинских технологий возможно отсрочить переход в более тяжелую степень/стадию</p>
2. ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРОВ, ПРИВОДЯЩИХ К ЗАБОЛЕВАНИЮ И ВЛИЯЮЩИХ НА ЕГО ТЕЧЕНИЕ, КАК ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ	
Значимость воздействия факторов риска на наступление события (количественный анализ)	Последствия воздействия факторов риска (количественная характеристика)
<p>Концепция факторов риска (определение атрибутивного, относительного и популяционного атрибутивного риска и их доверительных интервалов) Вывод: статистически значим (АТР, ПАР и их ДИ должны быть больше 0, ОР и его ДИ должны быть 1), или не значим (если один или несколько из показателей не соответствуют установленным границам)</p> <p>Корреляционно-регрессионный анализ (коэффициент корреляции и коэффициент аппроксимации) Вывод: влияет или нет фактор риска на наступление события и насколько</p> <p>Метод Фишберна (Программа для распределения факторов риска по уровням их значимости) Вывод: формирование групп факторов риска по уровням</p>	<p>Концепция факторов риска Вывод: в каком % случаев фактор риска приводит к наступлению события в анализируемой выборке (АТР) и при переносе на популяцию в целом (ПАР)</p> <p>Теорема Байеса (априорные и условные вероятности гипотез и условные вероятности события) Вывод: установление количественного влияния фактора риска в развитии события</p>
<p>Результат необходим для выбора оптимальной фармакотерапии, а также с целью снижения лекарственной нагрузки.</p> <p>Как соотносятся результаты с прогнозированием перехода заболевания в более тяжелую степень/стадию</p>	
3. ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	

Частотный анализ	DDD-анализ	DU90%-анализ	ABC-анализ	Анализ экспертного мнения
количественные характеристики назначения лекарственных препаратов по торговым наименованиям, МНН, фармакотерапевтическим группам.	Лекарственная нагрузка» NDDD/год	Оценка потребления ЛП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз Формирование сегментов и анализ стоимости ЛП в каждом из них	Распределение ЛП по величине затрат на их приобретение	Определение эффективных ЛП согласно экспертному мнению
Сопоставление фармакотерапии заболевания в реальной клинической практике с требованиями доказательной медицины и экономическими возможностями системы здравоохранения				
Сопоставление фармакотерапии между стационарами, МО, регионами с целью выделения наиболее оптимальных схем				
Соотнесение результатов с факторами риска				
4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛП				
Метод Фишберна Принцип нечеткого большинства			Бета-распределение	
Распределение по уровням клинической эффективности			Точечная и интервальная оценка эффективности ЛП при заболевании	
Сопоставление эффективности используемых схем терапии				
5. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ				
Диаграмма «дерево решений»	ФЭА (затраты/эффективность)	Имитационное моделирование Монте-Карло	Определение ЧДВ	Социально-экономический анализ (для хронических заболеваний)
Определение средней стоимости лечения, а также стоимости схем терапии с учетом отрицательных клинических эффектов, что связано с назначением новых ЛП для достижения положительной динамики.	Определение соотношения затраты-эффективность	Точечная и интервальная оценка затрат/эффективности ЛП при заболевании	выявление наибольшего значения ЧДВ среди сравниваемых ЛП	Убытки государства от потери трудоспособности и выплаты по листу нетрудоспособности
Сопоставление затрат и эффективности используемых схем терапии, оценка отсроченных эффектов				
6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ (МАРКОВСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ)				
Прогноз ситуации реальной клинической практики, высокий и низкий прогнозы при воздействии различных факторов риска, при использовании различных медицинских технологий				

Результатом проведения комплексной оценки потребления ЛП являются перечни ЛП, использование которых в фармакотерапии приводит к снижению лекарственной нагрузки, повышению клинической составляющей фармакотерапии, снижению затрат на лечение.

Предлагаемая схема комплексной оценки потребления ЛП является универсальной и может использоваться для разработки клинических рекомендаций, стандартов лечения, формирования оптимальных перечней ЛП на федеральном уровне, уровне Минздрава России. Также отдельные этапы комплексной оценки могут использоваться как на территориальном, так и на местном уровнях, уровне отдельной МО, с целью оптимизации фармакотерапии (клиническая, экономическая составляющие).

ВЫВОДЫ

1. В системе лекарственного обеспечения не в полной мере реализуется системный подход к анализу фармакотерапии в реальной клинической практике. Перспективами совершенствования лекарственного обеспечения являются: оптимизация оказания медицинской помощи на основании клинических рекомендаций с цифровизацией критериев качества; определение клинико-экономически обоснованных схем медикаментозного лечения; уменьшение лекарственной нагрузки на пациента и межлекарственных взаимодействий; развитие системы долгосрочного прогнозирования течения заболевания в контексте превентивности как составной части 4П-медицины. Тенденция к росту распространенности болезней органов дыхания явилась основанием использования данной группы заболеваний для анализа и моделирования системы лекарственного обеспечения.
2. Предложен инструмент системного подхода к анализу клинико-экономической приемлемости фармакотерапии с включением определения средневзвешенной стоимости схемы лечения и распределения ЛП по уровням значимости путем ранжирования весовых коэффициентов их сравнительной эффективности (метод Фишберна) в условиях реальной клинической практики. На основе данных унифицированных методик разработаны программы для ЭВМ, позволяющие автоматизировать оценку проводимой фармакотерапии и получать числовые показатели результатов, которые можно объективно сопоставлять с выделением оптимальной практики применения ЛП.
3. Объективные количественные результаты системной оценки применения медицинских технологий в практической медицине, полученные на основе валидных математических методик, характеризуются минимальной вариабельностью (диапазон ДИ95%) и повышают уровень доказательств, собранных в реальной клинической практике. Предложенные методики наряду с математическим моделированием способствуют быстрой и эффективной оценке лекарственного потребления, в том числе в условиях угрозы возникновения чрезвычайной ситуации (пандемия COVID-19).
4. Разработанная методика оценки клинической эффективности ЛП / схемы фармакотерапии на основании β - распределения и определения интервала клинической эффективности позволила прогнозировать частоту положительных клинических исходов и сравнивать их диапазон между собой с заданной надежностью. Преимуществом β - распределения является зависимость результата не только от среднего значения, но и от количества исходных данных, что позволяет анализировать выборки различного объема. Методика продемонстрировала валидность при оценке фармакотерапии различных болезней органов дыхания.

5. Высокая активность макролидов, в т.ч. оригинальных препаратов азитромицина [0,947 – 0,982] и кларитромицина [0,843 – 0,978], была продемонстрирована в терапии острого бронхита с бронхоспазмом, при этом эрадикация «атипичных» возбудителей снижает вероятность формирования БА (сила связи между персистирующей «атипичной» инфекцией и развитием БА у детей является высокой, $g_{xy}=0,96$). Формирование БА наблюдается у 8,96% детей, страдающих острым бронхитом с бронхоспазмом, по данным долгосрочного прогнозирования с использованием Марковского моделирования. Приемлемость модели доказана сопоставлением результатов с официальными данными статистики по первичной заболеваемости детей БА. Показана эффективность разработанных методик клинико-экономической оценки фармакотерапии.
6. Добавление монтелукаста к терапии увеличивало вероятность наступления положительного исхода фармакотерапии при обострении БА у детей на 17,00% (95%ДИ 10,91%-23,09%), увеличивало клиническую эффективность терапии в сравнении со схемами без АЛР: ИГКС/АЛР – [0,824 - 0,968], ИГКС– [0,600 -0,737] и ИГКС/ДДБА/АЛР – [0,820 - 0,990], ИГКС/ДДБА– [0,811 -0,943]. Предложенные методики в комплексе позволили объективно сделать заключение о целесообразности использования ЛП. Отмечено снижение на 41,5% социально-экономических потерь при стартовом назначении назначения схемы ИГКС/ДДБА /АЛР по сравнению со схемой ИГКС/ДДБА.
7. Отмечено снижение суммарных затрат при назначении ингибитора ФДЭ IV типа рофлумиласта в группе пациентов с ХОБЛ IV стадии по сравнению с контрольной группой на 10,4% на фоне снижения частоты перехода пациентов в IV стадию на 10,5%, по данным долгосрочного математического моделирования. Долгосрочное моделирование внедрения медицинской технологии позволило выделить не только клиническое, но и экономическое преимущество, которое отсутствовало при стартовом назначении и было сопряжено с дополнительными затратами.
8. На основе разработанного инструментария анализа фармакотерапии показано снижение средней стоимости АМТ тяжелой степени ВП на 58,7% в стационаре федерального уровня по сравнению со стационаром муниципального уровня с увеличением эффективности на 24,7%. Лекарственная нагрузка при лечении ВП тяжелой степени в стационаре муниципального уровня в 1,6 раза (в расчете на 1 пациента) превысила данный показатель для стационара федерального уровня на фоне межлекарственных взаимодействий умеренной силы, которые имели место в 16,7% случаев АМТ. Верифицированная методика с учетом коэффициента количественного потребления АМТ (DU90%) и антибиотикорезистентности позволила качественно и количественно сопоставить результаты фармакотерапии между стационарами МО с объективным определением лучшей практики для оптимизации назначения ЛП.
9. Представлена методика расчета потребности в ЛП с учетом данных по использованию ЛП в условиях реальной клинической практики (количество пациентов, имеющих показания и противопоказания к использованию ЛП, частота нежелательных явлений, которые привели к отмене ЛП) в виде математической формулы. Формула апробирована на примере расчета потребности в рофлумиласте для пациентов, страдающих ХОБЛ, на федеральном и региональном уровнях (потребность в ЛП для Нижегородской области составила 4,8% от общей потребности на федеральном уровне). Потребность в левофлоксацине на уровне стационара МО при использовании оптимальной практики назначения АМП превысила потребность, рассчитанную с учетом повседневной практики стационара, в 10,2 раза.

10. Разработана научная концепция комплексной оценки потребления ЛП в реальной клинической практике, представляющая собой последовательность проведения анализа и набор унифицированных математических методов, основанная на фармакоэпидемиологическом мониторинге и моделировании эффективности терапии, позволяющая объективно на основе статистических данных сопоставлять результаты фармакотерапии и определять оптимальные с клинической и экономической точек зрения схемы медикаментозного лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

Статьи в журналах перечня ВАК

1. Жукова, О.В. Клинические и экономические аспекты назначения антибиотиков у детей с острым обструктивным бронхитом (на примере Нижегородской области) / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова, Т.И. Елисеева, О.В. Руина, Е.А. Пономарева, В.И. Борисов // **Медицинский альманах**. - 2010. - №4. - с.63-67.
2. Жукова, О.В. Терапевтическая и экономическая целесообразность использования антибиотиков при лечении острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // **Проблемы управления здравоохранением**. - 2011. - №2(с. 54-57), № 5 (с. 76-79).
3. Жукова, О.В. Экономическая составляющая антибиотикотерапии на примере острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // **Медицинский альманах**. - 2011. - №4. - с.198-199.
4. Жукова, О.В. Распределение затрат на фармакотерапию острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара с учетом фармакоэкономических исследований / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // **Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология**. - 2011. - №3. - с.7-9.
5. Жукова, О.В. Распределение затрат на фармакотерапию острого обструктивного бронхита у детей в условиях реальной клинической практики и с учетом фармакоэкономических исследований / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // **Фарматека**. - 2011. - №18. - с.63-67.
6. Жукова, О.В. Клиническая и экономическая составляющие симптоматической терапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова // **Фарматека**. - 2012. - №15. - с.89-95.
7. Жукова, О.В. Клиническое и экономическое обоснование своевременного выявления и лечения атипичных инфекций при остром обструктивном бронхите с использованием методов математического моделирования / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова, В.Б. Федосеев // **Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология**. - 2012. - №4. - с.19-24
8. Жукова, О.В. Оценка экономической эффективности терапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей / О.В. Жукова // **Лечащий врач**. - 2013. - №1. - С.6-12
9. Коньшкіна, Т.М. Целесообразность применения антибактериальных средств при обострениях хронической обструктивной болезни легких в условиях стационара медицинских организаций / Т.М. Коньшкіна, О.В. Руина, О.В. Жукова, А.С. Токарева, А.М. Горохов // **Медицинский альманах**. - 2013. - №1. - С. 183-184.
10. Жукова, О.В. Влияние диагностики внутриклеточных микроорганизмов на показатели заболеваемости рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой в популяции детей Нижегородской области / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // **Проблемы стандартизации в здравоохранении**. - 2013. № 7-8. С. 26-31.
11. Жукова, О.В. Использование метода Фишберна и принципа нечеткого большинства в оценке клинической эффективности антибиотикотерапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей / О.В. Жукова // **Проблемы стандартизации в здравоохранении**. - 2014. - № 3-4. - С.37-41.
12. Жукова, О.В. Прогнозирование формирования бронхиальной астмы и связанных с этим затрат у детей с острым и рецидивирующим обструктивным / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна, В.Б. Федосеев // **Здравоохранение Российской Федерации**. 2015. Т. 59. № 1. С. 30-35.

13. Жукова, О.В. Распространенность атипичной микрофлоры среди пациентов с бронхообструктивными заболеваниями / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, А.С., Токарева, Т.Ю. Костарева, О.Ю. Кадников // **Русский медицинский журнал**. 2015. Т. 23. № 4. С. 242-244.
14. Жукова, О.В. Концепция факторов риска в оценке влияния "атипичных" возбудителей на формирование бронхиальной астмы у детей с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом / О.В. Жукова // **Российский медицинский журнал**. 2016. Т. 22, №2. С. 77-81.
15. Жукова, О.В. Эффективность и стоимость антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в типичной стационарной практике / О.В. Жукова, О.В. Руина, Е.А. Кузоватова, Т.М. Коньшкіна, Н.Н. Сухачева, И.С. Петелина // **Медицинские технологии. Оценка и выбор**. 2016. Т.25, №3 С.89-95
16. Жукова, О.В. Метод «затраты-эффективность» в оценке антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара / О.В. Жукова, С.В. Кононова // **Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология**. – 2016. – т.9, №3. – С.30-37
17. Жукова, О.В. Математическое моделирование клинико-экономической эффективности и определение чистой денежной выгоды от использований медицинских технологий (на примере антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита) / О.В. Жукова, С.В. Кононова // **Медицинские технологии. Оценка и выбор**. 2016. №4. С. 94-99
18. Жукова, О.В. Прогнозирование в медико-фармацевтических исследованиях с использованием уравнения тренда / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // **Сеченовский вестник**. 2017. №1. С. 27-30.
19. Жукова, О.В. Метод Фишберна — математико-статистический подход в оценке роли традиционных и атипичных возбудителей в этиологической структуре внебольничной пневмонии у взрослых / О.В. Жукова, Н.Ф. Бруснигина, С.В. Кононова, Е.В. Сперанская, Е.И. Ефимов // **Российский медицинский журнал** - 2017.- №3.- С.132-136
20. Жукова, О.В. Особенности клинико-экономической оценки терапии хронических заболеваний: несоответствие результатов классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов / О.В. Жукова, С.В. Кононова // **Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология**. – 2017. – т.10, №2. – С.44-52
21. Жукова, О.В. АВС-анализ фармакотерапии обострений бронхиальной астмы у детей в условиях стационара / О.В. Жукова, С.В. Кононова // **Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология**. – 2017. – т.10, №3. – С. 28-33.
22. Жукова, О.В. Особенности расчета средней стоимости терапии при проведении фармакоэкономического анализа (на примере противоастматической терапии у детей в стационаре) / О.В. Жукова, С.В. Кононова // **Медицинские технологии. Оценка и выбор**. 2017. №3. С.76-80
23. Жукова, О.В. Имитационное моделирование – наглядный метод оценки клинической и клинико-экономической эффективности лекарственных препаратов (на примере противоастматической терапии у детей в условиях стационара на основании ретроспективных исследований) / О.В. Жукова // **Сеченовский вестник**. 2017. №2 (28). С.67-72
24. Жукова, О.В. Моделирование изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна // **РМЖ**. 2017. № 18. С. 1272–1274.
25. Жукова, О.В. Антимикробная терапии внебольничной пневмонии в реальной клинической практике стационара (клинические и экономические аспекты)/ О.В. Жукова, О.В. Руина, М.В. Хазов, С.В. Романов // **Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология**. 2018. №1. С. 37-44.
26. Жукова, О.В. Математико-статистическая оценка влияния монтелукаста на клиническую эффективность противоастматической терапии у детей / О.В. Жукова // **Клиническая фармакология и терапия**. 2019. 28(1):40-43.
27. Жукова, О.В. Оценка клинической эффективности схем фармакотерапии с использованием программного комплекса для ЭВМ на основе метода Фишберна (на примере противоастматической терапии у детей) / О.В. Жукова, И.В. Никифорова// **Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология**. 2019. №1. С. 48-54.
28. Жукова, О.В. Анализ долгосрочной эффективности лекарственного препарата в терапии хронического заболевания - основа рациональной фармакотерапии (на примере использования рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни лёгких) / О.В. Жукова, А.Л. Хохлов // **Качественная клиническая практика**. 2020. № 3. С. 35-39.

29. Руина, О.В. Взаимосвязь структуры назначаемых препаратов с коморбидностью у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на госпитальном этапе / О.В. Руина, М.В. Хазов, В.И. Борисов, Т.М. Коньшкіна, О.В. Жукова и др. // **Современные проблемы науки и образования**. 2019. № 1. С. 31.
30. Руина, О.В. Взаимосвязь потребления антибиотиков и локальной микробиоты / О.В. Руина, О.В. Жукова, М.В. Хазов, В.И. Борисов, О.В. Мельниченко и др. // **Современные проблемы науки и образования**. 2020. № 1. С. 60.
31. Руина, О.В. Разработка протоколов антибиотикотерапии в отделении реанимации с учетом анализа микробной резистентности / О.В. Руина, М.Г. Фурман, В.А. Бельский, Т.Б. Тотмина и др. // **Современные проблемы науки и образования**. 2020. № 5. С. 85.

Статьи в журналах Scopus, Web of Science

32. Жукова, О.В. Концепция факторов риска в оценке влияния курения на обострения хронической обструктивной болезни легких / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // **Терапевтический архив**. 2015. №3. С. 23-26.
33. Жукова, О.В. Клинико-экономическая оценка результатов терапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна, В.Б. Федосеев // **Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины**. 2015. Т. 23. №4. С. 40-43.
34. Zhukova, Olga V. Fishburne's method and the classical method of pharmacoeconomic analysis in the evaluation of antibiotic treatment of acute and recurrent bronchitis in children / Olga V. Zhukova, Svetlana V. Kononova, Tatjana M. Konyshkina // **Int J Pharm Pharm Sci**, 2015, Vol 7, Issue 11, 185-190.
35. Жукова, О.В. Математико-статистическая оценка персистирующих возбудителей как факторов риска внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей / О.В. Жукова, Н.Ф. Бруснигина, С.В. Кононова, Е.В. Сперанская, Е.И. Ефимов // **Журнал инфектологии**. 2016. Т. 8, №2. С. 79-82
36. Zhukova, Olga V. Role of "atypical" microorganisms on the formation of bronchial asthma in children with acute and recurrent obstructive bronchitis / Olga V. Zhukova, Svetlana V. Kononova, Tatjana M. Konyshkina // **Asian J Pharm Clin Res**, Vol 10, Issue 4, 2017, 239-242
37. Жукова, О.В. Анализ эффективности антимикробной терапии внебольничной пневмонии в реальной клинической практике / О.В. Жукова, О.В. Руина, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // **Терапевтический архив**. 2017. №8. С. 17-21
38. Жукова, О.В. Моделирование клинической эффективности лекарственных препаратов с использованием бета-распределения (на примере антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей) / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, В.Б. Федосеев // **Антибиотики и химиотерапия**. 2017. № 11-12. С. 39-42.
39. Жукова, О.В. Лекарственная нагрузка в стационарной терапии обострений бронхиальной астмы у детей (DDD- и DU90% -анализ) / О.В. Жукова // **Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины**. 2018. №3. С. 186-188.
40. Жукова, О.В. Фармакоэпидемиологический DDD-, DU90%-анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях стационаров федерального и муниципального подчинения / О.В. Жукова, О.В. Руина, С.В. Кононова // **Пульмонология**. 2018. Т. 28. № 4. С. 430-435.
41. Zhukova, Olga V. Estimation of the Risk of Getting Community-Acquired Pneumonia and Acute Bronchitis in Case of Infection with "Atypical" Pathogens by using Bayes' Formulae / Zhukova Olga V., Brusnigina Nina F., Speranskaya Elena V. // **International Journal of Medical Research & Health Sciences**, 2018, 7(11): 171-177
42. Zhukova, Olga V. Methodology for determining the correlation of the clinical efficacy of therapy with the addition of a drug (for example, anti-asthma therapy in children) / Zhukova, Olga V. // **Research Results In Pharmacology**. 2019. 5(1): 97-101
43. Жукова, О.В. Статистическая зависимость между курением и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова // **Профилактическая медицина**. 2019. Т. 22. № 1. С. 79-83.
44. Zhukova, Olga V. Monte-Carlo simulation of clinical and economic effectiveness of drugs (on example of antibiotics therapy of acute bronchitis with bronchospasm in children) / Zhukova, Olga V. // **Research Results In Pharmacology**. 2019. 5(3): 95-100
45. Ионов, М.В. Оценка клинической эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией / М.В. Ионов, О.В. Жукова, Н.Э. Звартау, Д.И. Курапеев, Ю.С. Юдина // **Терапевтический архив**. 2020. № 1. С. 49-55.

46. Zhukova, O. V. Modeling the effect of tocilizumab on the case fatality rate in patients with severe COVID-19 / Zhukova, O.V., Khokhlov, A.L. // **International Journal of Pharmaceutical Research**. 2020. №12, P. 1984-1989.
47. Ionov, M.V. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients / M.V. Ionov, O.V. Zhukova, Y.S. Yudina, N.G. Avdonina, I.V. Emelyanov et al. // **Blood Pressure**. 2020.
48. Жукова, О.В. Сравнительный анализ эффективности системного глюкокортикостероида, ингибитора ИЛ-6, ингибитора ИЛ-1 и ингибитора янус-киназ в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании методик атрибутивной статистики и анализа межлекарственных взаимодействий / О.В. Жукова, И.Н. Каграманян, А.Л. Хохлов // **Фармация и фармакология**, 2020. №5. С. 316-324.

Программы для ЭВМ

49. Программа для оценки эффективности терапии за расчетный период (программа для ЭВМ). Свидетельство о регистрации №2018661532 от 07.09.2018 г.
50. Программа для распределения ЛП по уровням клинической эффективности (программа для ЭВМ). Свидетельство о регистрации №2018661570 от 10.09.2018 г.

Работы в прочих научных изданиях

51. Пономарева, А.А. Применение кларитромицина (фромлида) в терапии внебольничной пневмонии у детей / А.А. Пономарева, Т.М. Коньшкіна, А.М. Монахова, О.В. Жукова, И.В. Жданович // *Медицинский академический журнал – СПб.* - Том 10. № 5. - 2010. – С. 172
52. Пономарева, А.А. Анализ эффективности фармакоэкономических исследований препаратов для лечения синуситов у детей / А.А. Пономарева, Т.М. Коньшкіна, А.М. Монахова, О.В. Жукова, И.В. Жданович // *Медицинский академический журнал – СПб.* - Том 10. № 5. - 2010. – С. 172
53. Пономарева, А.А. Оценка эффективности антибактериальной терапии внебольничной терапии у детей на основе фармакоэкономического анализа / А.А. Пономарева, Н.А. Мозговая, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова, О.В. Жукова, И.В. Жданович и др. // *Медицинский альманах*. – 2011. – спецвыпуск, март 2011. – с.204-205
54. Пономарева, А.А. Антибиотикотерапия внебольничной пневмонии у детей: рациональность и фармакоэкономическое обоснование / А.А. Пономарева, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова, О.В. Жукова, И.В. Жданович и др. // *Сборник материалов конгресса «Тезисы докладов» XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. – Москва. – 2011, стр. 539
55. Жукова, О.В. Экономическая целесообразность антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова // *Рациональная фармакотерапия и клиническая фармакология: сб. тезисов V Конгресса*. - СПб, 2010. - с. 63-66.
56. Жукова, О.В. Клиническая и экономическая целесообразность фармакотерапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // *Современная фармацевтическая наука и практика: традиции, инновации, приоритеты: сб. материалов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 40-летию фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета*: 2011.-с.26-27.
57. Жукова, О.В. Оптимизация диагностических мероприятий при остром обструктивном бронхите как начальном этапе формирования бронхиальной астмы / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова, В.Б. Кузин, Ю.А. Белькин // *Украинский медицинский альманах*. – 2012. - №5. – с.113-115.
58. Жукова, О.В. Моделирование клинической и экономической результативности диагностики атипичных инфекций у детей с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом / О.В. Жукова // *Медиаль*. – 2013. - №1.-С. 118.
59. Zhukova, Olga V. Evaluation of the clinical and economic rationality in treatment of a disease (e.g. acute and recurrent obstructive bronchitis) using mathematical methods / Olga V. Zhukova // *Materials of XIII international Medical “Euromedica-Hannover”*, 5-6 июня 2014 г, Hannover, Germany. P.175-176.
60. Жукова, О.В. Моделирование влияния угрожающих факторов на течение заболевания (на примере бронхообструктивных заболеваний) / О.В. Жукова // *Da.Signa – Альманах* – 2014. Москва: Издательство ОКИ, 2014. – 49 с (36-37).
61. Жукова, О.В. Метод Фишберна - метод оценки клинической эффективности лекарственных препаратов / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна // *Фармация и фармакология*. 2015. №5(12). С.42-46.
62. Жукова, О.В. Математические методы в фармакоэкономической оценке заболевания / О.В. Жукова // *Медиаль*. 2015. №1 (15). С.245
63. Жукова, О.В. Структура антибиотикотерапии и противовирусной терапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара / О.В. Жукова, О.В. Руина, С.А. Горбунова, Т.Ю. Костарева, О.Ю. Кадников, Т.М. Коньшкіна // *Практика педиатра*. – 2016. - №5. – С.14-17

64. Жукова, О.В. Модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшкіна // Сибирский медицинский журнал. 2016. №6. С. 22-27
65. Жукова, О.В. Метод Фишберна, Монте-Карло моделирование и классический метод фармакоэкономического анализа в оценке антибиотикотерапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей / О.В. Жукова // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №1. - С.208
66. Жукова, О.В. Соответствие антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара стандартам лечения (клинико-фармакологический анализ) / О.В. Жукова, О.В. Руина // Сборник научных материалов XI международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2016. – 181 с. (56-58)
67. Жукова, О.В. Математико – статистические методы в оценке фармакотерапии (на примере антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита) / О.В. Жукова // Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. –М. 2017 год. – 303 с. (285-286)
68. Жукова, О.В. Клиническая и экономическая составляющие терапии больных ревматологического профиля в условиях стационара / О.В. Жукова, Д.М. Бекмансурова, О.В. Руина // Медиаль - № 1 (19). - март, 2017. С.310
69. Жукова, О.В. Математико-статистический анализ в оценке эффективности фармакотерапии - инструмент принятия управленческих решений / О.В. Жукова // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста. Материалы III Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. 2017. С.58-60
70. Жукова, О.В. Клинико-фармакологический и фармакоэпидемиологический анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в стационаре региона / О.В. Жукова, О.В. Руина // Актуальные вопросы современной медицины: материалы II Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 5-6 октября 2017 г.). – Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2017. – 238 с. (48-51)
71. Жукова, О.В. Имитационное моделирование – наглядный метод оценки клинической и клинико-экономической эффективности лекарственных препаратов / О.В. Жукова // Сборник научных материалов XII международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2017. – 216 с. (42-44)
72. Жукова, О.В. Диаграмма «дерево решений» в расчете средней стоимости терапии при проведении фармакоэкономического анализа / О.В. Жукова // Сборник научных материалов XII международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2017. – 216 с. (48-50)
73. Жукова, О.В. DDD- И DU90%- анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в реальной клинической практике / О.В. Жукова // Сборник научных материалов XII международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2017. – 216 с. (45-47)
74. Жукова, О.В. Роль монтелукаста в терапии бронхиальной астмы у детей // О.В. Жукова // Материалы IX Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». (г. Тюмень, 29-30 ноября 2017 г.). Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2017. 162 с. (50-51)
75. Жукова, О.В. Социально-экономический анализ – важный элемент оценки использования медицинских технологий в терапии бронхиальной астмы // О.В. Жукова // Сборник трудов конгресса. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина –М. : ДизайнПресс, 2017. – 268 с. (95 с.)
76. Жукова, О.В. Объективная оценка клинической эффективности монтелукаста в противоастматической терапии у детей на основании математико-статистического анализа // О.В. Жукова // Сборник трудов конгресса. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина –М. : Дизайн Пресс, 2017. – 268 с. (96 с.)
77. Жукова, О.В. Влияние курения на обострение хронической обструктивной болезни легких. результаты математико-статистического анализа / О.В. Жукова // Сборник трудов конгресса. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина –М. : ДизайнПресс, 2017. – 268 с. (138-139 с.)
78. Жукова, О.В. Математико-статистические методы в определении клинической эффективности лекарственных препаратов в реальной клинической практике / О.В. Жукова // Сборник материалов VII международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2017» / Отв. ред. Н.А. Гавришева. – СПб., 2017. – 479 с. (406-407)
79. Жукова, О.В. Оценка использования медицинских технологий в терапии заболевания: социально-экономический анализ (на примере терапии обострения бронхиальной астмы у детей) / О.В. Жукова //

сборник материалов XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» 5–6 апреля 2018 г. / Под ред. Л.М. Железнова, М.П. Разина, Е.С. Прокопьева – Киров: Кировский государственный медицинский университет, 2018. – 468 с. (250 – 251).

80. Жукова, О.В. Статистическая зависимость между курением и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких / О.В.Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Коньшклина // Профилактическая медицина. 2019. 22 (1): 74 – 78.

81. Жукова, О.В. Оценка факторов риска как ключевой элемент оптимизации фармакотерапии / О.В.Жукова // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М.: Видокс, 2019. 149 с. (17)

82. Жукова, О.В. Эпидемиологический мониторинг факторов риска и фармакоэпидемиологический анализ - основа оптимизации фармакотерапии / О.В. Жукова // В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Материалы XXI Всероссийской научной заочной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Под редакцией Л.М. Железнова, М.П. Разина, Е.С. Прокопьева. 2020. С. 148-149.

83. Жукова, О.В. Методология анализа факторов риска в развитии и течении заболевания на основе математико-статистических методов (на примере болезней органов дыхания) / О.В. Жукова // В сборнике: Анализ риска здоровью - 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания. Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. В 2-х томах. Под редакцией А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. 2020. С. 408-413.

Учебные пособия и главы в монографиях

84. Жукова, О.В. Математические методы в оценке принятия решений об использовании медицинской технологии / О.В.Жукова, С.В. Кононова // учебное пособие. – Нижний Новгород: издательство ПИМУ, 2019. 93с. *Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные образовательные программы высшего образования по направлению подготовки специалиста 33.05.01 «Фармация»*

85. Жукова, О.В. Основы фармакоэпидемиологического анализа (DDD-, DU90% -, ABC- анализ, метод Фишберна) / О.В. Жукова, С.В. Кононова, О.В. Руина // учебное пособие. – Нижний Новгород: издательство Ремедиум, 2019. 57с. *Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные образовательные программы высшего образования по направлению подготовки специалиста 33.05.01 «Фармация»*

86. Жукова, О.В. Моделирование и прогнозирование результатов использования технологий здравоохранения / О.В. Жукова, С.В. Кононова // В книге: Роль фармакоэкономических исследований в управлении качеством лекарственной помощи. Коллективная научная монография. Нижний Новгород. Изд-во Ремедиум Приволжье. 2015,162 с. (С. 114-149).

ЖУКОВА Ольга Вячеславовна

**МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-
ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА С УЧЕТОМ ПРИНЦИПОВ
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Подписано в печать 26.02.2021. Формат 60 x 84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Уч.-изд. л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ 128.

Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева

Типография НГТУ.

Адрес университета и полиграфического предприятия:

603950, ГСП-41, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24